

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA**

Medicinal product no longer authorised

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ribavirin BioPartners 200 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje Ribavirin BioPartners plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg ribavirino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Apvali, balta, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Ribavirin BioPartners skiriamas lėtinės hepatito C viruso (HCV) infekcijos gydymui suaugusiems, 3 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams tik kartu su alfa-2b-interferonu. Ribavirin monoterapijai nevartojamas.

Duomenų apie Ribavirin saugumą ir efektyvumą vartojant jį kartu su kitais interferonais (t.y., ne alfa-2b), nėra.

#### Negydyti pacientai

*Suaugę pacientai:* Ribavirin BioPartners kartu su alfa-2b-interferonu skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius visų tipų lėtiniu hepatitu C, išskyrus 1 genotipą, anksčiau negydytus, kuriems nenustatytas kepenų funkcijos nepakankamumas, kuriems nustatytas padidėjęs alaninamino transferazės (ALT) kiekis ir yra teigiamas hepatito C viruso ribonukleininės rūgšties HCV-RNR rodiklis (žr. 4.4 skyrių).

*3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai:* Ribavirin BioPartners derinys su alfa-2b-interferonu yra numatytas gydyti 3 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams, sergantiems visų tipų lėtiniu hepatitu C, išskyrus 1 genotipą, anksčiau negydytiems, be kepenų dekomensacijos, kurių serumo HCV-RNR teigiamas.

Sprendžiant neatidėti gydymo iki pilnametystės, svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą. Neaišku, ar augimo slopinimas yra grįžtamas. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai (žr. 4.4 skyrių).

#### Anksčiau nesėkmingai gydyti pacientai

*Suaugę pacientai:* Ribavirin BioPartners skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C kartu su alfa-2b-interferonu, kurie anksčiau reagavo į gydymą vienu alfa interferonu (ALT kiekio sumažėjimas iki normos gydymo pabaigoje), bet vėliau išsivystė ligos recidyvas (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turėtų gydytojas, turintis lėtinio hepatito C gydymo patirties.

Ribavirin BioPartners turi būti vartojamas derinant su alfa-2b-interferonu.

Prieš skirdami šiuos vaistus, atkreipkite dėmesį į informaciją apie šio preparato skyrimą alfa-2b-interferono „Preparato charakteristikų santraukoje“ (PCS).

### **Skiriama dozė**

Ribavirin BioPartners dozuojamas pagal paciento kūno masę. Ribavirin BioPartners tabletės geriamos kasdien kartu su maistu, paros dozę dalijant į dvi dalis (rytinę ir vakarinę).

### **Suaugę pacientai:**

Ribavirin BioPartners dozė skiriama atsižvelgiant į paciento kūno svorį (**1 lentelė**).

Ribavirin BioPartners turi būti vartojamas kartu su alfa-2b-interferonu (3 milijonai tarptautinių vienetų [MTV] tris kartus per savaitę). Gydomas deriniu parenkamas remiantis paciento duomenimis.

Gydymo schema turėtų būti parenkama individualiai kiekvienam pacientui, atsižvelgiant į laukiamą gydymo deriniu veiksmingumą ir saugumą (žr. 5.1 skyrių).

| 1 lentelė Ribavirin BioPartners dozavimas pagal paciento kūno masę |                                  |   |
|--|----------------------------------|---|
| Paciento kūno masė (kg)  | Ribavirin BioPartners paros dozė | 200 mg plėvele dengtų tablečių skaičius |
| < 65   | 800 mg                           | 4 <sup>a</sup>                          |
| 65 - 80  | 1 000 mg                         | 5 <sup>b</sup>                          |
| 81 - 105   | 1 200 mg                         | 6 <sup>c</sup>                          |
| > 105  | 1 400 mg                         | 7 <sup>d</sup>                          |

a: 2 ryte, 2 vakare

b: 2 ryte, 3 vakare

c: 3 ryte, 3 vakare

d: 3 ryte, 4 vakare

### **Ribavirin BioPartners plėvele dengtų tablečių derinys su alfa-2b-interferonu:**

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, rekomenduojama pacientus gydyti mažiausiai 6 mėnesius. Atliekant klinikinius tyrimus, kurių metu pacientai buvo gydomi vienerius metus ir kuriems nebuvo virusologinio atsako praėjus šešiams gydymo mėnesiams (HCV – RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), manoma, kad virusologinio atsako nepasieks ir vėliau (HCV-RNR yra žemiau apatinės nustatymo ribos po 6 mėnesių, nutraukus gydymą).

#### *Gydymo trukmė – negydytų pacientų*

- **Ne-1 genotipas:** sprendžiant ar tęsti gydymą iki vienerių metų pacientams, kuriems nenustatoma HCV-RNR praėjus šešiams mėnesiams po gydymo, reikėtų remtis kitais prognostiniais faktoriais (t.y., amžius > 40 metų, vyriškoji lytis, tiltinė fibrozė).

#### *Gydymo trukmė – pakartotinis gydymas*

- **1 genotipas:** pacientai, kuriems praėjus šešiams gydymo mėnesiams nerandama HCV-RNR, gydymą reikia tęsti dar šešis mėnesius (t.y., iš viso vienerius metus).
- **Ne-1 genotipas:** sprendžiant ar tęsti gydymą iki vienerių metų pacientams, kuriems nenustatoma HCV-RNR praėjus šešiams mėnesiams po gydymo, reikėtų remtis kitais prognostiniais faktoriais (t.y., amžius > 40 metų, vyriškoji lytis, tiltinė fibrozė).

### **3 metų ir vyresni vaikai ir paaugliai:**

Pastaba: pacientams, sveriantiems < 47 kg ar negalintiems praryti tablečių, yra geriamasis ribavirino tirpalas, kuris ir turėtų būti vartojamas, jei tinkama.

Ribavirin BioPartners dozė vaikams ir paaugliams nustatoma atsižvelgiant į kūno svorį, o alfa-2b-interferono – atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą.

#### *Dozė, kuri turi būti skiriama derinant su alfa-2b-interferonu:*

Šioje populiacijoje atliktų klinikinių tyrimų metu buvo vartotos 15 mg/kg per parą ribavirino ir 3 milijonai tarptautinių vienetų (MTV)/m<sup>2</sup> alfa-2b-interferono tris kartus per savaitę dozės (**2 lentelė**).

| 2 lentelė Ribavirin BioPartners dozavimas atsižvelgiant į kūno masę, kai vartojamas derinys su alfa-2b-interferonu vaikams ir paaugliams |  |                          |
|--|--|--------------------------|
| Paciento kūno masė (kg)  | Ribavirin BioPartners paros dozė                 | 200 mg tablečių skaičius |
| 47-49  | 600 mg   | 3 tabletės <sup>a</sup>  |
| 50-65  | 800 mg   | 4 tabletės <sup>b</sup>  |
| > 65   | Žiūrėti dozavimo lentelę suaugusiems (1 lentelė) |                          |

<sup>a</sup>1 ryte, 2 vakare

<sup>b</sup>2 ryte, 2 vakare

Gydymo trukmė vaikams ir paaugliams

- 2 arba 3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

### **Dozės keitimas visiems pacientams**

Kai gydant ribavirinu su alfa-2b-interferonu atsiranda sunkių nepageidaujamų reakcijų arba laboratoriniai duomenys neatitinka normos, reikia atitinkamai modifikuoti kiekvieno vaisto dozę, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Rekomendacijos buvo nustatytos dozės modifikavimo klinikinių tyrimų metu (žr. **3 lentelę**. Dozės modifikavimo rekomendacijos). Griežtas rekomendacijų laikymasis gali būti svarbus gydymo rezultatams, dozė turi būti kuo artimesnė rekomenduojamai standartinei dozei. Negalima atmesti ribavirino dozės sumažinimo neigiamo poveikio preparato veiksmingumui.

| 3 lentelė Dozės modifikavimo rekomendacijos remiantis laboratoriniais parametrais   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| <u>Laboratoriniai rodikliai</u>   | Sumažinti tik Ribavirin BioPartners paros dozę (žr. 1 pastabą), jei:                           | Sumažinti tik alfa-2b-interferono dozę (žr. 2 pastabą), jei:                          | Nutraukti gydymą deriniu, esant žemiau pateiktiems tyrimo rezultatams:**                           |
| Hemoglobinas  | < 10 g/dl  | -   | < 8,5 g/dl   |
| Suaugusieji:<br>Hemoglobinas pacientų su stabilia širdies liga<br>Vaikai ir paaugliai: vaikams negalioja (žr. 4.4 skyrių) | ≥ 2 g/dl hemoglobino sumažėjimas per bet kurias 4 gydymo savaites (nuolatinis dozės mažinimas) |   | < 12 g/dl po 4 savaitių sumažinus dozę   |
| Leukocitai  | -  | < 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l  | < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l   |
| Neutrofilai   | -  | < 0,75 x 10 <sup>9</sup> /l   | < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l   |
| Trombocitai   | -  | < 50 x 10 <sup>9</sup> /l (suaugę)<br>< 70 x 10 <sup>9</sup> /l (vaikai ir paaugliai) | < 25 x 10 <sup>9</sup> /l (suaugę)<br>< 50 x 10 <sup>9</sup> /l (vaikai ir paaugliai)              |
| Tiesioginis bilirubinas   | -  | -   | 2,5 x VNR*   |
| Netiesioginis bilirubinas   | > 5 mg/dl  | -   | > 4 mg/dl(suaugę)<br>> 5 mg/dl (> 4 savaites)<br>(vaikai ir paaugliai, gydyti alfa-2b-interferonu) |
| Serumo kreatininas  | -  | -   | > 2,0 mg/dl  |
| Kreatinino klirensas  | -  | -   | Nutraukti Ribavirin BioPartners, jei KrKl < 50 ml/minutę   |
| Alaninamino transferazė (ALT) arba aspartatamino transferazė (AST)  | -  | -   | 2 x pradinis lygis ir > 10 x VNR* arba<br>2 x pradinis lygis ir > 10 x VNR*                        |

\* Viršutinė normos riba.

\*\* Prieš keisdami dozę ar nutraukdami vaistą atkreipkite dėmesį į alfa-2b-interferono PCS.

- 1 pastaba: Suaugusiems pacientams 1-asis Ribavirin BioPartners dozės sumažinimas turi būti 200 mg/per parą (išskyrus pacientus, kurie vartoja 1 400 mg dozę – jiems dozė turi būti mažinama 400 mg/per parą). Jei reikia, 2-asis Ribavirin BioPartners dozės mažinimas turi būti papildomais 200 mg/per parą. Pacientai, kuriems Ribavirin BioPartners dozė sumažinta iki 600 mg per parą, vartoja vieną 200 mg tabletę ryte ir dvi 200 mg tabletes vakare.
- Vaikams ir paaugliams, gydomiems Ribavirin BioPartners ir alfa-2b-interferono deriniu, Ribavirin BioPartners dozė mažinama iki 7,5 mg/kg/per parą.
- 2 pastaba: Suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams, gydytiems Ribavirin BioPartners ir alfa-2-interferonu, alfa-2b-interferono dozė mažinama per pusę.

### **Specialios pacientų grupės**

*Esant inkstų nepakankamumui.* Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, ribavirino farmakokinetika pasikeičia dėl matomo kreatinino klirensa sumažėjimo (žr. 5.2 skyrių). Todėl, prieš pradėdamas gydyti ribavirinu, rekomenduojama iširti visų pacientų inkstų funkciją. Pacientų, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min., ribavirinu gydyti negalima (žr. 4.3 skyrių). Būtina atidžiau stebėti pacientus su sutrikusia inkstų funkcija dėl anemijos atsiradimo. Jeigu serumo kreatininas padidėja > 2,0 mg/dl (žr. **3 lentelę**), gydymą Ribavirin BioPartners ir alfa-2b-interferonu būtina nutraukti.

*Esant kepenų nepakankamumui.* Farmakokinetinės sąveikos tarp ribavirino ir kepenų funkcijos nėra (žr. 5.2 skyrių), todėl pacientams su kepenų funkcijos sutrikimu ribavirino dozės koreguoti nereikia. Ribavirino pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu arba dekompensuota ciroze, vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

*Vartojimas senyvo amžiaus žmonėms (≥ 65 m.).* Reikšminga ribavirino farmakokinetikos priklausomybė nuo amžiaus nenustatyta. Tačiau, kaip ir jaunesniems pacientams, prieš pradėdamas gydyti Ribavirin būtina iširti inkstų funkciją (žr. 5.2 skyrių).

*Pacientams iki 18 m.* Ribaviriną galima skirti derinyje su alfa-2b-interferonu 3 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams. Vaisto forma pasirenkama remiantis individualiomis paciento savybėmis (žr. 4.1 skyrių). Šiems pacientams ribavirino saugumas ir efektyvumas derinant su kitomis interferonų formomis (pvz., ne alfa-2b) nebuvo vertinamas.

*Mišri ŽIV ir HCV infekcija:* Pacientams, vartojantiems nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI) kartu su ribavirinu ir alfa-2b-interferonu, gali padidėti mitochondrinio toksiškumo, pieno rūgšties acidozės ir kepenų dekompensacijos rizika (žr. 4.4 skyrių). Papildomai perskaitykite antiretrovirusinei terapijai vartojamų preparatų charakteristikų santraukas.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Nėščios moterys (žr. 4.4, 4.6 ir 5.3 skyrius). Nepradėti gydyti Ribavirin BioPartners moterų, prieš tai negavus neigiamo nėštumo testo atsakymo.
- Žindymas.
- Buvusi sunki širdies liga per pastaruosius 6 mėnesius, įskaitant nestabilią ar nekontroliuojamą širdies ligą (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems pasireiškia sunkios, sveikatą silpninančios aplinkybės.
- Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu, taip pat pacientai, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min. ir/ar jie yra hemodializuojami.
- Sunkus kepenų nepakankamumas (Child-Pugh klasifikacijos B arba C lygis) arba dekompensuota kepenų cirozė.
- Hemoglobinopatijos (pvz., talasemija, pjautuvinė anemija).
- Alfa-2b-peginterferonu draudžiama gydyti HCV/ŽIV koinfektuotus kepenų ciroze sergančius pacientus, kurių Child-Pugh rodmuo yra ≥ 6.

