

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Ribavirin BioPartners 200 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Ribavirin BioPartners filmtabletta 200 mg ribavirint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kerek, fehér, bikonvex filmtabletta.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Ribavirin BioPartners felnőttek, 3 éves és ennél idősebb gyermekek és serdülők krónikus hepatitis C vírusfertőzésének (HCV) kezelésére javasolt, és csak interferon alfa-2b-vel végzett kombinációs kezelés részeként alkalmazható. A ribavirin monoterápiában nem alkalmazható.

A ribavirin és más típusú (azaz nem alfa-2b) interferon együttes alkalmazásának biztonságosságára illetve hatásosságára vonatkozó információ nem áll rendelkezésre.

#### Terápia-naiv betegek

*Felnőtt betegek:* A Ribavirin BioPartners interferon alfa-2b-vel kombinációban azoknak az 1-es genotípusú kivételével bármilyen típusú krónikus, hepatitis C-ben szenvedő, korábban nem kezelt felnőtt betegeknek a kezelésére javasolt, akiknek a májműködése nem dekompenzálódott, az alanin-amino-transzferáz (ALT) értéke emelkedett, és akik hepatitis C vírus ribonukleinsavra, HCV-RNS-re pozitív. (lásd 4.4 pont)

*3 éves és ennél idősebb gyermekek és serdülők:* A Ribavirin BioPartners interferon alfa-2b-vel végzett kombinációs kezelés részeként azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyermekeknek és serdülőknek a kezelésében való felhasználásra javasolt, akik az 1-es genotípus kivételével bármilyen típusú krónikus hepatitis C-ben szenvednek, korábban nem kezelték őket, a májműködésük kompenzált, és akik HCV-RNS pozitívak.

Amikor úgy döntünk, hogy a kezeléssel nem várjuk meg a felnőttkor elérését, fontos figyelembe venni, hogy a kombinációs kezelés gátolta a növekedést. A gátolt növekedés nem biztos, hogy visszafordítható. A kezeléssel történő döntésnek minden beteg esetén egyénileg kell történnie (lásd 4.4 pont).

#### Olyan betegek, akiknél az előző kezelés sikertelen volt

*Felnőtt betegek:* A Ribavirin BioPartners interferon alfa-2b-vel kombinációban azoknak a krónikus hepatitis C-ben szenvedő felnőtt betegeknek a kezelésére javasolt, akik korábban reagáltak az interferon alfa monoterápiára (az ALT érték normalizálódott a kezelés végére), de ezt követően visszaestek (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a krónikus hepatitis C kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdenie és monitoroznia.

A Ribavirin BioPartners-t interferon alfa-2b-vel kombinációban kell alkalmazni!

Az interferon alfa-2b felírásával kapcsolatos információ tekintetében olvassa el a kérdéses termékre vonatkozó alkalmazási előírást is.

### **A beadandó anyag mennyisége**

A Ribavirin BioPartners adagja a beteg testtömegétől függ. A Ribavirin BioPartners tablettát szájon át, minden nap, két részletre osztva kell bevenni (reggel és este) étkezés közben.

### **Felnőtt betegek:**

A Ribavirin BioPartners adagja a beteg testtömegétől függ (**1. táblázat**).

A Ribavirin BioPartners-t interferon alfa-2b-vel (3 millió nemzetközi egység hetente háromszor) kombinációban kell alkalmazni. A kombinációs kezelés kiválasztása a beteg jellemzőin alapul. Az alkalmazott kezelési módot a várt hatásosság és a kombinációs kezelés biztonságossága alapján kell kiválasztani minden egyes beteg esetében (lásd 5.1 pont).

A beteg testtömege (kg)	A Ribavirin BioPartners napi adagja	A 200 mg-os filmtabletták száma
< 65	800 mg	4 <sup>a</sup>
65 - 80	1000 mg	5 <sup>b</sup>
81 - 105	1200 mg	6 <sup>c</sup>
> 105	1400 mg	7 <sup>d</sup>

a: 2 reggel, 2 este

b: 2 reggel, 3 este

c: 3 reggel, 3 este

d: 3 reggel, 4 este

### **Ribavirin BioPartners filmtabletta interferon alfa-2b-vel kombináltan:**

A klinikai vizsgálatok eredményei alapján a betegek legalább hat hónapos kezelése javasolt. Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol a betegeket egy évig kezelték, azt találták, hogy kevéssé valószínű, hogy azoknál a betegeknél, akik a hat hónapos kezelés után nem mutattak virológiai választ (HCV-RNS a kimutatható alsó érték alatt), tartós virológiai válasz alakul ki (HCV-RNS a kimutatható alsó érték alatt a kezelés leállítását követően hat hónappal).

#### *A kezelés időtartama - Terápia-naiv betegek*

- **Nem 1-es genotípus:** Egyéb prognosztikai faktorok (pl. életkor > 40 év, férfi nem, áthidaló fibrosis) alapján kell eldönteni, hogy kiterjesztik-e a kezelést egy évre a hat hónapos kezelés után HCV-RNS negatív betegeknél.

#### *A kezelés időtartama – Ismételt kezelés*

- **1-es genotípus:** A kezelést további hat hónapig kell folytatni (azaz, összesen egy évig) azoknál a betegeknél, akik HCV-RNS negatívvá váltak hat hónapos kezelés után.
- **Nem 1-es genotípus:** Egyéb prognosztikai faktorok (pl. életkor > 40 év, férfi nem, áthidaló fibrosis) alapján kell eldönteni, hogy kiterjesztik-e a kezelést egy évre a hat hónapos kezelés után HCV-RNS negatív betegeknél.

### **3 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők:**

Figyelem! Olyan betegek esetében, akiknek testtömege <47 kg, vagy akik nem tudják lenyelni a filmtablettát, rendelkezésre áll a ribavirin belsőleges oldat, és alkalmazhatóság esetén azt kell használni.

A gyermekek és serdülők adagját a Ribavirin BioPartners esetében a testtömeg, az interferon alfa-2b esetében a testfelület alapján kell meghatározni.

*Az interferon alfa-2b-vel végzett kombinációs kezelésnél alkalmazandó adag:*

Ebben a populációban végzett klinikai vizsgálatokban a ribavirint és az interferon alfa-2b-t 15 mg/ttkg/nap, illetve hetente háromszor 3 millió nemzetközi egység (MNE)/m<sup>2</sup> adagban alkalmazták (2. táblázat).

2. táblázat A Ribavirin BioPartners testtömeg alapján számított adagja gyermekeknek és serdülőknek, interferon alfa-2b-vel kombinációban alkalmazva.		
A beteg testtömege (kg)	A Ribavirin BioPartners napi adagja	A 200 mg-os tabletták száma
47 - 49	600 mg	3 tablettá <sup>a</sup>
50 - 65	800 mg	4 tablettá <sup>b</sup>
> 65	Lásd a felnőtt adagolási táblázatot (1. táblázat)	

<sup>a</sup> 1 reggel, 2 este

<sup>b</sup> 2 reggel, 2 este

*A kezelés időtartama gyermekeknél és serdülőknél*

- 2-es vagy 3-as genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

### **Adagmódosítás minden betegnél**

Ha súlyos mellékhatások vagy kóros laboratóriumi értékek jelentkeznek a ribavirin és interferon alfa-2b-kezelés alatt, mindkét szer adagját -ha ez megfelelő - módosítani kell a mellékhatások megszűnéséig. A dózismódosításra a klinikai vizsgálatokban irányelveket dolgoztak ki (lásd Irányelvek az adag módosítására, 3. táblázat). Mivel az együttműködés fontos lehet a terápia kimenetele szempontjából, az adagot lehetőség szerint a javasolt standard dózishoz a lehető legközelebb kell tartani. Nem lehet kizárni a ribavirin-adag csökkentésének a hatásossági eredményekre gyakorolt potenciálisan negatív hatását.

3. táblázat Az adag módosítására vonatkozó, a laboratóriumi eredményeken alapuló irányelvek			
Laboratóriumi értékek	Csak a Ribavirin BioPartners napi adagját kell csökkenteni (lásd 1. megjegyzés), ha:	Csak az interferon alfa-2b adagját kell csökkenteni (lásd 2. megjegyzés), ha:	Az alábbi eredmények esetén abba kell hagyni a kombinációs kezelést:**
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Felnőttek: Hemoglobin azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében stabil szívbetegség szerepel Gyermekek és serdülők: nem vonatkozik (lásd 4.4 pont)	≥ 2 g/dl csökkenés a hemoglobinértékben a kezelés bármely 4 hetes időszaka alatt (tartós adagcsökkentés)		< 12 g/dl 4 héttel az adagcsökkentés után
Leukocitaszám	-	< 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l	< 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l
Neutrofilszám	-	< 0,75 × 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l
Thrombocytaszám	-	< 50 × 10 <sup>9</sup> /l (felnőttek) < 70 × 10 <sup>9</sup> /l (gyermekek és serdülők)	< 25 × 10 <sup>9</sup> /l (felnőttek) < 50 × 10 <sup>9</sup> /l (gyermekek és serdülők)
Bilirubin – direkt	-	-	2,5 × NTFH*

Bilirubin – indirekt	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (felnőttek) > 5 mg/dl (több mint 4 hétig) (interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekek és serdülők)
Szérum kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatininclearance	-	-	Abba kell hagyni a Ribavirin Biopartners kezelést, ha a CrCl < 50 ml/perc
Alanin-amino-transzferáz vagy aszpartát-amino-transzferáz (ALAT/ASAT)	-	-	2-szerese a kiindulási értéknek és > 10 × NTFH* vagy 2-szerese a kiindulási értéknek és > 10 × NTFH*

\* A normál tartomány felső határa

\*\* Az adagmódosítással és a terápia abbahagyásával kapcsolatban olvassa el az interferon alfa-2b alkalmazási előírását.

1. megjegyzés: Felnőtteknél a Ribavirin BioPartners adagjának első csökkentése napi 200 mg-mal történik (kivéve a napi 1400 mg-ot kapó betegeknél, akiknél az adag csökkentése napi 400 mg legyen). Amennyiben szükséges, a Ribavirin BioPartners adagjának másodszori csökkentése további 200 mg/nap legyen. Azok a betegek, akiknek Ribavirin BioPartners adagját napi 600 mg-ra csökkentették, reggel egy 200 mg-os tablettát, este pedig két 200 mg-os tablettát kapnak.

A Ribavirin BioPartners-szel és interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél és serdülőknél 7,5 mg/kg/napra kell csökkenteni a ribavirin adagját.

2. megjegyzés: Ribavirin BioPartners-szel és interferon alfa-2b-vel kezelt felnőtt, valamint gyermek és serdülő betegeknél az interferon alfa-2b adagját a felére kell csökkenteni.

### **Különleges betegcsoportok**

*Alkalmazás károsodott veseműködés esetén:* A ribavirin farmakokinetikája károsodott veseműködésű betegeknél a látszólagos kreatininclearance csökkenése következtében változik meg (lásd 5.2 pont). Ezért minden betegnél javasolt a veseműködés ellenőrzése a ribavirin-kezelés megkezdése előtt. Azok a betegek, akiknél a kreatininclearance < 50 ml/perc, nem kezelhetők ribavirinnel (lásd 4.3 pont). A károsodott veseműködésű betegeket szorosabban kell monitorozni az anémia kialakulását illetően. Ha a szérumkreatinin > 2,0 mg/dl fölé emelkedik (**3. táblázat**), a Ribavirin BioPartners és az interferon alfa-2b adása nem folytatható.

*Alkalmazás károsodott májműködés esetén:* A ribavirin és a májműködés között farmakokinetikai interakció nem valószínű (lásd 5.2 pont), ezért károsodott májműködés esetén a ribavirin adagjának módosítása nem szükséges. Súlyosan károsodott májműködés vagy dekompenzált cirrózis esetén a ribavirin alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

*Alkalmazás időseknél (≥ 65 év felett):* A ribavirin farmakokinetikáját az életkor valószínűleg nem befolyásolja jelentős mértékben. Azonban a fiatalabb betegekhez hasonlóan a vesefunkciót a ribavirin adása előtt meg kell határozni (lásd 5.2 pont).

*Alkalmazás 18 év alatti betegeknél:* A ribavirin interferon alfa-2b-vel kombinációban alkalmazható 3 éves vagy idősebb gyermekekben és serdülőkben. A gyógyszerforma megválasztása a beteg egyedi jellemzőitől függ (lásd 4.1 pont). A ribavirin biztonságosságát és hatásosságát más interferonnal (azaz nem az alfa-2b) együtt alkalmazva nem értékelték ezeknél a betegeknél.

*HCV/HIV társfertőzés:* Azoknál a betegeknél, akik a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) kezelés mellett egyidejűleg ribavirin és interferon alfa-2b kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetettek a mitokondriális toxicitás, a laktacidózis illetve a májdekompensáció kialakulása szempontjából (lásd 4.4 pont). Tanácsos a retrovírus-ellenes készítmények alkalmazási előírását is áttanulmányozni.

#### 4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhes nők (lásd 4.4, 4.6 és 5.3 pont). A Ribavirin BioPartners alkalmazása nem kezdhető el a kezelés előtt közvetlenül végzett, negatív eredményű terhességi teszting.
- Szoptatás.
- Az anamnézisben szereplő, korábban fennálló súlyos szívbetegségek, ide értve az instabil vagy kezeletlen szívbetegséget az előző hat hónapban (lásd 4.4 pont).
- Súlyos, legyengítő egészségügyi állapot.
- Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek, azok a betegek, akiknek a kreatininclearance-e < 50 ml/perc és/vagy művese kezelést kapnak.
- Súlyosan károsodott májműködés (Child-Pugh-osztályozás szerint B vagy C) vagy dekompenzált májcirrózis.
- Haemoglobinopathiák (pl. thalassaemia, sarlósejtes anémia).
- A peginterferon alfa-2b-vel történő kezelés megkezdése ellenjavallt olyan HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek cirrhosisa van és Child-Pugh pontszáma  $\geq 6$ .

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági készletés vagy öngyilkossági kísérlet.

A peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel történő együttadás miatt:

- Autoimmun hepatitis; vagy autoimmun betegség az anamnézisben.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### **Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások:**

a ribavirin és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációjával kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos utánkövetés alatt. Ribavirin és interferon alfa-2b kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4 %, ill. 1 %) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánkövetés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai mellékhatásokat (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyág). Az alfa interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az (olykor mások ellen irányuló, pl. gyilkossági gondolatok), bipoláris zavarok, mánia, agresszív viselkedés, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknél gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális súlyosságára a gyógyszer felíró orvosnak gondolnia kell, s a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági készletés állapítható meg, javasolt a ribavirin és a peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b leállítása és a beteg követése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

*Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek:* Ha a ribavirin és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációjával a kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknél, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő, személyre szabott diagnosztikája és terapiás ellátása biztosított.

A ribavirin és interferon alfa-2b vagy peginterferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont).

*Szerhasználatban/abúzusban szenvedő betegek:*

Azoknál a HCV-fertőzött betegeknél, akiknél egyidejűleg szerhasználati (alkohol, kannabis, stb.) betegség áll fenn, alfa interferon-kezelés alatt nagyobb a pszichiátriai betegségek kialakulásának vagy a már meglévő pszichiátriai kórképek exacerbációjának a kockázata. Ha az alfa interferon-kezelést szükségesnek ítélik meg ezeknél a betegeknél, a pszichiátriai komorbiditások meglétét és egyéb szerhasználat potenciális lehetőségét a terápia megkezdése előtt gondosan értékelni és megfelelően kezelni kell. Amennyiben szükséges, megfontolandó egy mentálhigiénés gondozót vagy függőség-specialistát is bevonó, komplex megközelítés, a beteg értékelése, kezelése és követése céljából. A betegeket szorosan monitorozni kell a kezelés alatt és a kezelés befejezése után is. Pszichiátriai kórképek és a szerhasználat újbóli megjelenésekor vagy kialakulásakor korai beavatkozás ajánlott.

**Növekedés és fejlődés (gyermekek és serdülők):**

A legfeljebb 48 hétig tartó interferon (standard és pegilált)/ribavirin kombinációs terápia ideje alatt a 3 és 17 év közötti betegeknél gyakran figyeltek meg fogyást és növekedés gátlást (lásd 4.8 és 5.1 pont). A standard interferon/ribavirin kombinációs terápiában részesített gyermekek hosszabb távú adatai is jelzik a növekedés jelentős visszamaradását (a magasság percentil kiindulási értékéhez képest 15 percentilt meghaladó csökkenését) a gyermekek 21 %-ánál, annak ellenére, hogy esetükben a kezelés több mint 5 éve befejeződött.

*Az esetek egyenkénti előny/kockázat értékelése gyermekeknél:*

A kezelés várható előnyeit alaposan mérlegelni kell a gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt biztonságossági eredmények figyelembe vételével (lásd 4.8 és 5.1 pont).

- Fontos figyelembe venni, hogy a kombinációs kezelés növekedésgátlást okozott, melynek reverzibilitása bizonytalan.
- Ezt a kockázatot össze kell vetni a gyermek betegségének sajátosságaival, úgymint a betegség progressziójának bizonyítékával (nevezetesen fibrosis), a betegség progresszióját hátrányosan befolyásoló társbetegségekkel (mint pl. HIV társfertőzés), csakúgy, mint a válaszadás prognosztikai faktoraival (HCV genotípus és vírusterheltség).

Amennyiben lehetséges, a gyermeket a pubertáskori hirtelen növekedés időszaka után kell kezelni, a növekedésgátlás veszélyének csökkentése érdekében. Nem áll rendelkezésre adat a nemis éérésre.

A klinikai vizsgálatok eredményei szerint a ribavirin monoterápiában történő alkalmazás esetén nem hatásos, és a ribavirin önmagában nem alkalmazható. A kombináció biztonságosságát és hatásosságát csak a ribavirin tabletták peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b injekciós oldattal történő együttes alkalmazása esetén igazolták.

Válogatott krónikus hepatitis C vizsgálatokban minden betegnél májbiopsziát végeztek a vizsgálatba való bekerülés előtt, de bizonyos esetekben (azaz 2-es és 3-as genotípusú betegeknél) a kezelés szövettani megerősítés nélkül is lehetséges. Az érvényben lévő kezelési irányelvek alapján kell eldönteni, hogy szükséges-e májbiopszia a kezelés megkezdése előtt.

**Hemolízis:** A klinikai vizsgálatokban a hemoglobinszint 10 g/dl alá történő csökkenését észlelték ribavirin és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációjával kezelt felnőtt betegek legfeljebb 14 %-ánál, illetve gyermekek és serdülők 7 %-ánál. Bár a ribavirinnek nincs direkt szív-érrendszeri hatása, a ribavirin alkalmazásával összefüggésben kialakuló anémia a szívfunkció romlását vagy a koszorúér-betegség tüneteinek súlyosbodását, illetve mindkettőt eredményezheti. Ezért a ribavirin csak elővigyázatossággal adható fennálló szívbetegség esetén (lásd 4.3 pont). A kardiális állapotot a kezelés kezdete előtt fel kell mérni, és a kezelés alatt klinikailag monitorozni kell; romlás jelentkezése esetén a kezelést le kell állítani (lásd 4.2 pont).

**Szív-ér rendszer:** Azokat a felnőtt betegeket, akiknek az anamnézisében pangásos szívelégtelenség, szívizominfarktus és/vagy korábbi vagy jelenleg fennálló ritmuszavar szerepel, szorosan kell monitorozni. Azoknál a betegeknél, akiknek fennálló szívbetegsége van, a kezelés előtt és alatt elektrokardiogram készítése javasolt. A szívritmuszavarok (elsősorban a supraventricularis eredetűek) rendszerint jól reagálnak a szokásos kezelésre, de kezelés leállítása is szükséges lehet. Nem állnak

rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

**Ákut túlérzékenység:** Ha akut túlérzékenységi reakció jelentkezik (pl. urticaria, angiooedema, bronchoconstrictio, anaphylaxia), a ribavirin alkalmazását azonnal le kell állítani, és megfelelő orvosi kezelést kell elkezdeni. Átmeneti bőrkiütések jelentkezése nem teszi szükségessé a kezelés megszakítását.

**Szemelváltozások:** A ribavirint alfa-interferonokkal, kombinációs terápiában alkalmazzák. Alfa-interferonokkal történt kombinációs kezelés után ritkán retinopathiát, beleértve a retinabevérzést, vattatépésszerű foltokat, papillaödémát, opticus neuropathiát és akár vaksághoz is vezető arteria, ill. vena retinalis elzáródást jelentettek. A kezelés elkezdése előtt minden betegnél szemészeti vizsgálatot kell végezni. Minden, látásélesség-csökkenést vagy látásvesztést panaszoló beteg esetén azonnal feljtes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A kezelés előtt már szembetegségekkel bíró (pl. diabéteses vagy hypertensiv retinopathiában szenvedő) betegeknek az alfa-interferonokkal történő kombinációs kezelés ideje alatt rendszeres időközönként szemészeti ellenőrzést kell végezni. Az alfa-interferonokkal végzett kombinációs kezelést le kell állítani azoknál a betegeknek, akiknél új keletű vagy súlyosbodó szembetegség jelentkezik.

**Májfunkció:** Azokat a betegeket, akiknél a kezelés alatt jelentős májfunkció-eltérés alakul ki, szorosan kell monitorozni. A kezelést le kell állítani azoknál a betegeknek, akiknél az alvadási paraméterek megnyúlnak, mivel ez a máj dekompenzációjának jele lehet.

**Immunszuppressziót fokozó képesség:** Peginterferon és ribavirin azatioprinnel történő együttadását követően a 3. és 7. hét között pancytopeniát és csontvelő-szuppresszió előfordulását ismertették az irodalomban. Ez a myelotoxicitás 4-6 héten belül reverzibilis volt a HCV antivirális terápia és azatioprin együttadásának felfüggesztése után, és nem jelentkezett egyik terápia önálló újradaadásakor sem (lásd 4.5 pont).

**A pajzsmiriggyel kapcsolatos kiegészítő ellenőrzés specifikusan gyermekek és serdülők esetében:** A ribavirinnel és (pegilált és nem pegilált) interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekek körülbelül 12 - 21 %-ánál növekedett a thyreoidea-stimuláló hormon (TSH) szintje. További körülbelül 4 %-ánál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. Az interferon alfa-2b-vel történő kezelés megkezdése előtt a TSH szintet meg kell határozni, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. A(z) (pegilált és nem pegilált) interferon alfa-2b-vel történő kezelés abban az esetben kezdhető meg, ha a TSH szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. Interferon alfa-2b és ribavirin valamint a peginterferon alfa-2b és ribavirin együttes alkalmazása során pajzsmirigyműködés-zavart figyeltek meg. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a pajzsmirigy állapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A pajzsmirigyműködés-zavar (pl. TSH ellenőrzés) kizárása érdekében a gyermekeket és serdülőket 3 havonta monitorozni kell.

**HCV/HIV társfertőzés:**

Mitokondriális toxicitás és laktacidózis:

Elővigyázatosság szükséges azoknál a HCV-vel egyidejűleg fertőződött HIV-pozitív betegeknek, akik nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) (főleg ddI és d4T) kezelést és egyidejűleg interferon alfa-2b/ribavirin kezelést kapnak. Az NRTI kezelést kapó HIV-pozitív betegcsoportban az orvosnak gondosan kell monitoroznia a mitokondriális toxicitás markereit és a laktacidózist ribavirin egyidejű alkalmazása esetén. Főleg:

- a Ribavirin BioPartners és a didanozin együttadása nem javasolt a mitokondriális toxicitás veszélye miatt (lásd 4.5 pont).
- a Ribavirin BioPartners és a stavudin együttadását kerülni kell az átfedő mitokondriális toxicitás veszélyének csökkentése érdekében.

Májdekompenzáció HCV/HIV társfertőzésben és előrehaladott cirrhosisban szenvedő betegeknek: Társfertőzés esetén az előrehaladott cirrhosisban szenvedő és fokozottan aktív antiretrovirális terápiában (HAART) részesülő betegeknek fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a

halálozásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában. Egyéb, a májműködés dekompenzációjának fokozott veszélyével esetleg összefüggésbe hozható kiindulási tényezők társfertőzésben szenvedő betegeknél a didanozin-kezelés és az emelkedett szérumbilirubinszint. A retrovírus ellenes (ARV) és hepatitis ellenes kezelésben egyaránt részesülő, társfertőzésben szenvedő betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani, meg kell határozni a Child-Pugh pontszámukat a kezelés alatt. A hepatitis ellenes kezelést a májdekompenzáció irányában haladó betegeknél haladéktalanul le kell állítani, és az ARV-kezelést újra kell gondolni.

Hematológiai eltérések HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél:

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő peginterferon alfa-2b/ribavirin-kezelésben és HAART kezelésben részesülő betegeknél a hematológiai eltérések (neutropenia, thrombocytopenia és anaemia) kialakulásának a kockázata fokozott lehet a csak HCV-vel fertőzött betegekhez képest. Bár az eltérések nagyrésze dóziscsökkentéssel megoldható, a betegek e csoportja esetében javasolt a hematológiai paraméterek szoros ellenőrzése (lásd 4.2, alább a „Laboratóriumi vizsgálatok” és a 4.8 pont).

A ribavirinnel és zidovudinnal kezelt betegeknél fokozott az anaemia kialakulásának kockázata, ezért a ribavirin és zidovudin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Alacsony CD4-sejtszámmal rendelkező betegek:

A HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek körében a 200 sejt/ $\mu$ l-nél alacsonyabb CD4-sejtszámmal rendelkező betegekkel kapcsolatosan a hatásosságot és biztonságosságot illetően a rendelkezésre álló adatok mennyisége korlátozott (N = 25). Az alacsony CD4-sejtszámú betegeknél ezért indokolt az elővigyázatosság.

Tanácsos a HCV kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus ellenes készítmények alkalmazási előírását áttanulmányozni a termékspecifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a Ribavirin BioPartners-szel és a peginterferon alfa-2b-vel esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog-és fogágybetegségeket észleltek a ribavirin és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációban részesülő betegeknél. A ribavirin és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. A betegeknél napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok: A kezelés megkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a standard hematológiai és vérkémiai vizsgálatokat (teljes vérsejtszám, minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, szérumbilirubin, májfunkciós vizsgálatok, húgysav). Irányelvként a ribavirin-kezelés előtt a következő kiindulási értékek fogadhatók el:

- Hemoglobinszám: Felnőttek:  $\geq 12$  g/dl (nők);  $\geq 13$  g/dl (férfiak)  
Gyermekek és serdülők:  $\geq 11$  g/dl (lányok);  $\geq 12$  g/dl (fiúk)
- Thrombocytaszám:  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofilszám:  $\geq 1500/\text{mm}^3$

A laboratóriumi vizsgálatokat a kezelés 2. és 4. hetében, majd ezt követően a klinikai állapottól függően rendszeresen meg kell ismételni. A HCV-RNS-t a kezelés során periodikusan ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

*Fogamzóképes nők:* Nőbetegeknél rutinszerűen, havonta terhességi tesztet kell végezni a kezelés alatt és az azt követő négy hónapban. A férfi betegek nőpartnereinél a kezelés alatt és az azt követő hét hónapban kell havonta rutin terhességi tesztet végezni (lásd 4.6 pont).

A hemolízis következtében a ribavirin-kezelés alatt a húgysavszint nőhet; ezért a köszvény kialakulásának lehetőségét a hajlamos betegeknél gondosan monitorozni kell.

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Emberi és patkánymáj-mikroszómapreparátumot is használó *in vitro* vizsgálatok eredményei nem igazolták a ribavirin citokróm P450 enzim által mediált metabolizmusát. A ribavirin nem gátolja a citokróm P450 enzimeket. A toxicitási vizsgálatokból nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a ribavirin indukálja a májenzimeket. Ezért minimális a P450 enzimen alapuló interakció lehetősége.