Vaikai ir paaugliai:

- Esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Skiriant derinį su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu:

- autoimuninis hepatitas; ar buvusi autoimuninė liga.

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### **Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS):**

Pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydytiems ribavirinu derinyje su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo, pasireiškė sunkios CNS būklės, ypač sunki depresija, kilo mintys apie savižudybę arba buvo mėginimų žudyti. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo ribavirinu ir alfa-2b-interferono derinio metu bei 6 mėnesius po gydymo laikotarpiu savižudybės įsivaizdavimų bei ketinimų nusizudyti buvo pastebėta dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėtos kitos psichiatrinės šalutinės reakcijos (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa interferonais, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį, (kartais nukreiptas prieš kitus, pvz., mintis apie žmogžudystę), bipolinius sutrikimus, maniją, suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą Ribavirin ir alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

*Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.* Jei yra manoma, kad gydymą Ribavirin ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono deriniu būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai iširta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle Ribavirin ir alfa-2binterferoną ar alfa-2b-peginterferoną skirti yra kontraindikuotina (žr. 4.3 skyrių).

*Įvairias medžiagas vartojantys ar jomis piktnaudžiaujantys pacientai.*

HCV užsikrėtusiems pacientams, turintiems įvairių medžiagų (alkoholio, kanapių ir t.t.) vartojimo sutrikimų, gydymo alfa interferonu metu psichikos sutrikimų atsiradimo ar esančių psichikos sutrikimų paūmėjimo pavojus yra padidėjęs. Nusprendus, kad tokius pacientus gydyti alfa interferonu yra būtina, reikia kruopščiai įvertinti esančias psichikos ligas ir kitų medžiagų vartojimo galimybę bei tai atitinkamai suvaldyti prieš pradėdamas gydymą. Jei būtina, pacientų būklės įvertinimui, gydymui ir stebėsenai vertėtų pasitelkti kitų sričių, įskaitant psichikos sveikatos ar priklausomybių gydymo, specialistus. Gydymo metu ir vėliau, baigus gydymą, pacientus reikia kruopščiai stebėti. Kad nepasikartotų ar nepasireikštų psichikos sutrikimai ar piktnaudžiavimas įvairiomis medžiagomis, rekomenduojama taikyti ankstyvąją intervenciją.

##### **Augimas ir vystymasis (vaikams ir paaugliams):**

Gydymo kurso metu, trukusiu iki 48 savaičių, pacientams nuo 3 iki 17 metų amžiaus dažnai buvo stebimas kūno masės sumažėjimas ir augimo slopinimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Ilgesnės trukmės vaikų gydymo standartinio interferono ir ribavirino deriniu duomenys rodo žymų augimo sulėtėjimą (> 15 procentilių ūgio procentilio sumažėjimas, lyginant su buvusiu gydymo pradžioje) 21 % vaikų, nors gydymas jau buvo baigtas daugiau nei prieš 5 metus.

*Naudos ir rizikos vertinimas vaikams kiekvienu atveju:*

Laukiamą gydymo naudą reikia palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus ir paauglius (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

- Svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą. Neaišku, ar augimo slopinimas yra grįžtamas.

- Ši rizika turi būti įvertinta atsižvelgiant į vaiko ligos charakteristikas, tokias kaip akivaizdus ligos progresavimas (pastebima fibrozė), gretutinės ligos, kurios gali neigiamai paveikti ligos progresavimą (tokios kaip ŽIV koinfekcija), taip pat atsaką pranašaujančius rodiklius (HCV genotipas ir viremija).

Kai tik įmanoma, vaikas turi būti gydomas praėjus brendimo augimo proveržiui tam, kad būtų sumažinta augimo slopinimo rizika. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį lytiniam brendimui.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, Ribavirin monoterapija nėra efektyvi ir vieno ribavirino vartoti negalima. Saugumas ir efektyvumas ištirtas tik vartojant ribaviriną kartu su alfa-2b-peginterferono arba alfa-2b-interferono injekciniu tirpalu.

Prieš įtraukiant atrinktus lėtiniu hepatitu C sergančius pacientus į tyrimus, visiems buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t.y. pacientams, turintiems 2 ar 3 genotipą), gydymą galima pradėti ir be histologinio patvirtinimo. Nuspręsti, ar prieš pradėdant gydymą, būtina atlikti kepenų biopsiją, reikia remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Hemolizė. Atliekant klinikinius tyrimus nustatyta, kad, gydant ribavirinu su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu, iki 14 % suaugusių pacientų ir 7 % pacientų vaikų ir paauglių hemoglobino kiekis tapo mažesnis nei 10 g/dl. Nors ribavirinas nepasižymi tiesioginiu poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemai, dėl vartojant ribaviriną atsiradusios anemijos gali pablogėti širdies funkcija, paūmėti koronarinės ligos simptomai, arba ir viena, ir kita. Todėl pacientams, sergantiems širdies liga, ribavirinas turi būti skiriamas atsargiai (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradėdant gydyti, būtina ištirti širdies būklę ir gydymo metu ją kliniškai stebėti; būklei pablogėjus, gydymą reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistema. Būtina atidžiai stebėti suaugusius pacientus, sirgusius staziniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (arba) sirgusius arba sergančius širdies aritmijomis. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis, prieš gydymą ir gydant rekomenduojama atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmijos (dažniausiai supraventrikulinės) dažniausiai pasiduoja įprastiniam gydymui, bet gali prireikti nutraukti gydymą. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos. Išsivysčius ūminei padidėjusio jautrumo reakcijai (pvz., dilgėlinei, angioedemai, bronchospazmui, anafilaksijai), Ribavirin vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir tuoj pat skirti tinkamą gydymą. Dėl praeinančių bėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Akių pakitimai. Sudėtiniam gydyme ribavirinas vartojamas kartu su alfa interferonais. Taikant sudėtinį gydymą su alfa interferonais, retai buvo gauta pranešimų apie retinopatiją, įskaitant tinklainės hemoragijas, tinklainės eksudatus, papiloedemą, optinę neuropatiją ir tinklainės arterijų ar venų okliuziją, kas gali sąlygoti regėjimo praradimą. Prieš pradėdant gydymą, visiems pacientams turi būti ištirtas regėjimas. Visų pacientų, pranešusių apie regėjimo susilpnėjimą ar praradimą, regėjimas turi būti skubiai ir pilnai ištirtas. Pacientų, kurie jau turi oftalmologinių sutrikimų (pvz., yra diabetinė ar hipertenzinė retinopatija), regėjimas turi būti reguliariai tikrinamas sudėtinio gydymo su alfa interferonais metu. Sudėtinis gydymas su alfa interferonais turi būti nutrauktas pacientams, kuriems atsiranda oftalmologiniai sutrikimai arba būklė pablogėja.

Kepenų funkcija. Kiekvieną ligonį, kuriam gydymo metu vystosi stiprūs kepenų funkcijos sutrikimai, būtina atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems ilgėja krešumo rodikliai, rodantys kepenų funkcijos nepakankamumą, gydymą reikia nutraukti.

Galimas imunosupresijos sustiprėjimas. Literatūroje buvo pranešimų, kad per 3-7 savaites po peginterferono ir ribavirino vartojimo kartu su azatioprinu pasitaikė pancitopenija ir kaulų čiulpu slopinimas. Nutraukus HCV antivirusinį gydymą, skiriamą kartu su azatioprinu, šis toksinis poveikis kaulų čiulpams per 4-6 savaites buvo grįžtamas ir nebeprisikartojė vėl pradėjus gydyti bet kuriuo vienu šių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Skydliaukės veiklos papildoma kontrolė, specifinė vaikams ir paaugliams :

Vidutiniškai nuo 12 % iki 21 % vaikų, gydytų ribavirino ir alfa-2b-interferono (pegiliuoto ir nepegiliuoto) deriniu, padidėjo skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH). Kitiems apytiksliai 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradėdant gydyti alfa-2b-interferonu, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas aptiktas šiuo metu turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą alfa-2b-interferonu (pegiliuotu ir nepegiliuotu). Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu bei alfa-2b-peginterferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, derėtų įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos derėtų kontroliuoti kas 3 mėnesius (pvz. TSH).

#### HCV/ŽIV koinfekcija:

Toksinis poveikis mitochondrijoms ir pieno rūgšties acidozė:

Atsargiai turėtų būti skiriamas ŽIV teigiamiems asmenims, koinfekuotiems HCV (ypač *ddI* ir *d4T*), kurie gydomi nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) bei alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu. Tokiu atveju, jei asmuo yra ŽIV teigiamas, gydomas NATI ir papildomai skiriamas ribavirinas, gydytojai turėtų atidžiai stebėti mitochondrinio toksiškumo ir pieno rūgšties acidozės rodmenis. Ypač:

- nerekomenduojama kartu skirti Ribavirin BioPartners ir didanozino dėl mitochondrinio toksiškumo rizikos (žr. 4.5 skyrių).
- vengti kartu skirti Ribavirin BioPartners ir stavudino, siekiant sumažinti mitochondrinio toksiškumo maskavimo riziką.

Kepenų dekomensacija HCV/ŽIV koinfekuotiems pacientams, sergantiems progresavusia ciroze: Koinfekuotiems pacientams su progresuojančia ciroze ir gydomiems labai aktyvia antiretrovirusine terapija (AART), gali padidėti kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Papildomai paskirtas vien alfa interferonas arba alfa interferonas kartu su ribavirinu gali padidinti šiai pacientų grupei kylančią riziką. Kiti koinfekėtų pacientų pradiniai veiksniai, kurie gali būti susiję su didesne kepenų dekomensacijos rizika, yra gydymas didanozinu ir padidėjęs bilirubino kiekis serume.

Koinfektuotus pacientus, kuriems taikomas antiretrovirusinis (ARV) ir kartu antihepatitinis gydymas, būtina atidžiai stebėti, gydymo metu reikia matuoti jų Child-Pugh reikšmę. Pacientams, kurių būklė blogėja ir gresia kepenų funkcijos dekomensacija, nedelsiant reikia nutraukti antihepatitinį gydymą ir pakartotinai apsvarstyti ARV gydymo reikalingumą.

Kraujo sutrikimai HCV/ŽIV koinfekuotiems pacientams:

HCV/ŽIV koinfekuotiems ligoniams, kuriems taikomas gydymas alfa-2b-peginterferonu/ribavirinu ir AART, kraujo sutrikimų (pvz., neutropenijos, trombocitopenijos ir anemijos) rizika gali būti didesnė negu infekuotiems vien HCV. Nors daugumai jų pakanka sumažinti dozę, tačiau būtina atidžiai sekti tokių pacientų kraujo parametrus (žr. 4.2 skyrių, žemiau esantį poskyrį „Laboratoriniai tyrimai“ ir 4.8 skyrių).

Pacientams, gydomiems ribavirinu ir zidovudinu, anemijos pasireiškimo rizika yra didesnė, todėl ribavirino ir zidovudino derinio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis mažas:

Apie veiksmingumą ir saugumą HCV/ŽIV koinfekuotiems ligoniams (N = 25), kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažesnis negu 200 ląstelių/μl, duomenų yra mažai. Vadinasi, pacientus, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažas, reikia gydyti atsargiai.

Reikia susipažinti su atitinkamomis antiretrovirusinių preparatų, vartojamų kartu su medikamentais nuo HCV, charakteristikų santraukomis, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksinį kiekvieno tokio preparato poveikį ir žinoti, ar Ribavirin BioPartners ir alfa-2b-peginterferonas gali slėpti toksinį jų poveikį.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems ribavirino ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo



ribavirino ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai. Prieš pradėdant gydyti, visiems ligoniams būtina atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius kraujo tyrimus (bendrą kraujo tyrimą [BKT], leukocitų diferencinį skaičiavimą, trombocitų skaičiaus, elektrolitų, serumo kreatinino, kepenų funkcijos tyrimą, šlapimo rūgšties). Priimtini norminiai dydžiai, pagal kuriuos gali būti sprendžiama, ar galima pradėti gydyti Ribavirin:

- Hemoglobino kiekis Suaugusiems:  $\geq 12$  g/dl (moterims);  $\geq 13$  g/dl (vyrams)  
Vaikams ir paaugliams:  $\geq 11$  g/dl (mergaitėms);  $\geq 12$  g/dl (berniukams)
- Trombocitų skaičius  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofilų skaičius  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$

Laboratorinius tyrimus būtina atlikti 2 ir 4 gydymo savaitę, o vėliau – periodiškai, atsižvelgiant į klinikinę būklę. HCV-RNR turi būti periodiškai tiriamas gydymo metu (žr. 4.2 skyrių).

*Potencialiai galinčioms pastoti moterims.* Pacientėms moterims privalu atlikti standartinį nėštumo testą kiekvieną mėnesį gydantis ir keturis mėnesius po gydymo. Gydomų vyrų partnerėms standartinį nėštumo testą būtina atlikti kiekvieną gydymo mėnesį ir septynis mėnesius po gydymo (žr. 4.6 skyrių).

Gydant ribavirinu dėl hemolizės gali padaugėti šlapimo rūgšties, todėl būtina atidžiai stebėti turinčius polinkį į podagrą pacientus.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

*In vitro* tyrimų, vartojant ir žmogaus, ir žiurkių kepenų mikrosominius preparatus, rezultatai rodo, kad citochromo P450 fermentų sistema neveikia ribavirino metabolizmo. Ribavirinas neslopina citochromo P450 fermentų. Tiriant toksiškumą nerasta įrodymų, kad ribavirinas indukuotų kepenų fermentus. Todėl sąveikos su P450 fermentais galimybė yra minimali.

Ribavirinas, pasižymėdamas slopinančiu poveikiu inozinmonofosfato dehidrogenazei, gali paveikti azatioprino metabolizmą galbūt sukeldamas 6-metiltioinozinmonofosfato (6-MTIMF) kaupimąsi, kuris gali būti susijęs su toksiniu poveikiu azatioprino gydomų pacientų kaulų čiulpsams. Turi būti vengiama pegiliuotų alfa interferonų ir ribavirino vartojimo kartu su azatioprinu. Atskirais atvejais, kai ribavirino ir azatioprino derinio vartojimo nauda pateisina galimą riziką, kartu vartojant azatioprino rekomenduojama atidžiai stebėti hematologinius rodiklius, siekiant nustatyti toksinio poveikio kaulų čiulpsams požymius, kuriems atsiradus gydymas šiais vaistiniais preparatais turi būti nutrauktas (žr. 4.4 skyrių).