A ribavirin inozin-monofoszfát-dehidrogenázra gyakorolt inhibitor hatása gátolhatja az azatioprin metabolizmusát, amely a 6-metilinozin monofoszfát (6-MTIMP) lehetséges felhalmozódásához vezethet, ami az azatioprinnel kezelt betegeknél myelotoxicitással társult. A pegilált alfa interferonok és ribavirin azatioprinnel történő együttadása kerülendő. Olyan egyedi esetekben, amikor a ribavirin azatioprin együttadásának előnye indokolja a lehetséges kockázatot, akkor az azatioprin egyidejű alkalmazása alatt a myelotoxicitás jeleinek felismerése érdekében szoros hematológiai monitorozás szükséges, és ekkor az ezekkel a gyógyszerekkel végzett kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek a ribavirinnel és más gyógyszerekkel, kivéve a peginterferon alfa-2b-t, az interferon alfa-2b-t és az antacidákat.

Interferon alfa-2b: Nem észleltek farmakokinetikai interakciókat a ribavirin és a peginterferon alfa-2b vagy az interferon alfa-2b között egy többszörös adagú farmakokinetikai vizsgálatban.

Antacidák: 600 mg ribavirin biohasznosulását a magnézium, alumínium és szimetikon tartalmú antacidákkal történő együttadása csökkentette; az AUC<sub>0-12</sub> 14 %-kal csökkent. Lehetséges, hogy a biohasznosulás csökkenése ebben a vizsgálatban a ribavirin csökkent passzázsa vagy a megváltozott pH miatt következett be. Ez a kölcsönhatás nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Nukleozid-analógok: A nukleozid-analógok önmagukban vagy más nukleozidokkal kombinációban történő alkalmazása laktacidózist eredményezett. Farmakológiailag, a ribavirin emeli a purinnukleozidok foszforilált metabolitjainak mennyiségét *in vitro*. Ez az aktivitás fokozhatja a purinnukleozid-analógok (pl. didanozin vagy abakavir) által indukált laktacidózis kockázatát. A Ribavirin BioPartners és a didanozin együttadása nem javasolt. Mitokondriális toxicitást, főleg tejsavas acidózist és pancreatitist jelentettek, mely olykor halálos kimentelű volt (lásd 4.4 pont). Az anémia ribavirin hatására történő súlyosbodását jelentették, amikor a zidovudin a HIV-ellenes kezelési séma részét képezte, azonban a pontos mechanizmus még nem tisztázott. A ribavirin és zidovudin együttes alkalmazása az anémia kialakulásának fokozott kockázata miatt nem javasolt (lásd 4.4 pont). A már beállított retrovírus-ellenes (ARV) kombinációs kezelés esetén a zidovudin helyettesítése megfontolandó. Ez főleg olyan betegeknél lenne fontos, akiknek az anamnézisében zidovudin kiváltotta anaemia szerepel.

A hosszú felezési idő miatt a ribavirin-kezelés leállítását követően két hónapig (a ribavirin ötszörös felezési idejéig) állhat fenn az interakciók lehetősége (lásd 5.2 pont).

Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a ribavirin kölcsönhatásba lép a nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal vagy a proteáz inhibitorokkal.

Ellentmondásos eredmények jelentek meg a szakirodalomban az abakavir és a ribavirin együttes alkalmazásával kapcsolatban. Néhány adat arra enged következtetni, hogy az abakavir tartalmú antiretrovirális kezelésben (ARV) részesülő, HIV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknél fennállhat a veszélye annak, hogy a pegilált interferon/ribavirin-kezelésre adott válaszarányuk alacsonyabb lesz. E két gyógyszer együttes alkalmazása óvatosságot igényel.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Ribavirin BioPartners alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt.

#### *Preklinikai adatok:*

- Fertilitás: Állatkísérletekben a ribavirin reverzibilis hatással volt a spermatogenezisre (lásd 5.3 pont).
- Teratogenitás: A ribavirin jelentős teratogén és/vagy embriotoxikus hatását észlelték minden olyan állatfajnál, amelynél megfelelő vizsgálatot folytattak, amely már a javasolt humán adag egy huszadánál jelentkezett (lásd 5.3 pont).
- Genotoxicitás: A ribavirin genotoxikus hatású (lásd 5.3 pont).

*Nőbetegek:* A ribavirint terhes nők nem alkalmazhatják (lásd 4.3, 4.4 és 5.3 pont). Mindent meg kell tenni nőknél a terhesség elkerülésére (lásd 5.3 pont). A ribavirin alkalmazása nem kezdhető el a kezelés előtt közvetlenül végzett, negatív eredményű terhességi teszttel. A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követően négy hónapig, és ez alatt az idő alatt rutinszerűen terhességi tesztet kell végezni havonta. Ha terhesség jön létre a kezelés alatt, vagy annak befejezését követő négy hónapban, a beteget tájékoztatni kell a ribavirin magzatra kifejtett jelentős teratogén veszélyéről.

*Férfi betegek és nőpartnereik:* Mindent meg kell tenni a ribavirint szedő férfi betegek partnereinél a terhesség elkerülésére (lásd 4.3, 4.4 és 5.3 pont). A ribavirin akkumulálódik intracellulárisan, és a szervezetből csak nagyon lassan ürül ki. Nem ismert, hogy a spermában koncentrált ribavirin kifejti-e potenciális teratogén vagy genotoxikus hatásait a humán embrió/foetuson. Annak ellenére, hogy hozzávetőlegesen 300 prospektíven követett terhesség során - ahol az apa szedett ribavirint - nem mutatkozott fokozott kockázat a fejlődési rendellenességekben az átlagpopulációhoz képest, illetve nem mutatkozott semmilyen specifikus fejlődési rendellenesség, a férfi betegeket vagy fogamzóképes nőpartnereiket figyelmeztetni kell, hogy használjanak hatásos fogamzásgátló módszert a ribavirin-kezelés alatt és a kezelést követő hét hónapig. Azoknak a férfiaknak, akiknek a partnere terhes, óvszert kell használniuk, hogy minimálisra csökkenjen a ribavirin átjutása a partnerbe.

*Szoptatás:* Nem ismert, hogy a ribavirin kiválasztódik-e az anyatejbe. Mivel fennáll a lehetősége, hogy a szoptatott csecsemőnél mellékhatások alakulnak ki, a szoptatást a kezelés elkezdése előtt abba kell hagyni.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A ribavirin nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket; azonban, a kombinációban használt peginterferon alfa-2b-nek vagy interferon alfa-2b-nek lehet ilyen hatása. Ezért azokat a betegeket, akiknél a kezelés alatt fáradtság, aluszékonyság vagy zavartság alakul ki, figyelmeztetni kell, hogy kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek üzemeltetését.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### **Felnőtt betegek:**

A ribavirin biztonságosságát négy olyan klinikai vizsgálat adatai alapján értékelték, amelyekben a betegek korábban nem kaptak interferont (korábban interferonnal nem kezelt betegek): két vizsgálat a ribavirin interferon alfa-2b-vel kombinációban vizsgálta, két vizsgálatban pedig a ribavirin peginterferon alfa-2b-vel kombinálták.

Azoknál a betegeknél, akiket interferon-kezelést követő korábbi relapsus után kezelnek interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel, vagy akiket rövidebb ideig kezelnek, valószínűleg jobb a biztonságossági profil, mint az alább ismertetett.

Az **4. táblázatban** felsorolt mellékhatások az 1 éven keresztül kezelt felnőtt naiv betegeknél végzett klinikai vizsgálatokból szerzett, valamint a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból alapulnak. Bizonyos mellékhatások, melyeket általánosságban az interferon terápiának tulajdonítanak, de a hepatitis C terápiájával kapcsolatosan jelentettek (ribavirinnel kombinációban), tájékoztatásul szintén felsorolásra kerültek a **4. táblázatban**. Az interferonokkal végzett monoterápiának tulajdonítható

mellékhatásoknak a peginterferon alfa-2b és interferon alfa-2b alkalmazási előírásában is utána lehet nézni. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - <1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) ritka ( $\geq 1/10\ 000 - <1/1000$ ); nagyon ritka ( $<1/10\ 000$ ); nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<b>4. táblázat</b> A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követően a ribavirin és pegilált interferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel végzett kombinációs kezeléssel kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
<b>Szervrendszer</b>	<b>Mellékhatások</b>
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	
Nagyon gyakori:	Vírusinfekció, pharyngitis
Gyakori:	Bakteriális fertőzés (a szepszist is beleértve), gombafertőzés, influenza, légúti fertőzés, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rihinits, húgyúti fertőzés
Nem gyakori:	Fertőzés az injekció beadásának helyén, alsólégúti fertőzés
Ritka:	Pneumonia*
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>	
Gyakori:	Nem meghatározott neoplazma
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Anaemia, neutropenia
Gyakori:	Haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia
Nagyon ritka:	Aplasticus anaemia*
Nem ismert:	Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	Gyógyszertúlérzékenység
Ritka:	Sarcoidosis*, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó)
Nem ismert:	Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angio-oedemát, bronchospasmust, anafilaxiát
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Hypothyreosis, hyperthyreosis
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Anorexia
Gyakori:	Hyperglykaemia, hyperuricaemia, hypocalcaemia, dehydratio, fokozott étvágy
Nem gyakori:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia*
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Nagyon gyakori:	Depresszió, szorongás, érzelmi labilitás, álmatlanság
Gyakori:	Öngyilkossági gondolatok, pszichózis, erőszakos viselkedés, zavartság, izgatottság, düh, hangulatváltozás, viselkedészavar, idegesség, alvászavar, libidócsökkenés, apátia, szokatlan álmok, sírás
Nem gyakori:	Öngyilkossági kísérlet, pánikroham, hallucináció

Ritka:	Bipoláris zavarok*
Nagyon ritka:	Öngyilkosság*
Nem ismert:	Gyilkossági gondolatok, mania, a mentális status megváltozása
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés, szájszárazság, koncentrációs zavar
Gyakori:	Amnesia, memóriazavar, ájulás, migrén, ataxia, paraesthesia, dysphonia, ízérzés elvesztése, hypaesthesia, hyperaesthesia, hypertonia, aluszékonyság, figyelemzavar, tremor, ízérzés zavara
Nem gyakori:	Neuropathia, perifériás neuropathia
Ritka:	Konvulzió*
Nagyon ritka:	Cerebrovascularis vérzés*, cerebrovascularis ischaemia*, encephalopathia*, polyneuropathia*
Nem ismert:	Facialis paresis, mononeuropathiák
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Gyakori:	Látászavar, homályos látás, conjunctivitis, szemirritáció, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség, szemszárazság
Ritka:	Retinabevérzés*, retinopathia (beleértve a maculaoedemát)*, arteria retinae elzáródás*, vena retinae elzáródás*, látóideg-gyulladás*, papilloedema*, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés*, retinalis exudátumok
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Gyakori:	Szédülés, halláskárosodás/vesztés, tinnitus, fülfájás
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori:	Palpitatio, tachycardia
Nem gyakori:	Myocardialis infarctus
Ritka:	Cardiomyopathia*, arrhythmia*
Nagyon ritka:	Cardialis ischaemia*
Nem ismert:	Pericardialis folyadékgyülem*, pericarditis*
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Hypotonia, hypertonia, syncope, kipirulás
Ritka:	Vasculitis
Nagyon ritka:	Perifériás ischaemia*
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Dyspnoe, köhögés
Gyakori:	Orrvérzés, légzőszervi rendellenesség, légúti congestio, sinus congestio, nasalis congestio, rhinorrhea, fokozott felsőlégúti váladékozás, pharyngolaryngealis fájdalom, improduktív köhögés
Nagyon ritka:	Tüdőinfiltrátumok*, pneumonitis*, interstitialis pneumonitis*
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom

Gyakori:	Stomatitis ulcerosa, stomatitis, szájfekélyek, colitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, gastroesophagealis reflux*, glossitis, cheilitis, abdominalis distensio, fogínyvérzés, gingivitis, laza széklet, fogrendellenesség, székrekedés, flatulentia
Nem gyakori:	Pancreatitis, szájüregi fájdalom
Ritka:	Ischaemiás colitis
Nagyon ritka:	Colitis ulcerosa*
Nem ismert:	Fogágybetegségek, fogbetegségek
<b>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</b>	
Gyakori:	Hepatomegalia, icterus, hyperbilirubinaemia*
Nagyon ritka:	Hepatotoxicitás (beleértve a halálos kimenetelt)*
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nagyon gyakori:	Alopecia, pruritus, bőrszárazság, bőrkütés
Gyakori:	Psoriasis, súlyosbodó psoriasis, ekzema, fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkütés, erythemás bőrkütés, éjszakai izzadás, hyperhidrosis, dermatitis, acne, furunculosis, erythema, urticaria, bőrelváltozás, bevérzések, fokozott verejtékezés, rendellenes hajszerkezet, körömmertések*
Ritka:	Cutan sarcoidosis
Nagyon ritka:	Stevens Johnson-szindróma*, toxikus epidermalis necrolysis*, erythema multiforme*
<b>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Gyakori:	Arthritis, hátfájás, izomgörcsök, végtagfájdalom
Nem gyakori:	Csontfájdalom, izomgyengeség
Ritka:	Rhabdomyolysis*, myositis*
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Gyakori vizelet, polyuria, kóros vizelet
Ritka:	Veseelégtelenség*, beszűkült vesefunkció*
Nagyon ritka:	Nephrosis szindróma*
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	<u>Nők:</u> amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, dysmenorrhoea, emlőfájdalom, petefészek-rendellenesség, hüvely-rendellenesség. <u>Férfiak:</u> impotencia, prostatitis, erectilis dysfunctio, szexuális zavarok (k.m.n.)*
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, lázas állapot, influenza, influenzaszerű megbetegedés, asthenia, ingerlékenység
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, mellkasi discomfort, perifériás oedema, rossz közérzet, fájdalom az injekció helyén, abnormális érzés, szomjúság*
Nem gyakori:	Arcvizenyő
Nagyon ritka:	Szövetelhalás az injekció helyén
<b>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei</b>	
Nagyon gyakori:	Fogyás
Gyakori:	Szívzörej, rendellenes vizelet

\* Tekintettel arra, hogy a ribavirint mindig egy alfa interferon készítménnyel együtt adják, s a fenti lista a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatásokat is tartalmazza, melyeknél a gyakoriság pontos meghatározása nem lehetséges, a megadott gyakoriság a ribavirin és (pegilált vagy nem pegilált) interferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatokból származik.