Netirta ribavirino sąveika su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus alfa-2b-peginterferoną, alfa-2binterferoną ir skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus.

Alfa-2b-interferonas. Atliekant kartotinių dozių farmakokinetinius tyrimus, nepastebėta jokių farmakokinetinės sąveikos formų tarp ribavirino ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono.

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai. 600 mg ribavirino biologinis prieinamumas sumažėjo, kartu vartojant skrandžio rūgštingumą mažinančius preparatus, į kurių sudėtį įėjo aliuminis, magnis ir simetikonas;  $AUC_{0-24}$  sumažėjo 14 %. Atliekant šį tyrimą, ribavirino biologinis prieinamumas tikriausiai sumažėjo dėl sulėtėjusio ribavirino tranzito, arba dėl pakitusios pH. Manoma, kad ši sąveika kliniškai nereikšminga.

Nukleozidų analogai. Nukleozidų analogų vartojimas atskirai arba kartu su kitais nukleozidais sukelia pieno rūgšties acidozę. Farmakologiškai, ribavirinas padidina purino nukleozidų fosforilintų metabolitų kiekį *in vitro*. Šis aktyvumas padidina pieno rūgšties acidozės, kurią sukelia purito nukleozidų analogai (pvz. didanozinas ar abakaviras), atsiradimo riziką. Nerekomenduojama kartu

skirti Ribavirin BioPartners ir didanozino. Nustatyta mitochondrinio toksiškumo, ypač pieno rūgšties acidozės ir pankreatito, atveju, kai kurie jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Taikant ŽIV gydymo ribavirinu schemas, kuriose kartu skiriamas zidovudinas, nustatyta anemijos pablogėjimo atveju, tačiau tikslus šio poveikio mechanizmas nėra išaiškintas. Dėl padidėjusio anemijos pavojaus, ribavirino ir zidovudino derinio skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taikoma antiretrovirusinės terapijos (ART) schema, kurioje kartu skiriamas zidovudinas, reikia apsvarstyti jo pakeitimo galimybę. Tai ypatingai svarbu, jeigu pacientui jau buvo dėl zidovudino vartojimo pasireiškusi anemija.

Nustojus vartoti ribaviriną, dėl ilgo jo pusinės eliminacijos periodo, bet kurios sąveikos galimybė išlieka iki dviejų mėnesių (penki ribavirino pusinės eliminacijos laikai) (žr. 5.2 skyrių).

Nėra duomenų, kurie rodytų, kad ribavirinas sąveikautų su ne-nukleozidų atvirkštinės transkriptazės ar proteazės inhibitoriais.

Literatūroje aprašyti prieštaringi duomenys apie abakaviro ir ribavirino skyrimą kartu. Kai kurie duomenys rodo, kad ŽIV/HCV koinfekuotiems pacientams, kuriems taikoma ART su abakaviru, yra rizika, jog gydymas pegiliuotu interferonu ir ribavirinu turės mažesnę atsaką. Reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems skiriami abu vaistiniai preparatai.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Nėštumo metu Ribavirin BioPartners vartoti draudžiama.

*Ikiklinikiniai duomenys:*

- Vaisingumas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė grįžtamąjį ribavirino poveikį spermatogenezei (žr. 5.3 skyrių).
- Teratogeniškumas. Visų rūšių gyvūnams, kuriems buvo atliekami atitinkami tyrimai, buvo nustatytas reikšmingas teratogeninis ir (arba) embriogeninis ribavirino poveikis, atsirandantis vartojant labai mažą, tesudarančią vieną dvidešimtąją rekomenduojamos žmogui, dozę (žr. 5.3 skyrių).
- Genotoksiškumas. Ribavirinas sukelia genotoksiškumą (žr. 5.3 skyrių).

*Pacientės moterys.* Ribavirin negalima vartoti nėščioms moterims (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius). Siekiant išvengti nėštumo, reikia išskirtinių atsargumo priemonių (žr. 5.3 skyrių). Draudžiama pradėti gydyti Ribavirin prieš pat gydymą negavus neigiamo nėštumo testo atsakymo. Vaisingo amžiaus moterys, , gydymo metu ir keturis mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones, tuo laikotarpiu būtina kiekvieną mėnesį atlikti standartinį nėštumo testą. Jei moteris pastoja gydymo metu ar keturių mėnesių laikotarpyje po gydymo, ji turi būti informuota apie didelę teratogeninę ribavirino riziką vaisiui.

*Pacientai vyrai ir jų partnerės.* Būtinai išskirtinis atsargumas, kad vyrų, vartojančių Ribavirin, partnerės išvengtų nėštumo (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius). Ribavirinas kaupiasi ląstelėse ir labai lėtai pašalinama iš organizmo. Nežinoma, ar spermoje esantis ribavirinas turės įtakos žmogaus embrionui/vaisiui per galimą teratogeninį ar genotoksinį poveikį. Nors duomenys, gauti stebint apie 300 nėštumų, kurių metu vyrai buvo veikiami ribavirino, neparodė padidėjusios apsigimimų rizikos bei nepateikė jokio specifinio apsigimimų pavyzdžio, lyginant su bendrąja populiacija, tačiau arba pacientams vyrams, arba jų vaisingo amžiaus partnerėms moterims patariama naudoti efektyvias kontraceptines priemones per visą gydymo Ribavirin laikotarpį ir dar septynis mėnesius po gydymo. Vyrams, kurių partnerės yra nėščios, patariama naudoti prezervatyvus, kad kuo mažiau ribavirino patektų partnerei.

*Žindymo laikotarpis.* Neaišku, ar ribavirino patenka į motinos pieną. Dėl galimo nepageidaujamo poveikio žindomam kūdikiui, prieš pradėdant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ribavirin gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai; tačiau vartojant kartu su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu, poveikis gali būti. Todėl ligoniams, kurie gydomi jaučia nuovargį, mieguistumą ar suglumimą, patartina vengti vairuoti ir valdyti mechanizmus.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Suaugę pacientai:

Ribavirino saugumas buvo vertinamas remiantis keturių klinikinių tyrimų duomenimis, kuriuose dalyvavo anksčiau interferonu negydyti pacientai: du tyrimai atlikti ribaviriną vartojant kartu su alfa-2b-interferonu ir du tyrimai – ribaviriną vartojant kartu su alfa-2b-peginterferonu.

Pacientai, kuriems liga recidyvavo po gydymo interferono monoterapija, arba tie, kurie buvo gydyti trumpesnę laikotarpį, paskirtas gydymas alfa-2b-interferonu ir ribavirino deriniu gali būti saugesnis nei aprašyta žemiau.

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pateikti **4 lentelėje**, yra gauti iš klinikinių tyrimų, kuriuose 1 metus dalyvavo anksčiau negydyti suaugę pacientai ir vaistui jau esant rinkoje. Tam tikra dalis nepageidaujamų reakcijų, dažniausiai susijusių su gydymu interferonu, bet pranešimai apie kurias buvo gauti gydant hepatitą C (vartojant kartu su ribavirinu), taip pat nurodomi **4 lentelėje**. Taip pat perskaitykite pegiliuoto interferono alfa-2b-peginterferono ir alfa-2b-interferono preparato charakteristikų santraukas, kad sužinotumėte apie nepageidaujamas reakcijas, gydant vien tik interferonais. Nepageidaujamos reakcijos nurodytos organų sistemų klasėms, o jų dažnis pateikiamas naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni ( $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

| <b>4 lentelė</b> Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas klinikinių tyrimų metu ar vaistui esant rinkoje vartojant Ribaviriną ir pegiliuotą alfa-2b-interferoną arba alfa-2b-interferoną |  |
|--|--|
| <b>Organų sistemų klasė</b>  | <b>Nepageidaujamos reakcijos</b>   |
| <b>Infekcijos ir infestacijos</b>  |  |
| Labai dažni:   | Virusinės infekcijos, faringitas   |
| Dažni:   | Bakterinė infekcija (įskaitant sepsį), grybelinė infekcija, gripas, kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, herpes simplex, sinusitas, vidurinės ausies uždegimas, rinitas, šlapimo takų infekcija |
| Nedažni:   | Injekcijos vietos infekcija, apatinių kvėpavimo takų infekcija   |
| Reti:  | Pneumonija*  |
| <b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>  |  |
| Dažni:   | Nepatikslingas navikas   |
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>  |  |
| Labai dažni:   | Anemija, neutropenija  |
| Dažni:   | Hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija  |
| Labai reti:  | Aplastinė anemija*   |
| Dažnis nežinomas:  | Raudonųjų kraujo kūnelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombotinė trombocitopeninė purpura  |
| <b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>  |  |
| Nedažni:   | Padidėjęs jautrumas vaistui  |
| Reti:  | Sarkoidozė*, reumatoidinis artritas (naujai pasireiškęs ar pasunkėjęs)   |

|  |   |
|--|---|
| Dažnis nežinomas:                        | Vogt-Koyanagi-Harada sindromas, sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant dilgėlinę, angioneurozinę edemą, bronchokonstrikciją, anafilaksiją  |
| <b>Endokrininiai sutrikimai</b>          |   |
| Dažni:                                   | Hipotiroidizmas, hipertiroidizmas   |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b> |   |
| Labai dažni:                             | Anoreksija  |
| Dažni:                                   | Hiperglikemija, hiperurikemija, hipokalcemija, dehidracija, padidėjęs apetitas, troškulys   |
| Nedažni:                                 | Cukrinis diabetas, hipertrigliceridemija*   |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>              |   |
| Labai dažni:                             | Depresija, nerimas, emocinis labilumas, nemiga  |
| Dažni:                                   | Savižudybės įsivaizdavimas, psichozė, agresyvus elgesys, sumišimas, sujaudinimas, pyktis, pakitusi nuotaika, nenormalus elgesys, nervingumas, miego sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, apatija, nenormalūs sapnai, verksmas                       |
| Nedažni:                                 | Bandymai nusižudyti, panikos priepuolis, haliucinacijos   |
| Reti:                                    | Bipolinis sutrikimas*   |
| Labai reti:                              | Savižudybė*   |
| Dažnis nežinomas:                        | Žmogžudystės įsivaizdavimas*, manija*, proto būklės pakitimas   |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>         |   |
| Labai dažni:                             | Galvos skausmas, galvos svaigimas, burnos džiūvimas, koncentracijos sutrikimas  |
| Dažni:                                   | Amnezija, atminties sutrikimas, sinkopė, migrena, ataksija, parestezija, disfonija, skonio praradimas, hipoestezija, hiperestezija, hipertoniškumas, mieguistumas, dėmesio sutrikimas, tremoras, skonio sutrikimas                                      |
| Nedažni:                                 | Neuropatija, Periferinė neuropatija   |
| Reti:                                    | Traukuliai (konvulsijos)*   |
| Labai reti:                              | Cerebrovaskulinė hemoragija*, cerebrovaskulinė išemija*, encefalopatija*, polineuropatija*  |
| Dažnis nežinomas:                        | Veido paralyžius, mononeuropatijos  |
| <b>Akių sutrikimai</b>                   |   |
| Dažni:                                   | Regėjimo sutrikimai, neryškus matymas, konjunktyvitas, akių sudirginimas, akių skausmas, nenormalus matymas, ašarų liaukos sutrikimai, akių sausumas  |
| Reti:                                    | Tinklainės hemoragijos*, retinopatijos (įskaitant dėmės edemą)*, tinklainės arterijų okliuzija*, tinklainės venų okliuzija*, optinio nervo uždegimas*, papiloedema*, regėjimo aštrumo praradimas ar regėjimo lauko susiaurėjimas*, tinklainės eksudatai |
| <b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>      |   |
| Dažni:                                   | Vertigo, sutrikusi klausa/klausos netekimas, spengimas, ausų skausmas   |
| <b>Širdies sutrikimai</b>                |   |
| Dažni:                                   | Palpitacija, tachikardija   |
| Nedažni:                                 | Miokardo infarktas  |
| Reti:                                    | Kardiomiopatija, aritmija*  |
| Labai reti:                              | Širdies išemija*  |
| Dažnis nežinomas:                        | Skysčio susikaupimas perikarde*, perikarditas*  |
| <b>Kraujagyslių sutrikimai</b>           |   |
| Dažni:                                   | Hipotenzija, hipertenzija, karščio pylimas  |
| Reti:                                    | Vaskulitas  |

|   |   |
|---|---|
| Labai reti:   | Periferinė išemija*   |
| <b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b> |   |
| Labai dažni:  | Dispneja, kosulys   |
| Dažni:  | Epistaksė, kvėpavimo sistemos sutrikimai, kvėpavimo trakto kongestija, sinusų užgulimas, nosies užgulimas, rinorėja, padidėjusi viršutinių kvėpavimo takų sekrecija, nosiaryklės skausmas, neproduktyvus kosulys  |
| Labai reti:   | Infiltratai plaučiuose*, pneumonitas*, intersticinis pneumonitas*   |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                                   |   |
| Labai dažni:  | Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas  |
| Dažni:  | Opinis stomatitas, stomatitas, burnos išopėjimas, kolitas, skausmas viršutiniame dešiniajame kvadrante, dispepsija, gastroezofaginis refluksas*, glositas, cheilitas, pilvo išpūtimas, dantenu kraujavimas, gingivitas, skystos išmatos, dantų sutrikimai, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis žarnyne    |
| Nedažni:  | Pankreatitas, burnos skausmas   |
| Reti:   | Išeminis kolitas  |
| Labai reti:   | Opinis kolitas*   |
| Dažnis nežinomas:   | Periodonto sutrikimai, dantų sutrikimai   |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>                    |   |
| Dažni:  | Hepatomegalija, gelta, hiperbilirubinemija*   |
| Labai reti:   | Hepatotoksiškumas (įskaitant mirties atvejus)*  |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                            |   |
| Labai dažni:  | Alopecija, niežėjimas, odos sausumas, bėrimas   |
| Dažni:  | Psoriazė, psoriazės paūmėjimas, egzema, jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, naktinis prakaitavimas, hiperhidrozė, dermatitas, aknė, furunkulai, eritema, dilgėlinė, odos sutrikimai, kraujosruvos, padidėjęs prakaitavimas, nenormali plaukų tekstūra, nagų sutrikimai* |
| Reti:   | Odos sarkoidozė   |
| Labai reti:   | Stivenso ir Džonsono sindromas*, toksinė epiderminė nekrolizė*, daugiaformė eritema*  |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>              |   |
| Labai dažni:  | Artralgija, mialgija, skeleto ir raumenų skausmas   |
| Dažni:  | Artritas, nugaros skausmas, raumenų spazmai, skausmas galūnėje  |
| Nedažni:  | Kaulų skausmas, raumenų silpnumas   |
| Reti:   | Rabdomiolizė*, miozitas*  |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>                              |   |
| Dažni:  | Dažnas skausmingas šlapinimasis, poliurija, nenormalus šlapimas   |
| Reti:   | Inkstų funkcijos susilpnėjimas, inkstų nepakankamumas*  |
| Labai reti:   | Nefrotinis sindromas*   |
| <b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>                         |   |
| Dažni:  | <u>Moterys</u> : amenorėja, menoragija, menstruacijų sutrikimas, dismenorėja, krūties skausmas, kiaušidžių sutrikimas, makšties sutrikimas. <u>Vyrai</u> : impotencija, prostatitas, erekcijos disfunkcija, seksualinė disfunkcija (nepatikslinta)*   |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>            |   |
| Labai dažni:  | Injekcijos vietos uždegimas, injekcijos vietos reakcija, nuovargis, sustingimas, pireksija, į gripą panašūs simptomai, astenija, dirglumas  |

|                |   |
|----------------|---|
| Dažni:         | Krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, periferinė edema, negalavimas, skausmas injekcijos vietoje, nenormalumo pojūtis, troškulys |
| Nedažni:       | Veido edema   |
| Reti:          | Injekcijos vietos nekrozė   |
| <b>Tyrimai</b> |   |
| Labai dažni:   | Kūno masės sumažėjimas  |
| Dažni:         | Širdies užesys  |

\* Kadangi ribavirinas visada skiriamas su vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra alfa interferono, o nepageidaujamos reakcijos nurodomos ir iš duomenų, gautų vaistui esant rinkoje, todėl negalima tiksliai nurodyti jų dažnio, todėl aukščiau lentelėje nurodomas dažnis yra iš klinikinių tyrimų, kurių metu buvo vartojamas ribavirinas kartu su alfa-2b-interferonu (pegiliuotu arba nepegiliuotu).

Pastebėta, kad 30 % pacientų, gydytų ribavirinu ir alfa-2b-peginterferonu ir 37 % pacientų, gydytų ribavirinu ir alfa-2b-interferonu, hemoglobino koncentracija sumažėja iki 4 g/dl. Iki 14 % suaugusių pacientų ir iki 7 % pacientų vaikų ir paauglių, gydytų ribavirinu kartu su alfa-2b-peginterferonu ar su alfa-2b-interferonu hemoglobino koncentracija nukrito žemiau 10 g/dl.

Dauguma anemijos, neutropenijos ir trombocitopenijos atvejų buvo lengvi (pagal PSO skalę 1 ar 2 laipsnis). Pacientams gydytiems ribavirinu derinyje su alfa-2b-peginterferonu, užfiksuoti keli sunkesni neutropenijos atvejai (pagal PSO skalę 3 laipsnis: 39 iš 186 [21 %]; ir pagal PSO skalę 4 laipsnis: 13 iš 186 [7 %]); šioje gydymo grupėje 7 % pasireiškė 3 laipsnio leukopenija (pagal PSO).

Kai kuriems pacientams, klinikiniuose tyrimuose gydytiems ribavirinu ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono deriniu, buvo pastebėtas šlapimo rūgšties ir netiesioginio bilirubino tyrimų reikšmių padidėjimas, susijęs su hemolize. Praėjus keturioms savaitėms po gydymo pabaigos šios reikšmės grįžo į pradinį lygį. Tarp šių pacientų, su padidėjusiomis šlapimo rūgšties tyrimo reikšmėmis, tik keletui gydytų kombinuota terapija išsivystė podagros klinika, nė vienu atveju nebuvo reikalinga keisti gydymą ar nutraukti dalyvavimą klinikiniame tyrime.

#### HCV/ŽIV koinfekuoti pacientai:

Tyrimų metu HCV/ŽIV koinfekuotiems pacientams, gydomiems ribavirinu ir alfa-2b-peginterferono deriniu, dar ir kitokios nepageidaujamos reakcijos (jo nebuvo pacientams, infekuotiems tik vienos rūšies infekcija), kurių dažnis buvo > 5 %, buvo: burnos kandidamikozė (14 %), įgyta riebalinė distrofija (13 %), CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas (8 %), apetito sumažėjimas (8 %), gama gliutamyltransferazės kiekio padidėjimas (9 %), nugaros skausmas (5 %), amilazės kiekio padidėjimas kraujyje (6 %), pieno rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje (5 %), citolizinis hepatitas (6 %), lipazės kiekio padidėjimas (6 %) ir galūnių skausmas (6 %).

#### *Toksinis poveikis mitochondrijoms:*

NRTI gydomiems ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kurie nuo HCV infekcijos vartojo ribavirino, buvo toksinio poveikio mitochondrijoms ir pieno rūgšties acidozės atvejų (žr. 4.4 skyrių).

#### *HCV/ŽIV koinfekuotų pacientų laboratorinių tyrimų duomenys:*

Nors HCV/ŽIV koinfekuotiems ligoniams toksinis poveikis kraujui: neutropenija, trombocitopenija ir anemija, pasireiškė dažniau, jiems dažniausiai užteko pakeisti dozę, o gydymą prieš laiką reikėjo nutraukti retai (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems ribavirinu ir kartu alfa-2b-peginterferonu, kraujo sutrikimų atsirado dažniau, negu gydytiems ribavirinu ir kartu alfa-2b-interferonu. Tyrimo 1 (žr. 5.1 skyrių) metu 4 % (8/194) ribavirinu ir kartu alfa-2b-peginterferonu gydomų ligonių absoliutus neutrofilų kiekis tapo mažesnis negu 500 ląstelių/mm<sup>3</sup> ir 4 % (8/194) trombocitų kiekis tapo mažesnis negu 50 000/mm<sup>3</sup>. 12 % (23/194) ribavirinu ir kartu alfa-2b-peginterferonu gydomų ligonių atsirado anemija (hemoglobino kiekis < 9,4 g/dl).

#### *CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas:*

Gydymas ribavirinu ir alfa-2b-peginterferono deriniu buvo susijęs su absoliutaus CD4+ ląstelių kiekio sumažėjimu per pirmas 4 gydymo savaites, tačiau be CD4+ ląstelių procento sumažėjimo. Sumažinus dozę arba nutraukus gydymą, CD4+ ląstelių kiekio sumažėjimas praėjo. Gydymas ribavirinu ir alfa-2b-peginterferono deriniu pastebimos neigiamos įtakos ŽIV viremijos kontrolei gydymo arba

sekimo metu neturėjo. Koinfekuotiems pacientams, kurių organizme CD4+ ląstelių kiekis yra < 200/μl, saugumo duomenys yra riboti (N = 25), (žr. 4.4 skyrių).

Reikia susipažinti su atitinkamomis antiretrovirusinių preparatų, vartojamų kartu su medikamentaisis nuo HCV, charakteristikų santraukomis, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksinį kiekvieno tokio preparato poveikį ir žinoti, ar ribavirinas ir alfa-2b-peginterferonas gali slėpti toksinį jų poveikį.

### **Vaikai ir paaugliai:**

#### *Derinys su alfa-2b-peginterferonu*

Klinikinio tyrimo metu 107 vaikai ir paaugliai (nuo 3 iki 17 metų amžiaus) buvo gydomi alfa-2b-peginterferono ir ribavirino deriniu, keisti dozę reikėjo 25 % pacientų, dažniausiai dėl anemijos, neutropenijos ir svorio netekimo. Bendrai, nepageidaujamų reakcijų pobūdis vaikams ir paaugliams buvo panašus į suaugusių, nors yra susirūpinimą keliantis dalykas, būdingas pediatriškiems pacientams- augimo slopinimas. Gydant pegiliuoto alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu 48 savaites, pastebėtas augimo slopinimas ir neaišku, ar jis yra grįžtamas (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu svorio netekimas ir augimo slopinimas buvo labai dažni (gydymo pabaigoje vidutinis svorio bei ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios buvo atitinkamai 15 ir 8 procentilių) ir augimo greitis buvo slopinamas (< 3-iojo procentilio 70 % pacientų).

Pasibaigus 24 savaičių trukmės stebėjimo laikotarpiui po gydymo, vidutinis svorio ir ūgio procentilių sumažėjimas nuo gydymo pradžios buvo atitinkamai 3 procentiliai ir 7 procentiliai, o 20 % vaikų augimas buvo slopinamas (augimo greitis < 3-iojo procentilio). Remiantis preliminariais ilgalaikio stebėjimo tyrimo dalies duomenimis, 22 % (16 iš 74) vaikų buvo > 15 procentilių ūgio procentilio sumažėjimas, iš kurių 3 (4 %) vaikams buvo > 30 procentilių sumažėjimas, nepaisant, kad jau buvo praėję 1 metai nuo gydymo pabaigos. Vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas pirmaisiais ilgalaikio stebėjimo metais buvo ypač pastebimas vaikams prieš lytinį brendimą (žr. 4.4 skyrių).

Šiame tyrime vyraujančios nepageidaujamos reakcijos visiems subjektams buvo pireksija (80 %), galvos skausmas (62 %), neutropenija (33 %), nuovargis (30 %), anoreksija (29 %) ir injekcijos vietos eritema (29 %). Tik vienas subjektas turėjo nutraukti gydymą dėl nepageidaujamos reakcijos (trombocitopenijos). Dauguma nepageidaujamų reakcijų, apie kurias buvo pranešta tyrimo metu, buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 7 % visų pacientų (8 iš 107) ir tai buvo skausmas injekcijos vietoje (1 %), skausmas galūnėse (1 %), galvos skausmas (1 %), neutropenija (1 %) bei pireksija (4 %). Šioje populiacijoje pasireiškusios svarbios nepageidaujamos reakcijos, kurias reikėjo skubiai gydyti, buvo nervingumas (8 %), agresija (3 %), pyktis (2 %), depresija/prislėgta nuotaika (4 %) bei hipotiroidizmas (3 %) ir 5 pacientams buvo paskirtas hipotiroidizmo/padidėjusio TSH gydymas levotiroksinu.

#### *Derinys su alfa-2b-interferonu*

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių 3-16 metų amžiaus, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. Nors bendra nepageidaujamų reakcijų, išsivysčiusių pacientams vaikams ir paaugliams, tendencija buvo panaši į pastebėtą pas suaugusius pacientus, gydymo metu buvo pastebėtas pediatriški populiacijai būdingas augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio procentinio (vidutinis procentilio sumažėjimas 9 procentiliai) ir kūno masės procentilio (vidutinis sumažėjimas 13 procentilių) mažėjimu. Pabaigus gydymą, 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu vaikų ūgio vidurkis buvo 44-as procentilis, kuris buvo žemiau už normatyvinės populiacijos vidurkį ir mažiau už vidutinį ūgį gydymo pradžioje (48-as procentilis). Dvidešimt (21 %) iš 97 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 15 procentilių, tarp jų 10 iš 20 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 30 procentilių nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos (iki 5 metų). Iki 48 savaičių trukusio gydymo alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu metu buvo pastebėtas augimo slopinimas ir neaišku, ar augimo slopinimas yra grįžtamas. Ypač vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos buvo gerai pastebimas vaikams iki brendimo amžiaus (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos

reakcijų (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, pireksija, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

**5 lentelėje** nurodomos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias duomenys buvo gauti dviejų daugiacentrių klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu, kai buvo vartojamas ribavirinas su alfa-2b-interferonu arba alfa-2b-peginterferonu. Nepageidaujamos reakcijos išvardintos pagal organų sistemų klases naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) ir nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

|   |   |
|---|---|
| <b>5 lentelė</b>  | Labai dažni, dažni ir nedažni nepageidaujami poveikiai, apie kuriuos buvo pranešta klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu, ribaviriną vartojant kartu su alfa-2b-interferonu arba alfa-2b-peginterferonu   |
| <b>Organų sistemų klasė</b>   | <b>Nepageidaujamos reakcijos</b>  |
| <b>Infekcijos ir infestacijos</b>   |   |
| Labai dažni:  | Virusinės infekcijos, faringitas  |
| Dažni:  | Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, nazofaringitas, streptokokinis faringitas, vidurinės ausies uždegimas, sinusitas, dantų abscesas, gripas, burnos pūslelinė, herpes simplex, šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas |
| Nedažni:  | Pneumonija, askaridozė, enterobiozė, herpes zoster, celiulitas  |
| <b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b> |   |
| Dažni:  | Nepatikslingas navikas  |
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>                                       |   |
| Labai dažni:  | Anemija, neutropenija   |
| Dažni:  | Trombocitopenija, limfadenopatija   |
| <b>Endokrininiai sutrikimai</b>   |   |
| Labai dažni:  | Hipotirodizmas  |
| Dažni:  | Hipertirodizmas, virilizmas   |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>  |   |
| Labai dažni:  | Anoreksija, padidėjęs apetitas, sumažėjęs apetitas  |
| Dažni:  | Hipertrigliceridemija, hiperurikemija   |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>   |   |
| Labai dažni:  | Depresija, nemiga, emocinis labilumas   |
| Dažni:  | Savižudybės įsivaizdavimas, agresija, sumišimas, polinkis į sujaudinimą, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, pataloginis mieguistumas, nerimas, pakitusi nuotaika, neramumas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija                       |
| Nedažni:  | Nenormalus elgesys, prislėgta nuotaika, emocinis sutrikimas, baimė, košmarai  |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>  |   |
| Labai dažni:  | Galvos skausmas, galvos svaigimas   |
| Dažni:  | Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, koncentracijos sutrikimas, pataloginis mieguistumas, dėmesio sutrikimas, prasta miego kokybė  |
| Nedažni:  | Neuralgija, letargija, psichomotorinis hiperaktyvumas   |
| <b>Akių sutrikimai</b>  |   |
| Dažni:  | Konjunktyvitas, akių skausmas, nenormalus matymas, ašarų liaukos sutrikimai   |
| Nedažni:  | Junginės hemoragija, akių niežėjimas, keratitas, neaiškus matymas, šviesos baimė  |