A hemoglobin-koncentráció > 4 g/dl-es mértékű csökkenését a ribavirinnel és peginterferon alfa-2b-vel kezelt betegek 30 %-ánál, a ribavirinnel és interferon alfa-2b-vel kezelt betegek 37 %-ánál észlelték. A hemoglobinszint a ribavirinnel és peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban kezelt felnőttek legfeljebb 14 %-ánál, illetve gyermekek és serdülők 7 %-ánál csökkent 10 g/dl alá.

A legtöbb esetben az anaemia, a neutropenia és a thrombocytopenia enyhe volt (WHO 1-es vagy 2-es fokozat). Néhány esetben súlyosabb neutropenia jelentkezett a ribavirinnel és peginterferon alfa-2b-vel kombinációban kezelt betegeknél (WHO 3-as fokozat: 39 a 186 betegből [21 %]; és WHO 4-es fokozat: 13 a 186 betegből [7 %]); WHO 3-as fokozatú leukopeniát szintén jelentettek 7 %-os gyakorisággal ebben a kezelési csoportban.

A hemolízissel összefüggésben a húgysav- és indirekt bilirubinértékek emelkedését figyelték meg néhány olyan betegnél, akiket ribavirin és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációjával kezelték klinikai vizsgálatokban, de ezek az értékek visszatértek a kiindulási értékre a kezelés befejezését követő négy héten belül. Azok között a kombinációval kezelt betegek között, akiknek a húgysavszintje emelkedett volt, nagyon kevesnél alakult ki köszvény, és egyikük esetében sem volt szükség a kezelés módosítására vagy a klinikai vizsgálat megszakítására.

#### HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek:

A ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél észlelt egyéb mellékhatások (melyeket az egyetlen kórokozóval való fertőzöttség esetén nem jelentettek), melyeket a vizsgálatokban több mint 5 %-os gyakorisággal jelentettek a következők voltak: orális candidiasis (14 %), szerzett lipodisztrófia (13 %), csökkent CD4-limfocitaszám (8 %), csökkent étvágy (8 %), emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (9 %), hátfájás (5 %), emelkedett szérumamiláz (6 %), emelkedett szérumtejsav (5 %), citolitikus májgyulladás (6 %), emelkedett lipáz (6 %) és végtagfájdalom (6 %).

#### *Mitokondriális toxicitás:*

Mitokondriális toxicitást és tejsavas acidózist jelentettek NRTI-kezelésben részesülő HIV-pozitív betegeknél, akik a HCV társfertőzés miatt ribavirin-kezelést is kaptak (lásd 4.4 pont).

#### *HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek laboratóriumi paramétereit:*

Bár a hematológiai toxicitás megnyilvánulásai, úgymint neutropenia, thrombocytopenia és anaemia a HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél gyakrabban fordultak elő, ezek legtöbbször dózismódosítással kezelhetőek voltak, és ritkán követelték az idő előtti kezelés-megszakítást (lásd 4.4 pont). Hematológiai eltéréseket gyakrabban jelentettek ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegeknél összehasonlítva a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegekkal. Az 1-es számú vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az abszolút neutrofilszám  $500 \text{ sejt/mm}^3$  alá csökkenését a betegek 4 %-ánál (8/194) és a vérlemezkék  $50\,000/\text{mm}^3$  alá csökkenését a betegek 4 %-ánál (8/194) figyelték meg a ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegeknél. Az anaemiát (hemoglobin < 9,4 g/dl) a ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegek 12 %-ánál (23/194) jelentettek.

#### *CD4 limfocitaszám csökkenése:*

A ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelés összefüggésben állt a CD4+ sejtek abszolút számának a kezelés első 4 hetében történő csökkenésével, a CD4+ sejtek százalékarányának csökkenése nélkül. A CD4+ sejtek számának csökkenése dóziscsökkentéssel vagy a kezelés megszakításával visszafordítható volt. A ribavirin és peginterferon alfa-2b kombináció alkalmazása nem gyakorolt megfigyelhető negatív hatást a HIV virémia kontrollálására a terápia alatt vagy az azt követő időszakban. A biztonságosságra vonatkozó adatok mennyisége a  $200/\mu\text{l}$ -nél alacsonyabb CD4+ sejtszámmal rendelkező, társfertőzésben szenvedő betegek esetében korlátozott (N = 25) (lásd 4.4 pont).

Tanácsos a HCV kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus-ellenes készítmények alkalmazási előírását áttanulmányozni a termékspecifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a ribavirin és a peginterferon alfa-2b kombinációval esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

### **Gyermekek és serdülők:**

#### *Peginterferon alfa-2b-vel kombinációban*

Egy peginterferon alfa-2b és ribavirin kombinációval kezelt, 107 gyermeken és serdülön (3-tól 17 éves korig) végzett klinikai vizsgálat során a betegek 25 %-ánál volt szükség a dózis módosítására, a leggyakrabban anaemia, neutropenia és fogyás miatt. Általánosságban, a gyermekeknél és serdülőknél a mellékhatásprofil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, bár kifejezetten a gyermekekre vonatkozóan felmerültek aggályok a növekedésgátlás tekintetében. A legfeljebb 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel végzett kombinációs kezelés során növekedésgátlást figyeltek meg, melynek reverzibilitása bizonytalan (lásd 4.4 pont). A fogyás és a növekedésgátlás nagyon gyakori volt a kezelés alatt (a kezelés végére a testtömeg átlagos percentil csökkenése 15 percentil, a testmagasság átlagos percentilcsökkenése 8 percentil volt a kiindulási értékhez képest), valamint gátolt volt a növekedés sebessége (a betegek 70 %-ánál 3-as percentilis alatt).

A kezelés befejezése utáni követés 24. hetében a testtömeg, illetve a testmagasság percentil értékek átlagos változása a kiindulási értékhez képest még mindig 3 percentil, illetve 7 percentil volt, és a gyermekek 20 %-ánál folytatódott a gátolt növekedés (növekedés sebessége < 3 percentil). E tanulmány hosszú távú követési szakaszából származó közbenső adatok alapján a gyermekek 22 %-ánál (16/74) volt 15 percentilnél nagyobb magasságpercentil-csökkenés, akik közül 3 (4 %) gyermeknél nagyobb, mint 30 percentiles csökkenés volt annak ellenére, hogy a kezelés több mint 1 éve befejeződött. Az átlagos magasságpercentil-csökkenés a hosszú távú követés első évének végén különösen a pubertáskorú gyermekeknél volt a legjelentősebb (lásd 4.4 pont).

Ebben a vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatás az összes beteg vonatkozásában a lázas állapot (80 %), a fejfájás (62 %), a neutropenia (33 %), a kimerültség (30 %), az anorexia (29 %) és az injekció beadásának helyén jelentkező erythema (29 %) volt. Mindössze egyetlen beteg szakította meg a kezelést egy mellékhatás miatt (thrombocytopenia). A vizsgálat során jelentett mellékhatások többsége súlyosság tekintetében enyhe vagy közepes volt. Súlyos mellékhatásokat az esetek 7 %-ában (8/107) jelentettek az összes beteg vonatkozásában, melyek közé a következők tartoztak: fájdalom az injekció beadásának helyén (1 %), végtagfájdalom (1 %), fejfájás (1 %), neutropenia (1 %), és lázas állapot (4 %). Fontos, azonnali beavatkozást igénylő mellékhatások e betegcsoportban a következők voltak: idegesség (8 %), agresszió (3 %), düh (2 %), depresszió/lehangoltság (4 %) és hypothyreosis (3 %), valamint 5 beteg részesült levotiroxin-kezelésben hypothyreosis/emelkedett TSH miatt.

#### *Interferon alfa-2b-vel kombinációban*

Több klinikai vizsgálatban, melyet 118, 3 és 16 év közötti interferon alfa-2b és ribavirin kombinációval kezelt gyermeken és serdülön végeztek, a mellékhatások miatt a kezelést a betegek 6 %-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű gyermekekből és serdülőkből álló populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekgyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság (átlagos percentilcsökkenés 9) és a testsúly (átlagos percentilcsökkenés 13) percentil csökkenését észlelték a kezelés alatt. A kezelést követő 5 éves követés során a gyermekek átlagos magassága 44 percentil volt, mely alacsonyabb, mint a normatív populáció középpértéke és alacsonyabb, mint amekkora az átlagos kiindulási magasságuk volt (48 percentil). A 97 gyermekből 20-nál (21 %) > 15-tel csökkent a magasság percentil, 20-ból 10 gyermeknél > 30-cal csökkent a magasságpercentil a kezelés kezdetétől a hosszú távú (legfeljebb 5 év) követés végéig. A legfeljebb 48 hétig tartó interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés során növekedésgátlást figyeltek meg, melynek reverzibilitása bizonytalan. A kiindulástól a hosszú távú követés végéig mért átlagos magasságpercentil-csökkenés különösen a pubertáskorú gyermekeknél volt a legjelentősebb (lásd 4.4 pont).

Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknel (2,4 %, ill. 1 %) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos utánkövetés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai mellékhatásokat (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pont). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknel és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az injekció beadásának helyén, valamint lázas állapot, anorexia, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30 %-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az **5. táblázatban** felsorolt mellékhatások a két, gyermekekkel és serdülőkkel végzett, interferon alfa-2b-t, vagy peginterferon alfa-2b-t és ribavirint alkalmazó, multicentrikus klinikai vizsgálatok során tapasztaltak alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ) és nem gyakori ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ )). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<b>5. táblázat</b> A gyermekekkel és serdülőkkel, ribavirin és interferon alfa-2b, vagy peginterferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran, gyakran és nem gyakran jelentett mellékhatások	
<b>Szervrendszerek</b>	<b>Mellékhatások</b>
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	
Nagyon gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis
Gyakori:	Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, nasopharyngitis, Streptococcus okozta pharyngitis, otitis media, sinusitis, fogtályog, influenza, orális herpes, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Nem gyakori:	Pneumonia, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>	
Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Anaemia, neutropenia
Gyakori:	Thrombocytopenia, lymphadenopathia
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Hypothyreosis
Gyakori:	Hyperthyreosis, virilismus
<b>Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Anorexia, fokozott étvágy, csökkent étvágy
Gyakori:	Hypertriglyceridaemia, hyperurikaemia, fokozott étvágy
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Nagyon gyakori:	Depresszió, álmatlanság, érzelmi labilitás
Gyakori:	Öngyilkossági gondolatok, agresszió, zavartság, érzelmi labilitás, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, hangulatingadozás, nyugtalanság, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Nem gyakori:	Abnormális viselkedés, lehangoltság, érzelmi zavar, félelem, rémálmok

<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés
Gyakori:	Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság, figyelemzavar, rossz alvásminőség
Nem gyakori:	Neuralgia, lethargia, psychomotoros hiperaktivitás
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Nem gyakori:	Conjunctivalis bevezés, szemviszketés, keratitis, homályos látás, photophobia
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Gyakori:	Vertigo
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori:	Tachycardia, palpitatio
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Sápadtság, kipirulás,
Nem gyakori:	Hypotensio
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció, rhinorrhoea, tüszögés, pharyngolaryngealis fájdalom
Nem gyakori:	Sípoló légzés, nasalis discomfort érzése
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	Hási fájdalom, felhasi fájdalom, hányás, hasmenés, hányinger
Gyakori:	Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, stomatitis aphtosa, dyspepsia, cheilosis, glossitis, gastroesophagealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek, gyomortáju discomfort érzése, oralis fájdalom
Nem gyakori:	Gingivitis
<b>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</b>	
Gyakori:	Kóros májfunkció
Nem gyakori:	Hepatomegalia
<b>A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nagyon gyakori:	Alopecia, bőркиütés
Gyakori:	Pruritus, fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőркиütés, ekzema, hyperhydrosis, acne, bőrelváltozás, körömmeltérés, bőrelszíneződés, pruritus, bőrszárazság, erythema, bevezések, fokozott verejtekezés
Nem gyakori:	Pigmentációzavar, atópiás dermatitis, hámlás
<b>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Gyakori:	Végtagfájdalom, hátfájás, izom contractura
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	

Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia, proteinuria
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	<u>Lányok</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség, <u>Fiúk</u> : herefájdalom
Nem gyakori:	<u>Lányok</u> : dysmenorrhoea
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, erythema az injekció beadása helyén, fájdalom az injekció beadása helyén, fáradtság, hidegrázás, lázas állapot, influenzaszerű megbetegedés, asthenia, rossz közérzet, ingerlékenység
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, ödéma, fájdalom, viszketés az injekció helyén, kiütés az injekció helyén, bőrszárazság az injekció helyén, fázás
Nem gyakori:	Mellkasi discomfort, arcfájdalom, beszűrődés az injekció helyén
<b>Laboratóriumi vizsgálatok eredményei</b>	
Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasságés/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest)
Gyakori	Emelkedett szérum TSH-szint, emelkedett thyreoglobulin-szint
Nem gyakori	Thyreoidea-ellenes antitest pozitivitás
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>	
Gyakori:	Répedezett bőr
Nem gyakori	Contusio

A ribavirin/peginterferon alfa-2b-t alkalmazó klinikai vizsgálatok során a laboratóriumi értékekben tapasztalt változások legtöbbször enyhék vagy közepes mértékűek voltak.

Haemoglobinszintcsökkenés, fehérvérsejtszám-csökkenés, thrombocytaszám-csökkenés, neutrophilszám-csökkenés és bilirubinszint-emelkedés esetén dóziscsökkentést, vagy a kezelés végleges leállítását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont). Bár a ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során a laboratóriumi értékek változását figyelték meg egyes betegeknél, ezek az értékek néhány héttel a kezelés befejezése után visszatértek a kiindulási szintre.

#### 4.9 Túlادagolás

A peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinált ribavirinnel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett legnagyobb túlادagolás esetén 10 g ribavirint (50 × 200 mg) és 39 millió NE interferon alfa-2b-t (13 db 3 millió NE-es subcutan injekció) vett be, illetve adott be egy beteg egy nap alatt öngyilkossági kísérlet során. A beteget két napig sürgősségi szobában figyelték meg, és ez alatt az idő alatt a túlادagolásból származó mellékhatást nem észleltek.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Közvetlenül ható vírusellenes szerek, nukleozidok és nukleotidok (kivéve reverz transzkriptáz inhibitorok), ATC kód: J05AB04.

A ribavirin egy szintetikus nukleozid-analóg, amelynek *in vitro* aktivitása van bizonyos RNS- és DNS-vírusokkal szemben. Nem ismert, hogy milyen mechanizmuson keresztül fejt ki a hatását a HCV-vel szemben a ribavirin az interferon alfa-2b-vel kombinációban. A szájon át szedhető ribavirin monoterápiát számos klinikai vizsgálatban vizsgálták a krónikus hepatitis C kezelésére. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredménye azt mutatta, hogy a ribavirin monoterápia nem hatott a hepatitis vírus (HCV-RNS) eliminációjára, és nem javította a máj hisztológiáját 6 - 12 hónapos kezelés és 6 hónapos utánkövetés során.

#### Ribavirinnel, felnőtteken végzett klinikai vizsgálatok

A ribavirin interferon alfa-2b-vel kombinációban történő alkalmazását számos klinikai vizsgálatban értékelték. Ezekbe a vizsgálatokba azok a betegek kerültek be, akiknek krónikus hepatitis C fertőzésük volt, amit pozitív HCV-RNS polimerázláncreakció-assay (PCR)

(> 30 NE/ml) erősített meg, a májbiopszia eredménye megfelelt a krónikus hepatitis szövettani diagnózisának a krónikus hepatitis egyéb oka nélkül, és az ALT-érték kóros volt.

#### *Terápia-naiv betegek*

Három vizsgálatban vizsgálták az interferon alkalmazását naiv betegeknél, kettőben ribavirin + interferon alfa-2b-vel (C95-132 és I95-143) és egyben ribavirin + peginterferon alfa-2b-vel (C/I98-580). Minden esetben egyéves kezelést végeztek, hat hónapos utánkövetéssel. A tartós válasz az utánkövetés végén szignifikánsan nőtt, ha a ribavirinnel kiegészítették az interferon alfa-2b-t (41 % vs 16 %,  $p < 0,001$ ).

A C95-132 és I95-143 klinikai vizsgálatokban a ribavirin + interferon alfa-2b kombinációs kezelés sokkal hatásosabbnak bizonyult, mint az interferon alfa-2b monoterápia (a tartós válasz megduplázódott). A kombinációs terápia a relapsusarányt is csökkentette.

A C/I98-580 klinikai vizsgálatban 1530, terápia-naiv beteget kezeltek egy évig a következő kombinációs sémák egyikével:

- Ribavirin (800 mg/nap) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramm/ttkg/hét) (n = 511).
- Ribavirin (1000/1200 mg/nap) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramm/ttkg/hét egy hónapig, majd 0,5 mikrogramm/ttkg/hét 11 hónapig) (n = 514).
- Ribavirin (1000/1200 mg/nap) + interferon alfa-2b (3 millió NE hetente háromszor) (n = 505).

Ebben a vizsgálatban a ribavirin kombinálása peginterferon alfa-2b-vel (1,5 mikrogramm/ttkg/hét) jelentősen hatásosabb volt, mint a ribavirin és az interferon alfa-2b kombinálása, különösen azoknál a betegeknél, akik az 1-es genotípussal fertőződtek meg. A tartós választ a kezelés befejezése után hat hónappal észlelt válaszaránnyal állapították meg.

A HCV genotípus és a kiindulási vírusterhelés olyan prognosztikai tényezők, amelyek ismertén befolyásolják a válaszarányt. Azonban azt találták, hogy ebben a vizsgálatban a válaszarány a peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban adott ribavirin adagjától is függött. Azoknál a betegeknél, akik a ribavirint > 10,6 mg/ttkg adagban kapták (800 mg-os adag egy átlagos 75 kg-os betegnek), függetlenül a genotípustól vagy vírusterheléstől, a válaszarány szignifikánsan nagyobb volt, mint azoknál a betegeknél, akik  $\leq 10,6$  mg/ttkg ribavirint kaptak (6. táblázat), míg azoknál a betegeknél, akik a ribavirin > 13,2 mg/ttkg adagban kapták, a válaszarány még nagyobb volt.

<b>6. táblázat</b> Tartós válaszarány ribavirin + peginterferon alfa-2b-vel (ribavirin-adag [mg/ttkg], genotípus és vírusterhelés szerint)				
HCV genotípus	Ribavirin-adag (mg/ttkg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
<b>Minden genotípus</b>	<b>Összes</b>	<b>54 %</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>
	$\leq 10,6$	50 %	41 %	27 %
	$> 10,6$	61 %	48 %	47 %
<b>1-es genotípus</b>	<b>Összes</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	$\leq 10,6$	38 %	25 %	20 %

	> 10,6	48 %	34 %	34 %
1-es genotípus ≤ 600 000 NE/ml	Összes	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
1-es genotípus > 600 000 NE/ml	Összes	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
<b>2-es és 3-as genotípus</b>	<b>Összes</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Ribavirin (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramm/ttkg)

P0,5/R Ribavirin (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 -0,5 mikrogramm/ttkg)

I/R Ribavirin (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 millió NE)

### HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeken. A kezelésre adott válasz mindkét tanulmányra vonatkozólag a **7. táblázatban** látható. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött, felnőtt beteget vontak be. A betegek randomizált módon részesültek a 48 hétig tartó, ribavirin (800 mg/nap) és peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/hét) vagy ribavirin (800 mg/nap) és interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) terápiában, majd 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegek randomizált módon részesültek ribavirin (800-1200 mg/nap, testsúly alapján adott) és peginterferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testsúly alapján adott) vagy ribavirin (800-1200 mg/nap, testsúly alapján adott) és interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) terápiában. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos utánkövetési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplivir) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

**7. táblázat** Tartós virológiai válasz ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelés után, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint

	1-es számú vizsgálat <sup>1</sup>			2-es számú vizsgálat <sup>2</sup>		
	Ribavirin (800 mg/nap) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/hét)	Ribavirin (800 mg/nap) + interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 MNE)	p érték <sup>a</sup>	Ribavirin (800-1200 mg/nap) <sup>d</sup> + peginterferon alfa-2b (100 vagy 150 <sup>c</sup> µg/hét)	Ribavirin (800-1200 mg/nap) <sup>d</sup> + interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 MNE)	p érték <sup>b</sup>
Minden beteg	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1-es és 4-es genotípus	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MNE = millió nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét peginterferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét peginterferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknél 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknél 1200 mg volt.

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

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

Szövegtani válasz

Az 1-es számú vizsgálatban a kezelés előtt és után májbiopsziát végeztek, és ez a 412 betegből 210-nél (51 %) állt rendelkezésre. Mind a Metavir-pontszám, mind az Ishak-fokozat csökkent a ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesült betegeknél. Ez a csökkenés jelentős volt a választ mutatóknál (-0,3 a Metavir esetén és -1,2 az Ishak esetén), és válatozatlan volt a választ nem mutatóknál (-0,1 a Metavir esetén és -0,2 az Ishak esetén). Az aktivitás tekintetében a tartós választ mutatók egyharmadánál jelentkezett javulás, és senkinél sem romlott az állapot. A fibrózis tekintetében ebben a vizsgálatban nem volt javulás tapasztalható.

A steatosis a HCV 3-as genotípusával fertőzött betegek esetében jelentősen javult.

#### *Relapsusos betegek újbóli kezelése ribavirin és interferon alfa-2b kombinációjával*

Két vizsgálatban értékelték a ribavirin + interferon alfa-2b kombináció alkalmazását visszaeső betegekben (C95-144 és I95-145); 345 krónikus hepatitisben szenvedő, korábbi interferon-kezelést követően visszaeső beteget kezeltek hat hónapig, további hat hónapos követéssel. A ribavirin + interferon alfa-2b-vel végzett kombinációs kezelés tízszer akkora tartós virológiai választ eredményezett, mint az interferon alfa-2b monoterápia (49 % vs 5 %,  $p < 0,0001$ ). Ez az előny az interferon alfa-2b-re adott válasz standard prediktoraitól, pl. a vírusszinttől, HCV genotípustól és szövetteni stádiumtól függetlenül megmaradt.

#### Hosszú távú hatásossági adatok - Felnőttek

Két, nagyszabású, hosszú távú követéses vizsgálatba 1071, illetve 567, olyan beteget vontak be akiket korábbi vizsgálatban nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy anélkül), illetve pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy anélkül) kezeltek. A vizsgálatok célja a tartós virológiai válasz időtartamának, valamint a folytonos vírusnegativitás klinikai kimenetelre gyakorolt hatásának felmérése volt. A kezelés utáni, hosszú távú, legalább 5 éves követési időtartamot 462, illetve 327 beteg teljesítette. A 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül tizenkettő, illetve a 366, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 3 került relapsusba az egyes vizsgálatokban. A folyamatos, tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése a nem pegilált interferon alfa-2b (ribavirinnel vagy anélkül) kezelésben részesülő betegekhez vonatkoztatva 97 % (95 % CI: 95-99 %), a pegilált interferon alfa-2b (ribavirinnel vagy anélkül) kezelésben részesülő betegekhez vonatkoztatva pedig 99 % (95 % CI: 98-100 %) volt. A krónikus HCV interferon alfa-2b-vel (pegilált, ill. nem pegilált, ribavirinnel vagy anélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai 'gyógyulását' jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

#### Ribavirinnel gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatok:

##### *Ribavirin interferon alfa-2b-vel kombinációban*

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által). A betegek naponta 15 mg/ttkg ribavirint és hetente három alkalommal 3 millió NE/m<sup>2</sup> interferon alfa-2b-t kaptak egy éven át, majd a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57 % fiú, 80 % fehér bőrű, 78 % 1-es genotípusú és 64 % ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe, közepesen súlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A két multicentrikus vizsgálatban a tartós virológiai válasz aránya gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt, mint a felnőtteknél. A nemkívánatos mellékhatások lehetősége miatt, valamint mivel ebben a két multicentrikus vizsgálatban nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció előny/kockázat arányát ebben a populációban gondosan mérlegelni kell (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pont). A vizsgálati eredményeket a **8. táblázat** foglalja össze.

<b>8. táblázat</b>	Tartós virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél
	<b>Ribavirin 15 mg/ttkg/nap</b> + <b>interferon alfa-2b 3 millió NE/m<sup>2</sup> hetente 3-szor</b>
Összesített válaszarány <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*

1-es genotípus (n=92)	33 (36 %)*
2-es, 3-as, 4-es genotípus (n=26)	21 (81 %)*

\*A betegek száma (%)

a. Meghatározása: a HCV RNS kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kimutathatósági szint alatt van a kezelés végén és az követési periódus során

### Hosszú távú hatásossági adatok- Gyermekek és serdülők

Egy 5 évig tartó hosszú távú, megfigyelésen alapuló, követéses klinikai vizsgálatban 97 krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekgyógyászati beteget vontak be azt követően, hogy részt vettek a korábban említett két multicentrikus klinikai vizsgálatban. A bevont betegek 70 %-a (68/97) fejezte be a vizsgálatot, akik közül 75 % (42/56) tartós választ mutatónak bizonyult. A vizsgálat célja az volt, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását azoknál a betegeknél, akik a 48 hetes interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés 24. hete után tartós virológiai válasznak bizonyultak. Az interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés befejezése utáni hosszú távú követés során egy kivétellel minden gyermekgyógyászati beteg tartós virológiai választ mutató maradt. A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az interferon alfa-2b és ribavirin-kezelésben részesült gyermekgyógyászati betegekre vonatkoztatva 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. Ezen felül az követés 24. hetében normális ALT szinttel rendelkezők 98 %-ánál (51/52) fennmaradt a normális ALT-szint az utolsó vizitkor is.

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai "gyógyulását" jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A ribavirin egyetlen adag orális adását követően gyorsan felszívódik (átlagos  $T_{max}$  = 1,5 óra), amit gyors megoszlás és elnyújtott eliminációs fázis követ (egyetlen adag abszorpció, megoszlási és eliminációs felezési ideje rendre 0,05, 3,73, illetve 79 óra). Az abszorpció kiterjedt, a radioizotóppal jelölt adag körülbelül 10 %-a választódik ki a széklettel. Az abszolút biohasznosulás azonban körülbelül 45 %-65 %, ami valószínűleg a first pass metabolizmus következménye. Lineáris kapcsolat van az adag és az  $AUC_{0-t}$  között egyszeri 200-1200 mg közötti ribavirin-adagot adva. A megoszlási térfogat körülbelül 5000 l. A ribavirin nem kötődik plazmafehérjékhez.

Kimutatták, hogy a ribavirin farmakokinetikája jelentős egyének közötti és egyénen belüli variabilitást mutat egyetlen orális adag adását követően (az egyénen belüli variabilitás körülbelül 30 % az  $AUC$  és a  $C_{max}$  esetében is), ami valószínűleg a jelentős first pass metabolizmus és a vérkompartmentek közötti és azokból kifelé irányuló transzfer következménye.

A ribavirin nem plazma kompartmentekbe történő transzportját a legkiterjedtebben vörösvértestekben vizsgálták, és kimutatták, hogy elsődlegesen egy  $e_s$ -típusú ekvilibratív nukleozid-transzporternek köszönhető. Ez a típusú transzporter gyakorlatilag minden sejttípuson jelen van, és ez lehet felelős a ribavirin nagy megoszlási térfogatáért. A teljes vér: plazma ribavirin-koncentráció aránya körülbelül 60:1; a ribavirin nagy része a teljes vérben erythrocytáknak szekvesztrálódott ribavirin-nukleotidok formájában van jelen.

A ribavirinnek két fő anyagcsereútja van: 1) egy reverzibilis foszforilációs út; 2) egy lebomlási út, amihez hozzátartozik a deriboziláció és az amidhidrolízis, amelynek eredménye egy triazol karboxisav metabolit. Mind a ribavirin és triazol karboxamidja, mind a triazol karboxilsav metabolitok a vesén keresztül választódnak ki.

Több adag alkalmazását követően a ribavirin jelentős mértékben kumulálódik a plazmában, a több adaghoz tartozó  $AUC_{12óra}$  hatszorosa az egy adaghoz tartozónak. Napi kétszeri 600 mg-os orális adagolást követően az egyensúlyi állapot körülbelül négy hét múlva alakul ki, az átlagos egyensúlyi

plazmakoncentráció pedig körülbelül 2200 ng/ml. Az adagolás leállítását követő felezési idő körülbelül 298 óra volt, ami feltehetően a nem plazma kompartmentekből származó lassú eliminációra utal.