|   |  |
|---|--|
| <b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>                                   |  |
| Dažni:  | Vertigo  |
| <b>Širdies sutrikimai</b>   |  |
| Dažni:  | Tachikardija, širdies plakimas   |
| <b>Kraujagyslių sutrikimai</b>  |  |
| Dažni:  | Blyškumas, paraudimas  |
| Nedažni:  | Hipotenzija  |
| <b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b> |  |
| Dažni:  | Dispėja, tachipėja, epistaksė, kosulys, nosies užgulimas, nosies sudirginimas, rinorėja, čiaudulys, nosiaryklės skausmas   |
| Nedažni:  | Švokštimas, diskomfortas nosyje  |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                                   |  |
| Labai dažni:  | Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas   |
| Dažni:  | Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, aftinis stomatitas, dispepsija, cheilozė, glositas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, skystos išmatos, dantų skausmas, dantų sutrikimas, diskomfortas pilve, burnos skausmas |
| Nedažni:  | Gingivitas   |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>                    |  |
| Dažni:  | Nenormali kepenų funkcija  |
| Nedažni:  | Hepatomegalija   |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                            |  |
| Labai dažni:  | Alopecija, bėrimas   |
| Dažni:  | Niežulys, fotosensibilizacijos reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, hiperhidrozė, aknė, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos praradimas, sausa oda, eritema, kraujosruvos  |
| Nedažni:  | Pigmentacijos sutrikimas, atopinis dermatitas, odos lupimasis  |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>              |  |
| Labai dažni:  | Artalgija, mialgija, skeleto ir raumenų skausmas   |
| Dažni:  | Galūnių skausmas, nugaros skausmas, raumenų kontraktūra  |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>                              |  |
| Dažni:  | Enurezė, skausmingas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas, proteinurija  |
| <b>Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai</b>                          |  |
| Dažni:  | <u>Moterys:</u> amenorėja, menoragija, menstruacijų sutrikimas, makšties sutrikimas. <u>Vyrai:</u> sėklidžių skausmas  |
| Nedažni:  | <u>Moterys:</u> dismenorėja  |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>            |  |
| Labai dažni:  | Injekcijos vietos uždegimas, injekcijos vietos reakcija, injekcijos vietos paraudimas, injekcijos vietos skausmas, nuovargis, sustingimas, pireksija, simptomai, panašūs į gripo, astenija, negalavimas, dirglumas   |
| Dažni:  | Krūtinės skausmas, astenija, edema, skausmas, injekcijos vietos niežėjimas, injekcijos vietos bėrimas, injekcijos vietos sausumas, šalčio pojūtis  |
| Nedažni:  | Diskomfortas krūtinėje, veido skausmas, injekcijos vietos sukietėjimas   |
| <b>Tyrimai</b>  |  |
| Labai dažni:  | Augimo sulėtėjimas (ūgio ir/ar svorio sumažėjimas pagal amžių)   |
| Dažni:  | Skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekio kraujyje padidėjimas, skydliaukės globulino kiekio padidėjimas   |

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| Nedažni:  | Antykūnų prieš skydliaukę atsiradimas |
| <b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b> |                                       |
| Dažni:  | Odos įplėšimas                        |
| Nedažni:  | Sumušimas                             |

Dauguma laboratorinių tyrimų pokyčių klinikinių tyrimų su ribavirinu/alfa-2b-peginterferonu metu buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Dėl hemoglobino, baltųjų kraujo kūnelių, trombocitų, neutrofilų kiekio sumažėjimo ir bilirubino kiekio padidėjimo, gali reikėti sumažinti dozę arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Nors laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai buvo pastebėti klinikinio tyrimo metu, kai kuriems pacientams, gydytiems ribavirinu ir alfa-2b-peginterferono deriniu, praėjus kelioms savaitėms po gydymo pabaigos, tyrimų rezultatai tapo tokie pat kaip ir gydymo pradžioje.

#### 4.9 Perdozavimas

Atliekant klinikinius tyrimus vartojant ribavirino ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono derinį, maksimali bendra perdozavimo dozė buvo 10 g ribavirino (50 x 200 mg) ir 39 MTV alfa-2b-interferono (13 poodinių injekcijų po 3 MTV kiekviena), kurių pacientas, mėgindamas nusižudyti, suvartojo per vieną dieną. Pacientas 2 dienas stebėtas intensyviosios terapijos palatoje, tačiau jokių šalutinių reakcijų per tą laiką nepastebėta.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – tiesiogiai veikiantys antivirusiniai preparatai, nukleozidai ir nukleotidai (išskyrus atvirkštinės transkriptazės inhibitorius), ATC kodas – J05AB04

Ribavirinas yra sintetinis nukleozidų analogas, kuris *in vitro* pasižymi aktyvumu prieš kai kuriuos RNR ir DNR virusus. Ribavirino su alfa-2b-interferonu veikimo mechanizmas prieš HCV yra nežinomas. Atliekant kelis klinikinius tyrimus, ribavirino peroralinė monoterapija buvo tirta kaip lėtinio C hepatito terapija. Šių tyrimų rezultatai, vertinti po 6 ir 12 gydymo mėnesių bei stebint 6 mėnesius po gydymo, parodė, kad ribavirino monoterapija nepadėjo eliminuoti hepatito viruso (HCV-RNR) ar pagerinti kepenų histologinių duomenų.

#### Ribavirino klinikiniai tyrimai su suaugusiais

Kelių klinikinių tyrimų metu buvo įvertintas gydymas ribavirino ir alfa-2b-interferono deriniu. Šiems tyrimams atrinktų pacientų diagnozė buvo lėtinis hepatitas C, patvirtintas teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos tyrimu (PGR) (> 30 TV/ml), kepenų biopsija, atitinkančia histologinę hepatito diagnozę (bet kurios kitos lėtinio hepatito priežasties nebuvimas), ir pakitusia serumo ALT.

#### *Negydyti pacientai*

Trijų klinikinių tyrimų metu buvo ištirtas interferono taikymas negydytiems pacientams: dviejuose ribavirinas ir alfa-2b-interferonas (C95-132 ir I95-143) ir viename ribavirinas ir alfa-2b-peginterferonas (C198-580). Visų tyrimų metu gydymas truko vienerius metus su vėlesniu šešių mėnesių stebėjimu. Ilgalais atsakas stebėjimo pabaigoje žymiai padidėjo prie alfa-2b-interferono pridėjus ribavirino (41 % lyginant su 16 %,  $p < 0,001$ ).

Klinikinių tyrimų C95-132 ir I95-143 metu įrodyta, kad atsakas į gydymą stipriai padidėjo, lyginant gydymą ribavirino ir alfa-2b-interferono deriniu ir gydymą tik alfa-2b-interferonu (dvigubas ilgalais atsakas). Kombinuotas gydymas taip pat sumažino recidyvinių ligonių skaičių.

Klinikiniame tyrimo C198-580 vienerius metus buvo gydoma 1 530 negydytų pacientų pagal vieną iš žemiau pateiktųjų kombinuoto gydymo schemų:

- Ribavirin (800 mg per dieną) ir alfa-2b-peginterferonas (1,5 µg/kg per savaitę) (n = 511).

- Ribavirin (1 000/1 200 mg per dieną) ir alfa-2b-peginterferonas (1,5 µg/kg per savaitę vieną mėnesį ir 0,5 µg/kg per savaitę vienuolika mėnesių) (n = 514).
- Ribavirin (1 000/1 200 mg per dieną) ir alfa-2b-interferonas (3 MTV tris kartus per savaitę) (n = 505).

Šiame tyrime kombinuotas gydymas ribavirinu ir alfa-2b-peginterferonu (1,5 µg/kg per savaitę) buvo žymiai efektyvesnis, ypač pacientams, infekuotiems 1 genotipu, lyginant su kombinuotu gydymu ribavirinu su alfa-2b-interferonu. Ilgalaikis atsakas buvo vertinamas praėjus 6 mėnesiams po gydymo nutraukimo.

Žinoma, kad HCV genotipas ir pradinė viruso koncentracija prieš gydymą yra prognostiniai faktoriai, darantys įtaką atsako laipsniui. Tačiau atsako laipsnis šiame tyrime taip pat priklausė ir nuo ribavirino dozės, skiriamos kartu su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu. Pacientams, vartojusiems ribaviriną po > 10,6 mg/kg (800 mg dozė vidutiniam 75 kg pacientui), nepaisant genotipo ar viruso kiekio organizme, atsako laipsnis buvo gerokai didesnis, nei pacientų, vartojusių ribaviriną po ≤ 10,6 mg/kg) (**6 lentelė**), nors atsakas pacientų, vartojusių ribaviriną po > 13,2 mg/kg, buvo dar didesnis.

| <b>6 lentelė</b> Stabilaus atsako rodiklis gydant Ribavirin ir alfa-2b-peginterferonu (pagal ribavirino dozę [mg/kg], genotipą ir viruso kiekį) |                        |             |             |             |
|---|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| HCV genotipas   | Ribavirin dozė (mg/kg) | P 1,5/R     | P 0,5/R     | I/R         |
| <b>Visi genotipai</b>   | <b>Visi</b>            | <b>54 %</b> | <b>47 %</b> | <b>47 %</b> |
|   | ≤ 10,6                 | 50 %        | 41 %        | 27 %        |
|   | > 10,6                 | 61 %        | 48 %        | 47 %        |
| <b>1 genotipas</b>  | <b>Visi</b>            | <b>42 %</b> | <b>34 %</b> | <b>33 %</b> |
|   | ≤ 10,6                 | 38 %        | 25 %        | 20 %        |
|   | > 10,6                 | 48 %        | 34 %        | 34 %        |
| 1 genotipas<br>≤ 600 000 TV/ml  | <b>Visi</b>            | 73 %        | 51 %        | 45 %        |
|   | ≤ 10,6                 | 74 %        | 25 %        | 33 %        |
|   | > 10,6                 | 71 %        | 52 %        | 45 %        |
| 1 genotipas<br>> 600 000 TV/ml  | <b>Visi</b>            | 30 %        | 27 %        | 29 %        |
|   | ≤ 10,6                 | 27 %        | 25 %        | 17 %        |
|   | > 10,6                 | 37 %        | 27 %        | 29 %        |
| <b>2/3 genotipas</b>  | <b>Visi</b>            | <b>82 %</b> | <b>80 %</b> | <b>79 %</b> |
|   | ≤ 10,6                 | 79 %        | 73 %        | 50 %        |
|   | > 10,6                 | 88 %        | 80 %        | 80 %        |

P 1,5/R Ribavirin (800 mg) ir alfa-2b-peginterferonas (1,5 µg/kg)

P 0,5/R Ribavirin (1 000/1 200 mg) ir alfa-2b-peginterferonas (nuo 1,5 µg/kg iki 0,5 µg/kg)

I/R Ribavirin (1 000/1 200 mg) ir alfa-2b-interferonas (3 MTV)

#### *HCV/ŽIV koinfekuoti pacientai*

Atlikti du tyrimai su pacientais, koinfekuotais ŽIV ir HCV. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **7 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris. Jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi ribavirinu (800 mg per parą) ir kartu alfa-2b-peginterferonu (1,5 µg/kg kūno svorio per savaitę), kitos grupės – ribavirinu (800 mg per parą) ir kartu alfa-2b-interferonu (3 MTV 3 kartus per savaitę). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir sekami 6 mėn. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris. Jame dalyvavo 95 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi ribavirinu (800-1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu alfa-2b-peginterferonu (100 arba 150 µg per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – ribavirinu (800-1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu alfa-2b-interferonu (3 MTV 3 kartus per savaitę). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir sekami 6 mėn., išskyrus 2 arba 3 genotipo infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplivior). Jie buvo gydomi 24 savaites ir sekami 6 mėn.

| <b>7 lentelė</b> HCV/ŽIV koinfektuotų pacientų nuolatinis virusologinis atsakas priklausomai nuo genotipo po gydymo ribavirinu ir alfa-2b-peginterferonu |   |  |                        |   |   |                        |
|--|---|--|------------------------|---|---|------------------------|
|  | <b>Tyrimas 1<sup>1</sup></b>  |  |                        | <b>Tyrimas 2<sup>2</sup></b>  |   |                        |
|  | Ribavirin (800 mg per parą) ± alfa-2b peginterferonas (1,5 µg/kg per savaitę) | Ribavirin (800 mg per parą)+ alfa-2b interferonas (3 MTV 3 kartus per savaitę) | p reikšmė <sup>a</sup> | Ribavirin (800-1 200 mg per parą) <sup>d</sup> + alfa-2b peginterferonas (100 arba 150 <sup>c</sup> µg per savaitę) | Ribavirin (800 mg-1 200 mg per parą) <sup>d</sup> ± alfa-2b interferonas (3 MTV 3 kartus per savaitę) | p reikšmė <sup>b</sup> |
| Visiems  | 27 % (56/205)   | 20 % (41/205)  | 0,047                  | 44 % (23/52)  | 21 % (9/43)   | 0,017                  |
| Genotipas 1, 4   | 17 % (21/125)   | 6 % (8/129)  | 0,006                  | 38 % (12/32)  | 7 % (2/27)  | 0,007                  |
| Genotipas 2, 3   | 44 % (35/80)  | 43 % (33/76)   | 0,88                   | 53 % (10/19)  | 47 % (7/15)   | 0,730                  |

MTV = milijonas tarptautinių vienetų;

a: p reikšmė, apskaičiuota pagal Cochram-Mantel Haenzel Chi square testą

b: p reikšmė, apskaičiuota pagal Chi-square testą

c: < 75 kg sveriantys pacientai, vartoję po 100 µg per savaitę alfa-2b-peginterferono ir ≥ 75 kg sveriantys pacientai, vartoję po 150 µg per savaitę alfa-2b-peginterferono

d: < 60 kg sveriantys pacientai, vartoję po 800 mg Ribavirin, 60–75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg

<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

### Histologinis atsakas

Prieš Tyrimą 1 ir po jo 210 pacientų iš 412 tiriamųjų (51 %) buvo padaryta kepenų biopsija.