Bejutása az ondófolyadékba: Vizsgálták a ribavirin ondófolyadék útján történő átadását. A ribavirin koncentrációja az ondófolyadékban körülbelül 2-szer magasabb, mint a szérumban. Mindazonáltal, felbecsülve a ribavirin nemi érintkezést követő szisztémás expozícióját kezelt betegek partnereiben, azt találták, hogy annak szintje messze elmaradt a ribavirin terápiás plazmakoncentrációjától.

Az étkezés hatása: A ribavirin egyetlen orális adagjának biohasznosulása nőtt, ha nagy zsírtartalmú ételmiszerrel alkalmazták (az  $AUC_{if}$  és a  $C_{max}$  is 70 %-kal nőtt). Lehetséges, hogy a biohasznosulás növekedése ebben a vizsgálatban a ribavirin passzázásának a csökkenése vagy a megváltozott pH miatt következett be. Az egyszeri adagokkal végzett vizsgálatok eredményeinek a klinikai jelentősége nem ismert. A kulcsfontosságú klinikai hatásossági vizsgálatban a betegeket utasították, hogy a ribavirint étkezés közben vegyék be, hogy maximális ribavirin-koncentrációt érjenek el.

Veseműködés: A ribavirin egyadagos farmakokinetikája megváltozott (az  $AUC_{if}$  és  $C_{max}$  is nőtt) károsodott veseműködésű betegeknél kontroll vizsgálati személyekkel összehasonlítva (kreatininclearance > 90 ml/perc). Ez valószínűleg a clearance csökkenésének következménye ezeknél a betegeknél. A ribavirin-koncentrációt a hemodialízis nem változtatja meg alapvetően.

Májműködés: A ribavirin egyadagos farmakokinetikája enyhe, mérsékelt vagy súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknél (Child-Pugh klasszifikáció A, B vagy C) a normál kontrolloknál észleltekhöz hasonló.

Idős betegek (≥ 65 év felett): Speciális, idősekre vonatkozó farmakokinetikai értékelést nem végeztek. Azonban, egy populációs farmakokinetikai vizsgálatban az életkor nem volt kulcstényező a ribavirin kinetikája szempontjából, a meghatározó a vesefunkció volt.

A populációs farmakokinetikai analízist négy kontrollált klinikai vizsgálatból származó ritkán vett szérumkoncentrációs értékekkel végeztek. A kialakított clearance modell azt mutatta, hogy a testsúly, a nem, az életkor és a szérumkreatinin-értékek a legfontosabb ko-variánsok. A férfiaknál a clearance körülbelül 20 %-kal magasabb volt, mint nőknél. A clearance a testsúllyal arányosan nőtt, és 40 éves életkor felett csökkent. Ezeknek a ko-variánsoknak a ribavirin clearance-ére kifejtett hatásainak valószínűleg korlátozott klinikai jelentősége van, mivel a modellben a jelentős reziduális variabilitást nem vették figyelembe.

Gyermekek és serdülők:

*A ribavirin interferon alfa-2b-vel kombinációban*

A ribavirin és interferon alfa-2b ismételt dózisának farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél, a **9. táblázat** foglalja össze. A ribavirin és interferon alfa-2b (normalizált dózis mellett) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

<b>9. táblázat</b> Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott ribavirin és interferon alfa-2b ismételt dózisának átlagos (% CV) farmakokinetikai paraméterei		
<b>Paraméter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	<b>Interferon alfa-2b</b> 3 millió NE/m <sup>2</sup> hetente háromszor (n = 54)
T <sub>max</sub> (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/ttkg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

\*AUC<sub>12</sub> (ng óra/ml) a ribavirin esetében; AUC<sub>0-24</sub> (NE óra/ml) az interferon alfa-2b esetében

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

**Ribavirin:** a ribavirin embriotoxikus vagy teratogén vagy mindkettő, jóval a javasolt humán adagok alatti adagokban minden vizsgált állatfajban. A koponya, a szájpad, a szem, az állcsont, a végtagok, a csontváz és az emésztőrendszer fejlődési rendellenességeit észlelték. A teratogén hatások incidenciája és súlyossága a ribavirin adagjának emelésével nőtt. A magzatok és az utódok túlélése csökkent.

Egy juvenilis patkányokon végzett toxicitási vizsgálat során 7 napostól 63 napos korig 10, 25 és 50 mg/kg ribavirinnel kezelt patkánykölyköknél dózisfüggő növekedés-lassulást figyeltek meg, mely kis mértékű testsúly-, koponya-far távolság- és csonthosszúság-csökkenésben nyilvánult meg. A felépülési periódus végén a kontrollcsoporthoz viszonyítva, a hímeknél minden dózis esetén, a nőstényeknél pedig a két legmagasabb dózisonál a tibia- és a femurméret-különbségek minimálisak, de statisztikailag szignifikánsak voltak. Hisztopatológiai csonteltéréseket nem figyeltek meg. Az idegrendszer- és a viselkedés, illetve a reprodukciós rendszer fejlődésére gyakorolt, ribavirin okozta hatásokat nem észlelték. A patkánykölyköknél elért plazmakoncentrációk a humán terápiás adaggal elért plazmakoncentrációk alatt voltak.

A vörösvértettek a ribavirin toxicitásának elsődleges célpontjai állatkísérletekben. Az anémia röviddel az adagolás elkezdése után kialakul, de a kezelés leállítását követően gyorsan megszűnik.

3 és 6 hónapos, egereken végzett vizsgálatokban, amelyekben a herére és spermiumokra kifejtett hatásokat vizsgálták, a spermiumokban 15 mg/ttkg-os és e fölötti adagokban jelentkeztek rendellenességek. Ezek az adagok az állatoknál olyan szisztémás expozíciót okoznak, ami jóval az emberben kialakult alatt van terápiás adagok alkalmazása esetén. A kezelés leállítását követően, a ribavirin által kiváltott testicularis toxicitás egy vagy két spermatogén ciklus után szűnt meg (lásd 4.6 pont).

A genotoxicitási vizsgálatok kimutatták, hogy a ribavirinnek van genotoxikus aktivitása. A ribavirin aktív volt a Balb/3T3 *in vitro* Transzformációs Assay-ben. A genotoxikus aktivitást megfigyelték egérlimfoma-assay-ben, és 20-200 mg/kg közötti adagokban egy egérmicronucleus-assay-ben is. Egy domináns letális assay patkányokban negatív volt, ami azt mutatja, hogy ha kialakult is mutáció patkányokban, azokat a hím gaméták nem vitték át.

A hagyományos karcinogénitási vizsgálatok rágcsálókban, amelyekben alacsony expozíciót hasonlítottak össze terápiás körülmények között kialakuló humán expozícióval (0,1-es faktor patkányoknál és 1-es egereknél), a ribavirin tumorképző hatását nem igazolták. Ezenkívül, egy 26 hetes karcinogénitási vizsgálatban, amelyben heterozigóta p53(+/-) egérmódellet használtak, a ribavirin nem okozott daganatokat a maximálisan tolerált 300 mg/ttkg-os adagban (a plazmaexpozíciós faktor körülbelül 2,5-szerese a humán expozíciónak). Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a ribavirinnek emberben valószínűleg nincs karcinogén potenciálja.

**Ribavirin plusz interferon:** Ha a ribavirint peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban alkalmazták, nem észlelték olyan hatást, amelyet korábban valamelyik hatóanyaggal kapcsolatban ne észlelték volna. A kezeléssel összefüggő legjelentősebb változás a reverzibilis, enyhe vagy mérsékelt anémia volt, amely súlyosabb volt, mint amit a hatóanyagok önmagukban okoztak.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

A filmtabletta tartalma:

Mikrokristályos cellulóz  
Povidon K 25  
Kroszpovidon  
Kolloidális szilika  
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:  
Hipromellóz (E464)  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

5 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

A Ribavirin Biopartners filmtabletta csomagolása polivinil-klorid (PVC)/polivinilidén-klorid (PVdC)-alumínium buborékfólia.

84, 112, 140 és 168 filmtablettát tartalmazó kiszerelésben.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Biopartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Németország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. április 6.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
FELTÉTELEK**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Biopartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Németország

**B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

*A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere*

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a Forgalomba Hozatali Engedély Kérelem Modul 1.8.2., 2009. április 5-i verziójában foglaltaknak, hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

*Kockázatkezelési terv*

*Nem értelmezhető.* A kérelem alapja egy olyan referencia gyógyszerkészítmény, amivel kapcsolatban nem merültek fel olyan biztonságossági kérdések, melyek további kockázatcsökkentő tevékenységeket igényelnének.

*Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentések (PSUR-ok)*

Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) beadási ütemtervének követnie kell a referencia gyógyszerkészítmény időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésének (PSUR) beadási ütemtervét.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZATÓ**

**A. CÍMKESZÖVEG**

Medicinal product no longer authorised

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**Külső doboz**

### 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Ribavirin BioPartners 200 mg filmtabletta

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A Ribavirin BioPartners filmtablettánként 200 mg ribavirint tartalmaz.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

84 filmtabletta  
112 filmtabletta  
140 filmtabletta  
168 filmtabletta

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Biopartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ribavirin BioPartners

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Buborékfólia**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Ribavirin BioPartners 200 mg filmdoboz

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Biopartners GmbH

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

Medicinal product no longer authorised

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

### Ribavirin BioPartners 200 mg filmtabletta ribavirin

#### **Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Ribavirin BioPartners és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ribavirin BioPartners szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Ribavirin BioPartners-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ribavirin BioPartners-t tárolni?
6. További információk

### **1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A RIBAVIRIN BIOPARTNERS ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

A Ribavirin BioPartners hatóanyaga a ribavirin. A Ribavirin BioPartners a vírusok több típusának szaporodását gátolja, köztük a hepatitisz C vírusét is. A Ribavirin BioPartners interferon alfa-2b nélkül, tehát önmagában nem alkalmazható.

#### Korábban nem kezelt betegek:

A Ribavirin BioPartners interferon alfa-2b-vel kombinációban 3 éves és ennél idősebb, krónikus, az 1-es genotípus kivételével, az összes többi hepatitisz C-ben (hepatitisz C vírus (HCV) okozta idült májgyulladásban) szenvedő betegek kezelésére szolgál. A 47 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők számára az oldatos gyógyszerforma áll rendelkezésre.

#### Korábban kezelt felnőtt betegek:

A Ribavirin BioPartners és interferon alfa-2b kombináció olyan krónikus hepatitisz C-ben szenvedő felnőtt betegek esetében alkalmazható, akik korábban reagáltak az önmagában adott alfa-interferon kezelésre, de betegségük kiújult.

A ribavirin és más típusú (azaz nem alfa-2b) interferon együttes alkalmazásának biztonságosságára illetve hatásosságára vonatkozó információ nem áll rendelkezésre.

### **2. TUDNIVALÓK A RIBAVIRIN BIOPARTNERS SZEDÉSE ELŐTT**

A Ribavirin BioPartners alkalmazása 3 éves kor alatti betegeknél nem ajánlott.

#### **Ne szedje a Ribavirin BioPartners-t**

Amennyiben az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre, vagy az Ön által gondozott gyermekre, **ne alkalmazza** a Ribavirin BioPartners-t, és **közölje orvosával, ha:**

- allergiás (túlérzékeny) a ribavirinre vagy a Ribavirin BioPartners egyéb összetevőjére (további információkért lásd a 6. pontot)
- terhes, vagy terhességet tervez (lásd "Terhesség és szoptatás" fejezetet).
- olyan súlyos betegségben szenved, amely nagyon legyengíti, beleértve a súlyos vesebetegséget.

- ön szoptat.
- bármilyen súlyos szívproblémája volt, vagy szívproblémája volt az elmúlt 6 hónapban.
- súlyos májbetegsége volt, ami nem a hepatitisz C-vel kapcsolatos.
- bármilyen vérképzőszervi betegsége volt, pl. anémia (vérszegénység), talasszémia vagy sarlósejtes vérszegénység.
- autoimmun hepatitiszben szenvedett vagy autoimmun hepatitisze van, vagy ha olyan gyógyszert szed, amely elnyomja az immunrendszernek működését. (az immunrendszer védi meg a fertőzésektől és más betegségektől)

Gyermekeknek és serdülőknek tilos a Ribavirin BioPartners és alfa interferon kombináció alkalmazása, amennyiben súlyos idgrendszeri vagy elmebetegségben szenvednek, vagy kórtörténetükben bármelyik is szerepel, mint például depresszió, öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok, vagy öngyilkossági kísérlet.

Minden múltbeli súlyos betegségről tájékoztatnia kell kezelőorvosát.

Emlékeztető: Kérjük, olvassa el a „Ne alkalmazza a ...” fejezetet az interferon alfa-2b Betegtájékoztatójában is, mielőtt elkezdi a kombinációs kezelést a Ribavirin BioPartners-szel.

### **A Ribavirin BioPartners fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

**Azonnal** forduljon orvoshoz, ha súlyos allergiás reakció tünetei jelentkeznek Önnél (ilyenek a nehézlégzés, sípoló légzés vagy csalánkiütés) a gyógyszer szedése alatt.

A 47 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Ribavirin BioPartners tabletták alkalmazása nem ajánlott.

**Közölje orvosával**, ha Ön vagy az Ön által gondozott gyermek:

- olyan felnőtt, aki valaha súlyos **idegrendszeri vagy elmebetegségben** szenvedett, zavart vagy eszméletlen volt, illetve voltak valaha **öngyilkossági gondolatai**, vagy **megkísérelt öngyilkosságot**, vagy a kórelőzményében **szerfüggőség** (pl. alkohol vagy kábítószer) szerepel.
- a Ribavirin-kezelés alatt volt már **depressziós**, vagy depresszióval összefüggésbe hozható tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság, stb.) alakultak ki.
- **fogamzóképes** korú nő (lásd „Terhesség és szoptatás” fejezet).
- **férfi**, akinek partnere fogamzóképes korú nő (lásd „Terhesség és szoptatás” fejezet).
- korábban súlyos **szívproblémában** szenvedett, vagy jelenleg szívbetegsége van.
- **65 évesnél** idősebb, vagy ha **veseproblémája** van.
- bármilyen **súlyos betegségben** szenved vagy szenvedett.
- pajzsmirigyproblémával küzd.