Pacientams, gydytiems ribavirinu ir alfa-2b-peginterferono deriniu sumažėjo *Metavir* rodmuo ir *Ishak* laipsnis. Į gydymą reagavusiems pacientams šis sumažėjimas buvo reikšmingas (*Metavir*: -0,3, *Ishak*: -1,2), į gydymą nereagavusiems – stabilus (*Metavir*: -0,1, *Ishak*: -0,2). Maždaug trečdalis nuolat į gydymą reagavusių pacientų būklė palengvėjo ir nė vienam jų ji nepasunkėjo. Fibrozė šio tyrimo metu nepalengvėjo.

HCV infekuotiems 3 genotipo pacientams reikšmingai palengvėjo riebalinė kepenų distrofija.

### Pakartotinis pacientų, kuriems pasireiškė atkrytis, gydymas ribavirinu ir alfa-2b-interferono deriniu

Dviejų klinikinių tyrimų metu buvo ištirtas ribavirino ir alfa-2b-interferono derinys, gydant pacientus, kuriems liga atsinaujino (C95-144 ir I95-145); 345 pacientai, sergantys lėtiniu hepatitu, atkritę po ankstesnės interferono terapijos buvo gydomi šešis mėnesius ir vėliau stebimi dar šešis mėnesius. Kombinuotas gydymas ribavirinu ir alfa-2b-interferonu davė ilgalaikį virusologinį atsaką, kuris buvo dešimt kartų didesnis nei taikant alfa-2b-interferono monoterapiją (49 % lyginant su 5 %, p < 0,0001). Šis pranašumas gautas nepriklausomai nuo įprastų faktorių, turinčių įtakos alfa-2b-interferono atsakui, tokių kaip viruso koncentracija, HCV genotipas ir histologinė stadija.

### Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys - suaugę

Dviejuose dideliuose ilgalaikio stebėjimo tyrimuose dalyvavo 1 071 ligonis ir, atitinkamai, 567 ligoniai, anksčiau dalyvavę nepegiliuoto alfa-2b-interferono (kartu su ribavirinu arba be jo) ir pegiliuoto alfa-2b-interferono (kartu su ribavirinu arba be jo) tyrimuose. Tyrimų tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka nuolatinis virusologinis atsakas (NVA) ir kokį neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinicinei baigčiai. 462 pacientai ir, atitinkamai, 327 pacientai baigė mažiausiai 5 metus po gydymo trukusį ilgalaikį stebėjimą. Tyrimu metu dvylikai iš 492 asmenų, kuriems pasireiškė nuolatinis atsakas, ir, atitinkamai, tik 3 iš 366 asmenų, kuriems pasireiškė nuolatinis atsakas, atkrito. *Kaplan-Meier* metodu nustatyta, kad ilgalaikis nuolatinis atsakas ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97 % (95 % PI: 95-99 %) pacientų, vartojusių nepegiliuotą alfa-2b-interferoną (kartu su ribavirinu arba be

jo) ir 99 % (95 % PI: 98-100 %) pacientų, vartojusių pegiliuotą alfa-2b-interferoną (kartu su ribavirinu arba be jo).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą alfa-2b-interferonu (pegiliuotu ir nepegiliuotu, kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Visgi tai nesutrukdo pasireikšti nepageidaujamiems kepenų sutrikimams (įskaitant kepenų vėžį) ligoniams, kurie serga kepenų ciroze.

#### Ribavirino klinikiniai tyrimai su pacientais vaikais ir paaugliais

##### *Ribavirino derinys su alfa-2b-interferonu*

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu C hepatitu, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinis tyrimus ir gavo ribavirino po 15 mg/kg per parą ir alfa-2b-interferono po 3 MTV/m<sup>2</sup> derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % europidų, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo silpnu ar vidutinio stiprumo C hepatitu. Dviejuose daugiacentriuose tyrimuose stabilus virusinio atsako reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo šiuose dviejuose daugiacentriuose tyrimuose bei nepageidaujimų reiškinų išsivystymo tikimybės, reikėtų rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio naudojimo šioje populiacijoje naudą ir riziką santyki (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius). Studijos rezultatai pateikti **8 lentelėje**.

| <b>8 lentelė.</b> Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių stabilus virusinis atsakas |   |
|---|---|
|   | <b>Ribavirin 15 mg/kg per parą<br/>ir<br/>alfa-2b-interferonas 3 MTV/m<sup>2</sup> 3 kartus per savaitę</b> |
| Bendras atsakas <sup>a</sup> (n=118)  | 54 (46 %)*  |
| 1 genotipas (n=92)  | 33 (36 %)*  |
| 2/3/4 genotipas (n=26)  | 21 (81 %)*  |

\*Pacientų skaičius (%)

a. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu paremtą tyrimą).

#### Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys – vaikai ir paaugliai

Į penkerių metų trukmės stebėjimo tyrimą buvo įtraukti 97 vaikai, sergantys lėtiniu hepatitu C ir gydyti dviejuose anksčiau paminėtuose daugiacentriuose tyrimuose. Septyniasdešimt procentų (68 iš 97) visų įtrauktų pacientų tyrime dalyvavo iki galo, iš kurių 75 % (42 iš 56) pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Šio tyrimo tikslas buvo kasmet įvertinti stabilus virusinio atsako (SVR) trukmę ir įvertinti nuolatinio virusų slopinimo poveikį pacientams, kuriems stabilus virusinis atsakas išliko 24 savaites po 48 savaičių trukmės gydymo alfa-2b-interferonu ir ribavirinu. Visiems, išskyrus vieną, tiriamiesiems vaikams pasireiškė stabilus virusinis atsakas ilgalaikio stebėjimo metu, pabaigus gydymą alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu. Vaikų, gydytų alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, Kaplan-Meier metodu įvertintas stabilus virusinis atsakas per 5 metus yra 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. Be to, 98 % (51 iš 52) 24-ąją stebėjimo savaitę, paskutinio apsilankymo metu, ALT lygis išliko normalus.

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu pasireiškiantis SVR sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Išgėrus vienkartinę dozę, ribavirinas greitai absorbuojamas (vidutinis  $T_{max} = 1,5$  val.), po to greitai pasiskirsto ir lėtai pašalinamas (absorbavus vienkartinę dozę pasiskirstymo ir pusinis eliminacijos laikas atitinkamai 0,005; 3,73 ir 79 valandos). Absorbicija yra didelė ir apie 10 % radiologiškai pažymėtos dozės išskiriama su išmatomis. Tačiau absoliutus biologinis prieinamumas yra apie 45 %-65 %, manoma, kad dėl pirminio metabolizmo. Egzistuoja tiesinė dozės ir  $AUC_{0-t}$  po vienkartinių 200-1 200 mg ribavirino dozių priklausomybė. Pasiskirstymo tūris – apytiksliai 5 000 l. Ribavirinas su plazmos baltymais nesijungia.

Išgėrus vienkartinę dozę ribavirinas pasižymi dideliu farmakokinetiniu kintamumu tiek viename asmenyje, tiek tarp atskirų asmenų, (tarp atskirų asmenų kintamumas yra apytiksliai 30 % tiek  $AUC$ , tiek  $C_{max}$ ), kuris gali atsirasti dėl pirminio metabolizmo ir judėjimo kraujo terpėje bei už jos ribų.

Plačiausiai ištirtas ribavirino pernešimas eritrocitais ir juose nustatytas  $e_s$  tipo subalansuotas nukleozido nešiklis. Šis nešiklio tipas faktiškai egzistuoja visų tipų ląstelėse ir tai gali lemti didelį ribavirino pasiskirstymo tūrį. Viso kraujo ir plazmos ribavirino koncentracijos santykis yra apytiksliai 60:1, ribavirino perteklius visame kraujyje egzistuoja kaip ribavirino nukleotidai, atskirti eritrocituose.

Ribavirino metabolizmas vyksta dviem keliais: 1) grįžtamojo fosforilinimo; 2) degradacijos keliu, apimančiu deribozilinimą ir amidų hidrolizę, dėl to susidaro triazolo karboksirūgšties metabolitas. Tiek ribavirinas, tiek jo triazolo karboksamidas ir triazolo karboksilinės rūgšties metabolitai taip pat išskiriami pro inkstus.

Vartojant daug ribavirino dozių, jo koncentracija plazmoje esti 6 kartus didesnė nei po vienkartinės dozės  $AUC_{12}$  val. Išgėrus 600 mg dozę 2 kartus per dieną, įsotinimo koncentracija plazmoje pasiekta apytiksliai per keturias savaites, esant vidutinei įsotinimo koncentracijai plazmoje apie 2 200 ng/ml. Nustojus vartoti, pusinės eliminacijos laikas buvo apie 298 val., ir tai turbūt rodo lėtą pasišalinimą iš neplazminės terpės.

Patekimas į sėklos skystį. Buvo tirtas ribavirino patekimas į spermą. Ribavirino koncentracija sėklos skystyje yra maždaug du kartus didesnė nei serume. Vis dėlto moters sisteminė ekspozicija ribavirinu po lytinių santykių su gydomu pacientu yra apytikriai apskaičiuota ir, lyginant su terapine ribavirino koncentracija plazmoje, yra ypač maža.

Maisto poveikis. Vienkartinės ribavirino dozės biologinis prieinamumas padidėjo, kartu skiriant labai riebią maistą (ir  $AUC_{0-t}$ , ir  $C_{max}$  padidėjo po 70 %). Gali būti, kad biologinis prieinamumas, atliekant šį tyrimą, padidėjo dėl sulėtėjusio ribavirino tranzito arba pakitusio pH. Šios vienkartinės dozės tyrimo klinikinė reikšmė yra nežinoma. Pagrindiniuose klinikiuose tyrimuose norint gauti didžiausią ribavirino koncentraciją plazmoje pacientams buvo rekomenduojama vartoti ribaviriną kartu su maistu.

Inkstų funkcija. Vienkartinės ribavirino dozės farmakokinetika pakito (padidėjo  $AUC_{0-t}$  ir  $C_{max}$ ) pacientams su inkstų funkcijos sutrikimu, palyginti su kontroline grupe (kreatinino klirensas –  $> 90$  ml/min.). Taip, manoma, yra dėl tariamo klirensa sumažėjimo šiems pacientams. Ribavirino koncentracija dėl hemodializės iš esmės nepasikeitė.

Kepenų funkcija. Vienkartinės ribavirino dozės farmakokinetika pacientų su lengvu, vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (Child-Pugh klasifikacijos A, B ar C lygiu) yra panaši į kontrolinės grupės.

Senyvi pacientai ( $\geq 65$  metų). Specifiniai farmakokinetiniai tyrimai senyvo amžiaus žmonėms nebuvo atlikti. Tačiau atliekant populiacinius farmakokinetikos tyrimus, amžius nebuvo pagrindinis ribavirino kinetikos veiksnys; lemiamas veiksnys buvo inkstų funkcija.

Populiacijos farmakokinetinė analizė buvo atlikta remiantis iš keturių kontrolinių klinikinių tyrimų atsitiktinai parinktais serumo koncentracijos dydžiais. Pritaikytas klirensa modelis parodė, kad kūno masė, lytis, amžius ir serumo kreatininas buvo pagrindiniai kintami dydžiai. Vyrų klirensas buvo apytiksliai 20 % didesnis nei moterų. Klirensas didėjo esant didesnei kūno masei ir mažėjo esant

vyresniam kaip 40 metų amžiui. Šių kintamų dydžių poveikis ribavirino klirensui turėjo ribotą klinikinę reikšmę, kadangi buvo ir kiti kintamieji, kurių šis modelis neįvertino.

### Pacientai vaikai ir paaugliai.

#### *Ribavirin derinys su alfa-2b-interferonu*

**9 lentelėje** pateiktos ribavirino ir alfa-2b-interferono daug dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu C hepatitu. Ribavirino ir alfa-2b-interferono (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

| <b>9 lentelė</b> Alfa-2b-interferono ir Ribavirin kartotinių dozių farmakokinetinių parametų vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu C hepatitu. |  |  |
|--|--|--|
| <b>Parametras</b>  | <b>Ribavirinas</b><br>15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę<br>(n = 17) | <b>Alfa-2b-interferonas</b><br>3 MTV/m <sup>2</sup> 3 kartus per savaitę<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (val.)  | 1,9 (83)   | 5,9 (36)   |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)   | 3 275 (25)   | 51 (48)  |
| AUC*   | 29 774 (26)  | 622 (48)   |
| Matomas klirensas l/val./kg  | 0,27 (27)  | Neatlikta  |

\*AUC<sub>12</sub> (ng.val./ml) Ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (TV.val./ml) alfa-2b-interferonui

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

**Ribavirinas:** visų rūšių gyvūnams, kuriems buvo atliekami tyrimai, buvo nustatytas embriotoksinis arba/ir teratogeninis ribavirino poveikis, atsirandantis vartojant gerokai mažesnes, negu rekomenduojama žmogui, dozes. Pastebėta kaukolės, gomurio, akių, žandikaulio, galūnių, skeleto ir virškinamojo trakto išsigimimų. Didinant ribavirino dozę, teratogeninis poveikis stiprėjo ir jo dažnis didėjo. Embrionų ir jauniklių išgyvenamumas sumažėjo.