A Ribavirin és az alfa interferon kombinációs kezelés során akár a fog elvesztésével is járó **fog- és fogínybetegségeket** észleltek. Emellett, a ribavirin és az interferon alfa-2b kombinációval történő tartós kezelés során a **szájszárazság** a fogakra és a szájnyálkahártyára kifejtett károsító hatásáról számoltak be. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél **hányás** jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

A Ribavirin BioPartners és alfa-interferon kombinációs kezelés során a betegeknél jelentkezhetnek **szemproblémák**, vagy ritkán látásvesztés. Ha Ön ribavirint kap alfa-interferonnal kombinációban, Önnél szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés kezdete előtt. Azoknál a betegeknél, akik látáscsökkenésről vagy látásvesztésről panaszkodnak, azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. Azoknál a betegeknél, akiknek már a kezelés előtt is volt szembetegségük (pl. diabéteszes vagy hipertenzív retinopátiájuk), a ribavirinnel és alfa-interferonnal történő kombinációs kezelés ideje alatt rendszeres időközönként szemészeti ellenőrzést kell végezni. Az alfa-interferonnal és ribavirinnel végzett kombinációs kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél új keletű vagy súlyosbodó szembetegség jelentkezik.

Emlékeztető: Kérjük, a kombinációs kezelés megkezdése előtt olvassa el a „A... fokozott elővigyázatossággal alkalmazható” fejezetet az interferon alfa-2b Betegtájékoztatójában is.

### A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét amennyiben Ön vagy az Ön által gondozott gyermek:

- jelenleg szed vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereket, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.
- azatioprinnel kombinációban kapja a ribavirin- és pegilált alfa interferon-kezelést, és emiatt nagyobb lehet a kockázata a súlyos vérképtérések kialakulásának.
- egyidejűleg **humán immundeficiencia vírus** általi (HIV-pozitív) és **hepatitisz C vírus** (HCV) általi fertőzésben is szenved, és HIV-ellenes gyógyszerekkel is [nukleozid reverz transzkriptáz gátló („nucleoside reverse transcriptase inhibitor” – **NRTI**), és/vagy magas aktivitású antiretrovirális kezelést kap („highly active anti-retroviral therapy” – HAART)]:
  - Az alfa interferon- és Ribavirin BioPartners-kezelés a HIV-ellenes gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazva fokozhatja a tejsavas acidózis, a májelégtelenség és a vérképtérések kialakulásának kockázatát (az oxigént szállító vörösvértestek, a fehérvérsejtek bizonyos típusainak, melyek a fertőzéseket küzdik le és a véralvadásért felelős sejtjes elemek, a vérlemezkék számának csökkenése).
  - A **zidovudinnal** vagy **sztavudinnal** történő kezelés esetében nem biztos, hogy a Ribavirin BioPartners megváltoztatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Ezért a vért rendszeresen ellenőrizni fogják, hogy megbizonyosodjanak róla, HIV-fertőzése nem rosszabbodott. Ha rosszabbodás jelentkezik, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Ribavirin BioPartners-kezelést meg kell-e változtatni vagy sem. Ezenfelül, a **zidovudinnal** és **alfa-interferonokkal** kombinált **ribavirinnel** kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvértestszám) kialakulásának a kockázata. Ezért a zidovudin és az alfa-interferonokkal kombinált ribavirin együttdadása nem javasolt.
  - A tejsavas acidózis (tejsav felszaporodása a szervezetben) és hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának a kockázata miatt a **ribavirin és a didanozin** együttdadása nem javasolt a **ribavirin és a sztavudin** együttdadása pedig kerülendő.
  - Az előrehaladott májbetegségben szenvedő, HIV-vel társfertőzött, HAART-ban részesülő betegeknél fokozott lehet a májfunkció rosszabbodásának veszélye. A kezelést alfa-interferonnal önmagában alkalmazva vagy ribavirinnel kiegészítve, a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Emlékeztető: Kérjük, a kombinációs kezelés megkezdése előtt olvassa el a „A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek” fejezetet az interferon alfa-2b Betegtájékoztatójában is.

### A Ribavirin BioPartners egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Ribavirin BioPartners-t étkezés közben kell bevenni.

### Terhesség és szoptatás

Amennyiben Ön **terhes**, tilos a Ribavirin BioPartners-t szednie. A Ribavirin BioPartners nagyon káros lehet a meg nem született magzatra (embrióra).

A nőbetegeknek, és a férfibetegeknek egyaránt **fokozott elővigyázatossággal** kell szexuális életet élniük, ha a legkisebb lehetőség is fennáll a terhesség kialakulásának:

- Fogamzóképes korú **leány** vagy **nő**:
- negatív terhességi teszttel kell rendelkeznie a kezelés megkezdése előtt, minden hónapban a kezelés során, és a kezelés befejezése után 4 hónapig. Forduljon orvosához tanácsért.
- **Férfi**:

Terhes nővel csak **óvszer használatával** közösülhet. Ez csökkenti annak a lehetőségét, hogy a ribavirin a nő szervezetében maradjon.

Ha az Ön nőpartnere jelenleg nem terhes, de fogamzóképes, elővigyázatosságból terhességi tesztet kell végeznie a kezelés alatt és a kezelés leállítását követő 7 hónapig havonta.

Önnek vagy partnerének hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Ribavirin BioPartners szedés alatt és a kezelés befejezése után 7 hónapig. Forduljon orvosához tanácsért (lásd „Ne alkalmazza a Ribavirin BioPartners-t” fejezetet).

Ha Ön **szoptat**, tilos Ribavirin BioPartners-t szednie! A Ribavirin BioPartners szedésének megkezdése előtt a szoptatást abba kell hagyni.

### A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ribavirin BioPartners nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ugyanakkor az interferon alfa-2b befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet, vagy ne kezeljen gépeket, ha a kezeléstől fáradt, álmos, vagy zavart lesz.

## 3. HOGYAN KELL SZEDNI A RIBAVIRIN BIOPARTNERS-T?

Általános információ a Ribavirin BioPartners szedésével kapcsolatban:

Amennyiben az Ön által gondozott gyermek **3 évesnél fiatalabb**, ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A Ribavirin BioPartners-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Ne vegyen be az előírtól több gyógyszert, és szedje a gyógyszert az előírt ideig. Kezelőorvosa határozza meg az Ön, illetve az Ön által gondozott gyermek testsúlya alapján a Ribavirin BioPartners szükséges adagját.

**Szokásos vérvizsgálatokat** fognak végezni, hogy ellenőrizzék a vérért, vese és májfunkcióját.

- A vérvizsgálatokat rendszeresen fogják elvégezni, hogy kezelőorvosa megtudja, a kezelés hat-e.
- Ezeknek a vizsgálatoknak az eredménye alapján kezelőorvosa megváltoztathatja/módosíthatja az Ön, illetve az Ön által gondozott gyermek által szedett tabletták számát, a Ribavirin BioPartners másik kiszerelésben írhatja fel Önnek, és/vagy módosíthatja a kezelés időtartamát.
- Ha Önnek súlyos vese- vagy májbetegsége van, vagy időközben alakul ki, a kezelést leállítják.

A szokásos adag, a beteg testsúlya alapján az alábbi táblázatban látható:

1. Keresse meg azt a sort amelyben a felnőtt vagy gyermek/serdülő súlya szerepel.  
Emlékeztető: Amennyiben a gyermek 3 évesnél fiatalabb, ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
2. Ugyanabban a sorban olvassa el, hány darab kemény tablettát vegyen be.  
Emlékeztető: Amennyiben az orvosa utasítása eltér a táblázatban foglalt mennyiségektől, orvosa utasítását kövesse.
3. Amennyiben az adaggal kapcsolatosan kérdései merülnének fel, kérdezze meg orvosát.

Ribavirin BioPartners filmtabletta szájon át történő alkalmazásra – testsúly alapján meghatározott adag		
Ha a <b>felnőtt</b> testsúlya (kg)	Szokásos napi Ribavirin BioPartners adag	A 200 mg-os tabletták száma
< 65	800 mg	2 tablettát reggel és 2 tablettát este
65 – 80	1000 mg	2 tablettát reggel és 3 tablettát este
81 - 105	1200 mg	3 tablettát reggel és 3 tablettát este
> 105	1400 mg	3 tablettát reggel és 4 tablettát este

Ha a gyermek/serdülő testsúlya (kg)	Szokásos napi Ribavirin BioPartners adag	A 200 mg-os tabletták száma
47 – 49	600 mg	1 tablettát reggel és 2 tablettát este
50 – 65	800 mg	2 tablettát reggel és 2 tablettát este
> 65	<i>lásd a felnőtt adagot és az annak megfelelő filmtabletták számát</i>	

Az előírt adagot szájon át, vízzel, étkezés közben vegye be. Ne rágja szét a filmtablettákat. Azoknak a gyermekeknek és serdülőknek, akik nem tudják lenyelni a tablettát, a Ribavirin BioPartners belsőleg oldat áll rendelkezésre.

**Emlékeztető:** A Ribavirin BioPartners kizárólag interferon alfa-2b-vel kombinációban alkalmazható a hepatitisz C vírus általi fertőzés kezelésére. A teljes információért feltétlenül olvassa el a „Hogyan kell alkalmazni” fejezetet az interferon alfa-2b Betegtájékoztatójában.

Az interferont tartalmazó gyógyszer, melyet a Ribavirin BioPartners-szel kombinációban alkalmaznak, szokatlan fáradtságot okozhat; ezért ha saját magának vagy egy gyermeknek adja be az injekciót, azt lefekvéskor tegye.

#### **Ha az előírtnál több Ribavirin BioPartners-t vett be**

Amint lehetséges, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét!

#### **Ha elfelejtette bevenni a Ribavirin BioPartners-t**

Ha saját magának adja be az injekciót, vagy ha Ön egy, a Ribavirin BioPartners-t interferon alfa-2b-vel kombinációban szedő gyermek gondozója, az elfelejtett adagot, amilyen hamar csak lehet, mégis ugyanazon a napon vegye, illetve adja be. Amennyiben egész nap elfelejtette bevenni egyeztessen a kezelőorvosával. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

## **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

Kérjük, olvassa el a „Lehetséges mellékhatások” fejezetet az interferon alfa-2b Betegtájékoztatójában is.

Mint minden gyógyszer, így az interferon alfa készítménnyel kombinációban alkalmazott Ribavirin BioPartners is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha a Ribavirin BioPartners és interferon alfa-2b kezelés során az alábbiakban felsorolt bármely mellékhatás megjelenik, forduljon azonnal kezelőorvosához.

#### **Pszichiátriai és központi idegrendszeri hatások:**

Egyesek depressziósak lesznek, amikor Ribavirin BioPartners-t szednek interferonnal kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek mások életét fenyegető gondolatai vagy öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

A gyermekek és a serdülők különösen hajlamosak depresszióra a Ribavirin BioPartners- és interferon alfa-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

#### **A növekedés és fejlődés (gyermekek és serdülők):**

Az egyéves Ribavirin BioPartners- és interferon alfa-2b kombinációs kezelés alatt sok gyermek és serdülő nem az elvártak megfelelő mértékben nőtt vagy gyarapodott. Néhány gyermek a kezelés befejezését követő 1-5 évben nem érte el a várt testmagasságot.

**Azonnal értesítse kezelőorvosát**, ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik alfa-interferon készítménnyel kombinációban alkalmazott Ribavirin BioPartners-kezelés esetén:

- mellkasi fájdalom vagy tartós köhögés; változások a szívverésben, ájulás,
- zavartság, depressziós érzés; öngyilkossági gondolatok vagy agresszív viselkedés, öngyilkossági kísérlet, mások életét fenyegető gondolatok,
- tompa vagy bizsergő érzés,
- alvászavar, gondolkodási vagy koncentrációs zavarok,
- súlyos gyomorfájdalom; fekete vagy szurokszerű széklet; vér a székletben vagy vizeletben; derék- vagy oldalfájdalom,
- fájdalmas vagy nehéz vizelet,
- súlyos orrvérzés,
- láz vagy hidegrázás, ami néhány héttel a kezelés kezdete után jelentkezik,
- bőrkiütés vagy bőrvörösség.

Az alábbiakban felsorolt lehetséges mellékhatások előfordulási gyakoriságának meghatározása a következő gyakorisági kategóriák szerint történik:

<b>Nagyon gyakori</b>	(10-ből több mint egy személyt érint)
<b>Gyakori</b>	(100-ból 1-10 személyt érint)
<b>Nem gyakori</b>	(1000-ből 1-10 személyt érint)
<b>Ritka</b>	(10 000-ből 1-10 személyt érint)
<b>Nagyon ritka</b>	(10 000-ből kevesebb, mint 1 személyt érint)
<b>Nem ismert</b>	(a gyakoriságot a rendelkezésre álló adatokból nem lehet meghatározni).

A következő mellékhatásokról számoltak be a ribavirin és egy interferon alfa készítmény kombinációja esetén felnőtteknél:

*Nagyon gyakran jelentett mellékhatások:*

- a vörösvértestek számának csökkenése (mely kimerültséget, légszomjat és szédülést okozhat), a neutrofil fehérvérsejtek számának csökkenése (mely fogékonyabbá teszi fertőzések iránt),
- koncentrációs nehézség, szorongás vagy idegesség, hangulatváltozás, depressziós érzés vagy ingerlékenység, fáradtságérzés, probléma az elalvással vagy az éjszaka átalvásával,
- köhögés, szájszárazság, torokgyulladás,
- hasmenés, szédülés, láz, influenzaszerű tünetek, fejfájás, hányinger, hidegrázás, vírusfertőzés, hányás, gyengeség,
- étvágytalanság, fogyás, hasi fájdalom,
- bőrszárazság, irritáció vagy pirosság az injekció beadása helyén, hajhullás, viszketés, izomfájdalom, izomsajgás, ízületi- és izomfájdalom, bőrkiütés.