Toksinio poveikio tyrimo metu, žiurkių jaunikliams, nuo 7 iki 63 dienos po gimimo, gavusiems 10, 25 ir 50 mg/kg ribavirino, nustatytas nežymus nuo dozės priklausomas bendras augimo sulėtėjimas, pasireiškęs truputį sumažėjusiu kūno svoriu, viršugalvio – pasturgalio ir kaulų ilgiu. Atsinaujinimo laikotarpio pabaigoje blauzdikaulio ir šlaunikaulio pokyčiai buvo minimalūs, tačiau, lyginant su kontroline grupe patinų grupes, gavusias visų stiprumų dozes, bei patelių grupes, gavusias dvi didžiausias dozes, skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Histopatologinių kaulų pakitimų nustatyta nebuvo. Taip pat nebuvo nustatyta ribavirino poveikio neurologinėi elgsenai ar reprodukcinės sistemos vystymuisi. Koncentracija žiurkių jauniklių kraujo plazmoje buvo mažesnė nei vaisto koncentracija žmonių, vartojančių terapines dozes, kraujo plazmoje.

Tiriant gyvūnus nustatyta, kad eritrocitai yra pagrindiniai ribavirino toksiškumo taikiniai. Anemija išsivysto vos tik pradėjus vartoti, bet, nutraukus vartojimą, greitai išnyksta.

3-jų ir 6-ųjų mėnesių tyrimai su pelėmis, siekiant nustatyti Ribavirin sukeltą poveikį sėklidėms ir spermai rodo, kad spermos pokyčių atsiranda vartojant 15 mg/kg ir didesnes dozes. Dozės, sukeliančios sisteminį poveikį gyvūnams, yra daug mažesnės už žmonių gydymui vartojamas terapines dozes. Nutraukus gydymą, ribavirino sukeltas sėklidžių toksiškumas visiškai iš esmės atsistato per vieną arba du spermatogeninius ciklus (žr. 4.6 skyrių).

Genotoksiniai tyrimai parodė, kad ribavirinas pasižymi tam tikru genotoksinio aktyvumu. Ribavirino aktyvumas nustatytas *in vitro* atlikus Balb/3T3 transformacijos tyrimą. Genotoksinis aktyvumas pastebėtas tiriant pelių limfomos testu bei tiriant pelių mikrobranduolių testu, vartojant 20–200 mg/kg dozes. Dominantinio žiurkių mirtingumo analizės rezultatai buvo neigiami, ir tai rodo, kad jei atsirasdavo žiurkių mutacijos, jos nebuvo perduodamos per vyriškos lyties gametas.

Įprastinių kancerogeninio poveikio tyrimų su graužikais metu, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo daug žemesnė už ekspoziciją žmogaus organizme gydymo metu (faktorius 0,1 žiurkėms ir 1 pelėms), nustatyta, kad ribavirinas tumorigeniniu poveikiu nepasižymi. Be to, 26 kancerogeniškumo tyrimo savaitę tiriant heterozigotines peles p53(+/-) ir vartojant maksimalią toleruojamą dozę 300 mg/kg, nustatyta, kad ribavirinas nesukėlė tumorų išsivystymo (ekspozicijos plazmoje faktorius apytikriai 2,5 palyginus su ekspozicija žmogaus plazmoje). Šie tyrimai rodo, kad ribavirino kancerogeniškumo galimybė žmonėms yra mažai tikėtina.

Ribavirinas ir interferonas. Ribavirinas, vartotas kartu su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2binterferonu, nesukėlė jokių kitų poveikių, nei buvo nustatyti anksčiau, atskirai stebint abi veikliąsias medžiagas. Grįžtamoji lengva arba vidutinio laipsnio anemija buvo pagrindinis su gydymu susijęs pokytis, didesnis, nei sukeltas vartojant bet kurią veikliąją medžiagą atskirai.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Plėvele dengtos tabletės turinys:

Mikrokristalinė celiuliozė  
Povidonas K 25  
Krospovidonas  
Koloidinis silicio dioksidas  
Magnio stearatas  
Dangalas:  
Hipromeliozė (E464)  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

### **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

Ribavirin BioPartners plėvele dengtos tabletės supakuotos į polivinilchlorido (PVC)/polivinilideno chlorido (PVdC) ir aliuminio folijos lizdines plokšteles.

Pakuotėje yra

84, 112, 140 ir 168 plėvele dengtos tabletės

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**



Biopartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Vokietija

**8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

|                 |                              |
|-----------------|------------------------------|
| EU/1/10/626/001 | 84 plėvele dengtos tabletės  |
| EU/1/10/626/002 | 112 plėvele dengtos tabletės |
| EU/1/10/626/003 | 140 plėvele dengtos tabletės |
| EU/1/10/626/004 | 168 plėvele dengtos tabletės |

**9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2010 m. balandžio 6 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

**II PRIEDAS**

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

## A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Biopartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Vokietija

## B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

### • TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

### • SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nebūtini.

### • KITOS SĄLYGOS

#### *Farmakologinio budrumo sistema*

RTT turi garantuoti, kad farmakologinio budrumo sistema, kaip aprašyta Rinkodaros 2009 m. balandžio 27 d. teisės paraiškų modulio 1.8.2. versijoje 5, yra sukurta ir veikia prieš preparatui patenkant į rinką ir jam esant rinkoje.

#### *Rizikos valdymo planas*

Paraiška rinkodaros teisei gauti remiasi referenciniu vaistiniu preparatu, kurio saugumas nekelia rūpesčių, reikalaujančių papildomų rizikos mažinimo veiksmų.

#### *PASP*

PASP pateikimo grafikas turi būti derinamas su referencinio vaistinio preparato PASP pateikimo grafiku.

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

**A. ŽENKLINIMAS**

Medicinal product no longer authorised

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ribavirin BioPartners 200 mg plėvele dengtos tabletės

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje Ribavirin BioPartners tabletėje yra 200 mg ribavirino.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

84 plėvele dengtos tabletės  
112 plėvele dengtų tablečių  
140 plėvele dengtų tablečių  
168 plėvele dengtos tabletės

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

### 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Biopartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Vokietija

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/10/626/001 (84 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/10/626/002 (112 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/10/626/003 (140 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/10/626/004 (168 plėvele dengtų tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ribavirin BioPartners

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**Lizdinės plokštelės folija**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ribavirin BioPartners 200 mg

**2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS**

Biopartners GmbH

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



**B. PAKUOTĖS LAPELIS**

Medicinal product no longer authorised

## PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

### Ribavirin BioPartners 200 mg plėvele dengtos tabletės ribavirinas

#### Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

#### Lapelio turinys

1. Kas yra Ribavirin BioPartners ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ribavirin BioPartners
3. Kaip vartoti Ribavirin BioPartners
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ribavirin BioPartners
6. Kita informacija

#### 1. KAS YRA RIBAVIRIN BIOPARTNERS IR KAM JIS VARTOJAMAS

Ribavirin BioPartners sudėtyje yra veiklioji medžiaga ribavirinas. Ribavirin BioPartners sustabdo daugelio tipų virusų dauginimąsi, įskaitant hepatito C virusą. Ribavirin BioPartners negalima vartoti be alfa-2b-interferono, t.y. negali būti vartojamas vien tik Ribavirin BioPartners.

##### Anksčiau negydyti pacientai:

Ribavirin BioPartners ir alfa-2b-interferono derinys vartojamas 3 metų ir vyresniems pacientams lėtinio hepatito C infekcijos (HCV) gydymui, išskyrus 1 genotipą. Vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 47 kg, gali būti skiriamas geriamasis tirpalas.

##### Anksčiau gydyti suaugę pacientai:

Ribavirin BioPartners ir alfa-2b-interferono derinys vartojamas lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių pacientų gydymui, kuriems anksčiau pasireiškė atsakas į gydymą vien tik alfa interferonu, bet kurių būklė atsinaujino.

Nėra saugumo ar veiksmingumo duomenų apie ribavirino vartojimą su kitomis interferono formomis (pvz., ne alfa-2b).

#### 2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Ribavirin BioPartners nerekomenduojamas jaunesniems kaip 3 metų pacientams.

##### **Ribavirin BioPartners vartoti negalima**

Jei bet kuri būklė, iš nurodytų žemiau, yra Jums arba vaikui, kuriuo Jūs rūpinatės, **nevertokite** Ribavirin BioPartners ir **pasakykite savo gydytojui, jeigu Jūs (Jums):**

- yra alergija (padidėjęs jautrumas) ribavirinui arba bet kuriai pagalbinei Ribavirin BioPartners medžiagai (daugiau informacijos žr. 6 skyriuje);
- esate nėščia ar planuojate pastoti (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- yra sunki medicininė būklė, dėl kurios galite labai nusilpti, įskaitant sunkias inkstų ligas;
- žindote kūdikį;
- anksčiau turėjote rimtų širdies problemų arba per pastaruosius 6 mėnesius turėjote kokių nors širdies problemų;
- be lėtinio hepatito C dar sergate kokia nors kita sunkia kepenų liga;

- sergate kraujo liga, tokia kaip anemija (sumažėjęs kraujo kūnelių skaičius) talasemija, pjautuvine anemija;
- sirgote imuninės sistemos liga arba sergate autoimuniniu hepatitu arba jeigu Jūs vartojate vaistą, slopinantį Jūsų imuninę sistemą (kuri apsaugo Jus nuo infekcijos ir kai kurių kitų ligų).

Vaikų ir paauglių negalima gydyti Ribavirin BioPartners ir alfa interferono deriniu, jei yra buvę sunkių nervinių ar psichikos sutrikimų, pvz., sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimai nusižudyti.

Jūs turėtumėte pasakyti gydytojui, jeigu praityje sirgote kokia nors sunkia liga.

Priminimas: Perskaitykite alfa-2b-interferono pakuotės lapelio skyrių „Vartoti negalima“ prieš pradėdant gydymą deriniu su Ribavirin BioPartners.

### Specialių atsargumo priemonių reikia

**Nedelsiant** kreipkitės į medikus patarimo, jei gydymo šiuo vaistu metu pasireiškia sunkios alerginės reakcijos simptomai (tokie kaip dusulys, švokštimas ar dilgėlinė).

Vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 47 kg:

Nerekomenduojama vartoti Ribavirin BioPartners kietų tablečių.

**Pasakykite savo gydytojui**, jei Jums ar vaikui, kuriuo Jūs rūpinatės:

- suaugusiam yra ar buvo sunkių **nervų ar psichikos sutrikimų**, susipainiojimas, sąmonės praradimas, turėjo **minčių apie savižudybę ar bandė nusižudyti**, arba yra **piktnaudžiavę įvairiomis medžiagomis** (pvz., alkoholiu arba narkotinėmis medžiagomis).
- buvo depresija ar pasireiškė simptomų, siejamų su depresija (pvz., nuliūdymas, prislėgta nuotaika ir t.t.) gydymo Ribavirin metu;
- esate **vaisingo** amžiaus moteris (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymas“);
- esate **vyras** ir Jūsų partnerė yra vaisingo amžiaus (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymas“).
- yra buvusi sunki širdies būklė ar sirgo **širdies** liga;
- esate vyresni negu **65 metų amžiaus** arba turite **inkstų** problemų;
- sergate ar sirgote kokia nors **sunkia liga**;
- yra **skydliaukės** sutrikimų.

Gydymo Ribavirin ir alfa interferono deriniu metu **dantų ir dantenų sutrikimai**, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams. Be to, **burnos sausumas**, kuris gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei buvo pastebėtas ilgalaikio gydymo ribavirinu ir alfa interferono deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali **vemti**. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Gydymo Ribavirin BioPartners deriniu kartu su alfa interferonu, pacientui gali pasireikšti **akių problemos** arba, retais atvejais, apakti. Jei Jūs gydomas ribavirinu kartu su alfa interferonu, prieš pradėdant gydymą, Jums turi būti ištirtas regėjimas. Visų pacientų, pranešusių apie regėjimo susilpnėjimą ar praradimą, regėjimas turi būti skubiai ir pilnai ištirtas. Pacientų, kurie jau turi akių sutrikimų (pvz. yra diabetinė ar hipertenzinė retinopatija), regėjimas turi būti reguliariai tikrinamas sudėtinio gydymo alfa interferonais metu. Sudėtinis gydymas su alfa interferonais turi būti nutrauktas pacientams, kuriems atsiranda naujų akių sutrikimų arba jie pablogėja.

Priminimas: Prašome perskaityti alfa-2b-interferono pakuotės lapelio skyrių „Specialių atsargumo priemonių reikia“ prieš pradėdant sudėtinį gydymą.

### Kitų vaistų vartojimas

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei Jūs ar vaikas, kuriuo Jūs rūpinatės:

- vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto;
- vartojate azatioprino kartu su ribavirinu ir pegiliuotais alfa interferonais, ir todėl jums gali būti padidėjusi sunkių kraujo sutrikimų atsiradimo rizika.

- esate užsikrėtę **žmogaus imunodeficito virusu** (ŽIV teigiamas) ir **hepatito C virusu** (HCV) ir esate gydomas vaistais nuo ŽIV – [nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (**NATI**) ir/arba taikomas labai aktyvų antiretrovirusinis gydymas (**LAARG**):vartojant Ribavirin BioPartners derinį su alfa interferonu ir vaistus nuo ŽIV, gali padidėti laktatacidozės, kepenų nepakankamumo ir kraujo sutrikimų atsiradimo rizika (sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių, kurie perneša deguonį, skaičius, kai kurių baltųjų kraujo kūnelių, kurie kovoja su infekcija, skaičius ir kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičius)
  - vartojant kartu su **zidovudinu** ar **stavudinu**, neaišku, ar Ribavirin BioPartners pakeis šių vaistų veikimo mechanizmą. Todėl reguliariai bus tikrinamas Jūsų kraujas, siekiant įsitikinti, ar būklė dėl ŽIV infekcijos neblogėja. Jeigu Jūsų būklė blogėja, Jūsų gydytojas nuspręs, ar reikia keisti gydymą Ribavirin BioPartners. Be to, pacientams, vartojantiems **zidovudiną** kartu su **ribavirinu** derinyje **su alfa interferonais**, gali būti didesnė mažakraujystės (sumažėjusio raudonųjų kraujo kūnelių kiekio) rizika. Todėl, vartoti zidovudiną ir ribaviriną kartu su alfa interferonais nerekomenduojama.
  - dėl pieno rūgšties acidozės (pieno rūgšties susikaupimo organizme) ir pankreatito rizikos vartoti **ribavirino ir didanozinu** nerekomenduojama, **ribavirino su stavudinu** vartojimo reikia vengti
  - Pacientams, infekuotiems pažengusia kepenų liga ir gydomiems LAARG, gali padidėti kepenų funkcijos sutrikimo rizika. Papildomo gydymo alfa interferonu ar derinyje su ribavirinu skyrimas gali padidinti riziką šiam pacientų pogrupiui.