*Gyakran jelentett mellékhatások:*

- a véralvadásért felelős sejtek számának csökkenése, mely véraláfutást és spontán vérzést okozhat, a fehérvérsejtek azon típusának csökkenése, mely a fertőzéseket küzdő le, a pajzsmirigy csökkent működése (ami miatt fáradtnak, depressziósnak érezheti magát, érzékenyebbé válhat a hidegre, vagy egyéb tünetek jelentkezhetnek), túl sok cukor, illetve húgysav a vérben (mint köszvénynél), a vér alacsony kalciumtartalma, súlyos vérszegénység,
- gomba- vagy baktériumfertőzés, sírás, nyugtalanság, emlékezetkiesés, memóriazavar, idegesség, viselkedészavar, agresszív viselkedés, düh, zavartságérzés, közönyösség, pszichés zavar, hangulatváltozások, szokatlan álmok, önvészélyesség, álmoságérzés, alvászavar, a szexuális érdeklődés elvesztése vagy közösülési képtelenség, szédülés (forgó jellegű érzés),
- homályos látás vagy látászavar, szemirritáció vagy -fájdalom vagy szemfertőzés, szemszárazság vagy könnyezés, hallásváltozás vagy hangváltozás, fülszűrés, fülgyulladás, fülfájdalom, ajakherpesz, ízérzésváltozás, ízérzés elvesztése, fogínyvérzés vagy sebek a szájon, égő érzés a nyelven, kisebesedett nyelv, ínygyulladás, fogbetegség, migrén, légúti

- fertőzés, melléküreg-gyulladás, orrvérzés, száraz köhögés, szapora vagy nehezített légzés, orrdugulás vagy orrfolyás, szomjúság, fogrendellenesség,
- szívzörej (rendellenes szívhangok), mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés, ájulásérzés, rossz közérzet, kipirulás, fokozott verejtékezés, rossz melegtűrő-képesség és fokozott izzadás, alacsony vagy magas vérnyomás, szívdobogásérzés (erős szívverés), gyors szívverés,
- puffadás, székrekedés, emésztési zavar, bélgázosság, fokozott étvágy, vastagbél-irritáció, a prosztata irritációja, sárgaság (bőr besárgulása), laza széklet, jobb oldali bordatáji fájdalom, májmegnagyobbodás, émelygés, gyakori vizelési inger, a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet, húgyúti fertőzés, rendellenes vizelet,
- nehéz, szabálytalan vagy kimaradt menstruációs ciklus, rendellenesen bő és elhúzódó menstruációs vérzés, fájdalmas menstruáció, petefészek- vagy hüvely-rendellenesség, emlőfájdalom, merevedési zavar,
- kóros hajszerkezet, pattanások, ízületi gyulladás, bőr alatti bevérzés, ekcéma (gyulladt, vörös, viszkető és száraz bőr esetleg nedvedző sebekkel), csalánkiütés, fokozott vagy csökkent tapintásérzés, körömröndellenesség, izomgörcsök, zsibbadtság vagy bizsergésérzés, végtagfájdalom, fájdalom az injekció beadása helyén, ízületi fájdalom, remegő kezek, pikkelysömör, puffadt vagy duzzadt kezek, bokák, érzékenység a napfényre, foltos előemelkedő bőrkiütés, bőrpír vagy eltérés a bőrön, arcduzzanat, nyirokcsomó-duzzanat, izomfeszülés, daganat (nem meghatározott), bizonytalan járás, a vízháztartás zavara.

*Nem gyakran jelentett mellékhatások:*

- nem létező hangok hallása illetve képek látása,
- szívroham, pánikroham,
- gyógyszer-túlérzékenységi reakció,
- hasnyálmirigy-gyulladás, csontfájdalom, cukorbetegség,
- izomgyengeség.

*Ritkán jelentett mellékhatások:*

- görcsök,
- tüdőgyulladás,
- reumás ízületi gyulladás, veseproblémák,
- fekete vagy szurokszerű széklet, súlyos hasi fájdalom,
- szarkoidózis (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség),
- érgyulladás.

*Nagyon ritkán jelentett mellékhatások:*

- öngyilkosság.

*Nem ismert gyakoriságú mellékhatások:*

- mások életét fenyegető gondolatok,
- mánia (túlzott vagy ok nélküli lelkesedés),
- szívburokgyulladás (a szívét kívülről borító hártya gyulladása), folyadékgyülem a szívburokban (folyadék felszaporodása a perikardium [a szívét kívülről borító hártya] és a szív között).

**A ribavirin és interferon alfa-2b kezelésben részesülő gyermekeknél és serdülőknél a következő mellékhatásokat jelentették:**

*Nagyon gyakran jelentett mellékhatások:*

- a vörösvértestek számának csökkenése (mely kimerültséget, légszomjat és szédülést okozhat), a neutrofil fehérvérsejtek számának csökkenése (mely fogékonyabbá teszi fertőzések iránt),
- a pajzsmirigy csökkent működése (ami miatt fáradtnak, depressziósnak érezheti magát, érzékenyebbé válhat a hidegre, vagy egyéb tünetek jelentkezhetnek),
- nyomott kedélyállapot vagy ingerlékenység, émelygés, rossz közérzet, kedélyhullámzások, fáradtságérzés, probléma az elalvással vagy az éjszaka átalvásával, vírusfertőzés, gyengeség,

- hasmenés, szédülés, láz, influenzaszerű panaszok, fejfájás, étvágy csökkenés vagy növekedés, fogyás, a növekedés ütemének csökkenése (testmagasság és testsúly), jobb oldali bordatáji fájdalom, torokgyulladás, hidegrázás, gyomorfájdalom, hányás,
- bőrszárazság, hajhullás, irritáció, fájdalom vagy bőrpír az injekció beadása helyén, viszketés, izomfájdalom, izomsajgás, ízületi- és izomfájdalom, bőrkiütés.

*Gyakran jelentett mellékhatások:*

- a véralvadásért felelős sejtek számának csökkenése (mely véraláfutást és spontán vérzést okozhat),
- emelkedett zsírsavszint a vérben, túl sok húgysav a vérben (mint köszvénynél), pajzsmirigy-túlműködés (ami idegességet, hő érzékenységet és fokozott izzadást, fogyást, szívdobogás érzést, remegést okozhat),
- nyugtalanság, düh, agresszív viselkedés, viselkedészavar, figyelemzavar, érzelmi labilitás, ájulás, nyugtalanság vagy idegesség, fázás, zavartságérzés, nyughatatlanság érzés, álmoságérzés, közönyösség, érdektelenség, hangulatváltozások, fájdalom, nem pihentető alvás, alvajárás, öngyilkossági kísérlet, alvási nehézség, szokatlan álmok, készítés saját magában való károkozásra,
- bakteriális fertőzések, megfázás, gombafertőzések, látászavar, szemszárazság vagy könnyezés, fülfertőzés, szemirritáció vagy -fájdalom vagy szemfertőzés, ízérzés változása, hangváltozás, ajakherpesz, köhögés, ínygyulladás, orrvérzés, orrirritáció, szájüregi fájdalom, torokgyulladás, szapora légzés, légúti fertőzések, az ajkak hámlása és a szájzug kirepedése, légszomj, orrmelléküreg-gyulladás, tüsszögés, szájsebek, kisebesedett nyelv, orrdugulás vagy orrfolyás, torokfájdalom, fogfájás, fogtályog, fogrendellenesség, szédülés (forgó jellegű érzés), gyengeség,
- mellkasi fájdalom, kipirulás, szívdobogás érzés (erős szívverés), szapora szívverés,
- rendellenes májfunkciós eredmények,
- savas gyomortartalom visszafolyása a nyelőcsőbe, hátfájás, ágybavizelés, székrekedés, nyelőcső-, gyomor- vagy végbélbetegség, vizelettartási nehézség, fokozott étvágy, gyomor- vagy bélnyálkahártya-gyulladás, gyomorfájás, laza széklet,
- vizelet zavarok, húgyúti fertőzés,
- fájdalmas vagy rendszertelen havi vérzések, illetve a menstruáció kimaradása, rendellenesen bő és elhúzódó menstruációs vérzés, hüvelyprobléma, hüvelygyulladás, herefájdalom, férfias jelleg kialakulása,
- pattanások, bőr alatti bevérvések, ekcéma (gyulladt, vörös, viszkető és száraz bőr esetleg nedvedző sebekkel), a tapintásérzés fokozódása vagy csökkenése, fokozott verejtékezés, fokozott izommozgás, izommerevség, irritáció vagy viszketés az injekció beadásának helyén, végtagfájdalom, körömváltozás, zsibbadás vagy bizsergő érzés, sápadt bőr, foltos, előemelkedő bőrkiütés, kézremegés, bőrpír vagy eltérés a bőrön, bőrelszíneződés, bőrérzékenység a napfényre, bőrséb, fokozott vízvisszatartás miatti vizenyő, mirigyek duzzanata (nyirokmirigy-duzzanat) remegés, daganat (nem meghatározott).

*Nem gyakran jelentett mellékhatások:*

- viselkedészavar, érzelmi zavar, félelem, rémálom,
- a szemhéj belső felét borító nyálkahártya vérzése, homályos látás, álmoság, fényérzékenység, szemviszketés, arcfájdalom, ínygyulladás,
- kellemetlen érzés a mellkasban, nehezített légzés, tüdőfertőzés, kellemetlen érzés az orrban, tüdőgyulladás, sípoló légzés,
- alacsony vérnyomás,
- májnyagobbodás,
- fájdalmas menstruáció,
- végbélnyílás viszketése (bélférges), hólyagos bőrkiütés (övsömör), tapintásérzés csökkenése, izomrángás, bőrfájdalom, sápadtság, bőrhámlás, vörösség, duzzanat.

Az önbántalmazással kapcsolatos kényszerérzetről felnőttek, gyermekek és serdülők esetében is beszámoltak.

Az alfa-interferon készítménnyel kombinációban alkalmazott Ribavirin BioPartners esetében a következő mellékhatások is előfordulhatnak:

- aplasztikus anémia, tiszta vörösvértest-aplázia (a csontvelő elégtelen működése miatt nem termelődik megfelelő mennyiségű vörösvérsejt); ez súlyos anémiát (vérszegénységet), valamint olyan tüneteket okoz, mint például gyengeség, erőtlenység,
- téveszmék,
- felső- és alsó légúti fertőzés,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- súlyos kiütések, amik a száj, az orr, a szem, és más nyálkahártyák hólyagosodását okozhatja (eritéma multiforme, Stevens-Johnson-szindróma), toxikus epidermális nekrolízis (a bőr felső rétegének hólyagosodása és hámlása).

A következő mellékhatásokat szintén jelentették a ribavirin és egy alfa-interferon készítmény kombinációja kapcsán:

- zavaros gondolatok, nem létező hangok hallása illetve képek látása, megváltozott tudatállapot, tájékozódási zavar,
- angioödéma (kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyálkahártya-duzzanat, vagy garatduzzanat, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést), szélütés (agyérkatasztrófa)
- Vogt-Koyanagi-Harada-szindróma (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hártáit érintő autoimmun gyulladásos betegség).
- hörgőgörcs és anafilaxia (súlyos, az egész testet érintő allergiás reakció), állandó köhögést,
- szemproblémák, beleértve a látóideghártya-károsodást, a látóideghártyát ellátó verőér elzáródását, látóideg gyulladást, szemduzzanatot és vattatépés szerű foltokat (fehér lerakódások a látóideghártyán),
- a has megnagyobbodása, gyomorégés, székelési nehézség illetve fájdalmas székelés,
- heveny túlérzékenységi reakciók, beleértve a csalánkiütést (urtikária), bőr alatti bevérzések, a végtagokban jelentkező heves fájdalom, láb illetve combfájdalom,
- mozgásterjedelem beszűkülése, merevség, szarkoidózis (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség).

A peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációban alkalmazott Ribavirin BioPartners okozhat továbbá:

- sötét, zavaros vagy rendellenes színű vizeletet,
- légzési nehézséget, szívritmus változást, mellkasi fájdalmat, balkarba sugárzó fájdalmat, állkapocs fájdalmat,
- eszméletvesztést,
- arcizombénulást, -petyhüdtséget, -gyengeséget, a tapintásérzés elvesztését,
- látásvesztést.

**E mellékhatások bármelyikének észlelése esetén Ön vagy gondviselője haladéktalanul forduljon orvosához.**

Ha Ön **HCV/HIV társfertőzésben szenvedő felnőtt beteg, és HIV-ellenes kezelésben**, azaz magas aktivitású retrovírus-ellenes kezelésben (HAART) részesül, akkor a Ribavirin BioPartners és peginterferon alfa-2b hozzáadása a kezelés ronthatja a májfunkcióját és növelheti a tejsavas acidózis (a vér savassá válása), májelégtelenség, vérképtelenségek (az oxigént szállító vörösvérsejtek vagy a fehérvérsejtek egyik típusának, a fertőzéseket leküzdő sejteknek és a véralvadásért felelős sejtselemek, az ún. vérlemezkék számának csökkenése) kialakulásának a kockázatát (NRTI).

A ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációval kapcsolatban azon HCV/HIV társfertőzésben szenvedő (felnőtt) betegeknek, akik HAART-ban részesülnek a következő (fentebb fel nem sorolt) egyéb mellékhatások fordultak elő:

- csökkent étvágy,
- hátfájás,
- CD4 limfociták számának csökkenése,
- rendellenes zsírsanyagcsere,
- májgyulladás,

- végtagfájdalom,
- orális candidiasis (szájpenész),
- és különféle laboratóriumi vérképtérések.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

## 5. HOGYAN KELL A RIBAVIRIN BIOPARTNERS-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje a Ribavirin BioPartners-t.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsa nélkül ne alkalmazza a Ribavirin BioPartners-t, ha a tabletták megjelenésében bármilyen változást észlel.

## 6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

### Mit tartalmaz a Ribavirin BioPartners

A készítmény **hatóanyaga a ribavirin.**

Egy filmtabletta 200 mg ribavirint tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon K25, kolloidális szilika, magnézium-sztearát
- a tableta bevonata: hipromellóz makrogol, titán-dioxid.

### Milyen a Ribavirin BioPartners készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Ribavirin BioPartners kerek, fehér, felső és alsó oldalán lekerekített tabletták.

A Ribavirin BioPartners különböző 84, 112, 140 vagy 168 db filmtablettát tartalmazó kiszerelésekben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen,

Németország

Tel: +49 (0)7121 948 7756

### A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

(<http://www.ema.europa.eu/>) található.