Priminimas: Prašome perskaityti alfa-2b-interferono pakuotės lapelių skyrių „Kitų vaistų vartojimas“ prieš pradėdant gydymą deriniu.

### **Ribavirin BioPartners vartojimas su maistu ir gėrimais**

Ribavirin BioPartners būtina vartoti valgant.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate **nėščia**, Ribavirin BioPartners vartoti negalima. Ribavirin BioPartners gali būti labai žalingas Jūsų negimusiam kūdikiui (embrionui).

Tiek pacientės moterys, tiek pacientai vyrai turi imtis **ypatingų atsargumo priemonių**, susijusių su lytiniu aktyvumu, jei yra galimybė pastoti:

- jeigu esate vaisingo amžiaus **mergina** arba **moteris** Jūsų nėštumo testas turi būti neigiamas prieš gydymą, gydymo metu kiekvieną mėnesį ir gydymą baigus dar 4 mėnesius. Tai turite aptarti su gydytoju;
- **Vyrams:** neturėkite lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent **naudojate prezervatyvą**. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters kūną. Jei Jūsų partnerė nėra nėščia, bet vaisingo amžiaus, ji kas mėnesį gydymo metu ir 7 mėnesius po gydymo nutraukimo, turi tikrintis dėl nėštumo. Jūs arba Jūsų partnerė turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones gydymo Ribavirin BioPartners metu ir 7 mėnesius nutraukus gydymą. Tai turite aptarti su gydytoju (žr. skyrių „Ribavirin BioPartners vartoti negalima“).

Jei esate **žindanti moteris** Ribavirin BioPartners vartoti negalima. Prieš pradėdamos vartoti Ribavirin, BioPartners nutraukite žindymą.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Ribavirin BioPartners Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus įtakos nedaro, tačiau alfa-2b-interferonas gali turėti poveikį ir gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Todėl, nevairuokite transporto priemonių ir nedirbkite su technine įranga, jei gydantis jaučiatės pavargę, mieguisti ar sutrikę.

## **3. KAIP VARTOTI RIBAVIRIN BIOPARTNERS**

Bendra informacija apie Ribavirin BioPartners vartojimą:

Jei vaikui, kuriuo rūpinatės, **yra mažiau nei 3 metai**, vaisto nevartokite.

Visada Ribavirin BioPartners vartokite tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jei abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nevartokite daugiau vaisto nei paskirta ir vartokite tiek laiko, kiek paskirta.

Gydantis gydytojas pagal tai, kiek sveriate Jūs ar vaikas, kuriuo Jūs rūpinatės, nustatė reikiamą Ribavirin BioPartners dozę.

**Įprasti kraujo tyrimai** bus atlikti siekiant patikrinti kraują, inkstų ir kepenų funkciją.

- Jums bus reguliariai tiriamas kraujas ir tai padės gydančiam gydytojui suprasti, ar gydymas veiksmingas.
- Atsižvelgdamas į tyrimų rezultatus, gydantis gydytojas gali keisti Jūsų arba vaiko, kuriuo Jūs rūpinatės, vartojamų kietų tablečių skaičių ir išrašyti skirtingo dydžio vaisto pakuotę ir/ar pakeisti gydymo trukmę.
- Susirgus sunkia inkstų arba kepenų liga, gydymą reikia nutraukti.

Įprasta dozė, atsižvelgiant į paciento svorį, nurodyta lentelėje toliau:

1. Pažiūrėkite į eilutę, kuri rodo, kiek suaugęs ar vaikas/paauglys sveria.  
Priminimas: Jei vaikas jaunesnis nei 3 metai, vaisto nevartokite
2. Toliau skaitykite tą pačią eilutę, kad pamatytumėte, kiek kietų tablečių reikia vartoti  
Priminimas: Jei Jūsų gydytojo nurodymas skiriasi nuo kiekio, pateiktą toliau esančioje lentelėje, laikykitės gydytojo nurodymo.
3. Jei turi bet kokių klausimų dėl dozavimo, klauskite savo gydytojo.

| Ribavirin BioPartners plėvele dengtos tabletės, vartojamos per burną – dozė pagal kūno svorį |  |                                      |
|--|--|--------------------------------------|
| Jeigu <b>suaugęs</b> sveria (kg)   | Įprasta Ribavirin BioPartners paros dozė   | 200 mg tablečių skaičius             |
| < 65   | 800 mg   | 2 tabletės ryte ir 2 tabletės vakare |
| 65 – 80  | 1 000 mg   | 2 tabletės ryte ir 3 tabletės vakare |
| 81 - 105   | 1 200 mg   | 3 tabletės ryte ir 3 tabletės vakare |
| > 105  | 1 400 mg   | 3 tabletės ryte ir 4 tabletės vakare |
| Jeigu <b>vaikas/paauglys</b> sveria (kg)   | Įprasta Ribavirin BioPartners paros dozė   | 200 mg tablečių skaičius             |
| 47 – 49  | 600 mg   | 1 tabletė ryte ir 2 tabletės vakare  |
| 50 – 65  | 800 mg   | 2 tabletės ryte ir 2 tabletės vakare |
| > 65   | <i>žiūrėti suaugusiems skirtą dozę ir atitinkamą plėvele dengtų tablečių skaičių</i> |                                      |

Paskirtą dozę vartokite per burną užgerdami vandeniu valgio metu. Plėvele dengtų tablečių nekramtykite. Vaikams arba paaugliams, negalintiems nuryti plėvele dengtos tabletės, yra skirtas geriamasis ribavirino tirpalas.

Priminimas: Ribavirin BioPartners vartojamas kartu su alfa-2b-interferonu hepatito C infekcijai gydyti. Norėdami žinoti visą informaciją, būtinai perskaitykite alfa-2b-interferono pakuotės lapelio skyrių „Kaip vartoti“.

Interferonas - vaistas vartojamas kartu su Ribavirin BioPartners, gali sukelti neįprastą nuovargį; jeigu vaistą švirkščiatės sau ar švirkščiate vaikui, darykite tai prieš eidami miegoti.

**Pavartojus per didelę Ribavirin BioPartners dozę**

Kuo greičiau kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

**Pamiršus pavartoti Ribavirin BioPartners**

Jei paskirtus vaistus vartojate pats arba rūpinatės vaiku, vartojančiu Ribavirin BioPartners kartu su alfa-2b-interferonu, išgerkite praleistą dozę tą pačią dieną kuo greičiau. Jeigu praėjo visa para, pasitarkite su savo gydytoju. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

#### 4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Prašome perskaityti alfa-2b-interferono pakuotės lapelio skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Ribavirin BioPartners, vartojamas kartu su alfa interferonais, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei pastebite bet kurį iš šių šalutinių poveikių gydymo Ribavirin BioPartners ir alfa-2b-interferonu metu:

##### **Psichika ir centrinė nervų sistema:**

Kai kuriems pacientams, vartojantiems ribaviriną derinyje su interferonu, pasireiškia depresija, kai kurie galvoja apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, galvoja apie savižudybę ar agresyviai elgiasi (kartais agresyvus elgesys nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite, kad apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos, įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

*Vaikai ir paaugliai*, gydomi ribavirinu ir alfa interferonu turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

##### **Augimas ir vystymasis (vaikams ir paaugliams):**

Vienerius metus trukusio gydymo ribavirino ir alfa-2b-interferono deriniu metu, kai kurie vaikai ir paaugliai nepaauugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtasi. Keletas vaikų per 1-5 metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

**Nedelsiant kreipkitės į gydytoją**, jei pastebite bet kurį iš šių šalutinių poveikių gydymo Ribavirin BioPartners ir alfa-2b-interferono preparato derinio metu:

- krūtinės skausmas ar nepalaujamas kosulys; širdies plakimo pokyčiai, alpimas,
- sumišimas, depresijos pojūtis; mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys, bandymas nusižudyti, mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę,
- sustingimo ar dilgčiojimo pojūtis,
- neramus miegas, sutrikęs mąstymas arba negebėjimas susikaupti,
- stiprus skrandžio skausmas; juodos ar deguto spalvos išmatos; kraujas išmatose ar šlapime, apatinės nugaros dalies ar šono skausmas,
- skausmingas, apsunkintas šlapinimasis,
- stiprus kraujavimas iš nosies,
- karščiavimas arba šaltkrėtis, prasidedantis praėjus kelioms savaitėms nuo gydymo pradžios,
- regos ir klausos sutrikimai,
- stiprus odos bėrimas ar paraudimas.

Galimo šalutinio poveikio dažnis nustatomas pagal tokius kriterijus:

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>Labai dažni</b>      | (pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 pacientų)             |
| <b>Dažni</b>            | (pasireiškia 1-10 iš 100 pacientų)                     |
| <b>Nedažni</b>          | (pasireiškia 1-10 iš 1 000 pacientų)                   |
| <b>Reti</b>             | (pasireiškia 1-10 iš 10 000 pacientų)                  |
| <b>Labai reti</b>       | (pasireiškia rečiau nei 1 iš 10 000 pacientų)          |
| <b>Dažnis nežinomas</b> | (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis) |

Gydant ribavirino ir alfa interferono deriniu, buvo gauta pranešimų apie toliau išvardytus nepageidaujamus poveikius **suaugusiems**:

*Labai dažni nepageidaujami poveikiai:*

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (tai gali sukelti nuovargį, dusulį, galvos svaigimą), sumažėjęs neutrofilų skaičius (dėl to tampate imlesni įvairioms infekcijoms).
- sunkumas susikoncentruoti, nerimo ar nervingumo pojūtis, nuotaikos svyravimai, prislėgta nuotaika ar irzlumas, nuovargis, sunku užmigti ar miegoti,
- kosulys, burnos sausumas, faringitas (gerklės skausmas),
- viduriavimas, galvos svaigimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, galvos skausmas, pykinimas, šaltkrėtis, virusų infekcija, vėmimas, silpnumas,
- apetito netekimas, svorio netekimas, pilvo skausmas,
- odos sausumas, injekcijos vietos sudirginimas, skausmas ar paraudimas, plaukų slinkimas, niežėjimas, raumenų skausmas, raumenų maudimas, sąnarių ir raumenų skausmas, bėrimas.

*Dažni nepageidaujami poveikiai:*

- kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali sukelti lengvą kraujosruvų atsiradimą ir spontanišką kraujavimą, tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų limfocitais, skaičiaus sumažėjimas, kurie padeda kovoti su infekcijomis, skydliaukės aktyvumo sumažėjimas (dėl to galite jaustis pavargę, prislėgtos nuotaikos, padidėti jautrumas šalčiui ir atsirasti kiti simptomai), padidėjęs cukraus ir šlapimo rūgšties (kaip sergant podagra) kiekis kraujyje, mažas kalcio kiekis kraujyje, sunki anemija
- grybelinės arba bakterinės infekcijos, verkimas, ažitacija, amnezija, atminties sutrikimas, nervingumas, nenormalus elgesys, agresyvus elgesys, pyktis, sumišimas, intereso stoka, proto sutrikimas, nuotaikos pakitimas, neįprasti sapnai, noras žaisti save, mieguistumas, sunkumas užmigti, domėjimosi seksu stoka arba negalėjimas juo užsiimti, vertigo (sukimosi pojūtis),
- neryškus ar nenormalus matymas, akių sudirginimas arba skausmas, arba infekcija, akių sausumas ar ašarojimas, balso ar klausos pakitimas, skambėjimas ausyse, ausų infekcija, ausų skausmas, pūslelinė (herpes simplex), skonio pokytis, skonio netekimas, dantenų kraujavimas arba burnos opelės, liežuvio deginimo pojūtis, liežuvio skausmas, dantenų uždegimas, dantų problemos, migrena, kvėpavimo takų infekcijos, sinusitas, kraujavimas iš nosies, neproduktyvus kosulys, greitas ar apsunkintas kvėpavimas, nosies užgulimas arba sloga, troškulys, dantų sutrikimai
- širdies užesiai (nenormalūs širdies plakimo garsai), krūtinės skausmas ar diskomfortas, pojūtis, kad nualps, prasta savijauta, karščio pylimas, padidėjęs prakaitavimas, karščio netoleravimas ir per didelis prakaitavimas, aukštas arba žemas kraujospūdis, širdies plakimas (stiprus širdies plakimas), dažnas širdies plakimas,
- pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas, nevirškinimas, dujos žarnyne (pūtimas), padidėjęs apetitas, gaubtinės žarnos sudirginimas, prostatos sudirginimas, gelta (geltona oda), skystos išmatos, skausmas dešinėje pusėje ties šonkauliais, padidėję kepenys, virškinimo sutrikimas, dažnas poreikis šlapintis, didesnis šlapimo kiekis nei įprastai, šlapimo takų infekcija, nenormalus šlapimas,
- nereguliarios menstruacijos ar jų nebuvimas, nenormaliai sunkios ar užsitęsios menstruacijos, skausmingos menstruacijos, kiaušidžių ar makšties sutrikimas, krūties skausmas, erekcijos problemos, nenormali plaukų tekstūra, aknė, artritas, kraujosruvos, egzema (odos uždegimas, paraudimas, niežėjimas ir sausumas, gali būti šlapiuojantys pažeidimai), dilgėlinė, padidėjęs arba sumažėjęs jautrumas odos lietimui, nagų sutrikimas, raumenų spazmai, sustingimo ar dilgčiojimo pojūtis, galūnių skausmas, injekcijos vietos skausmas, sąnarių skausmas, rankų drebinimas, žvynelinė, rankų ar kulakšnių paburkimas ar sutinimas, jautrumas saulės šviesai, bėrimas su iškilusiais taškiniais pažeidimais, odos raudonumas arba odos sutrikimas, veido sutinimas, sutinę liaukos (sutinę limfmazgiai), įsitempę raumenys, navikas (nepatikslingas), svyravimas einant, skysčių pokyčiai organizme.

*Nedažni nepageidaujami poveikiai:*

- nesančių vaizdinių girdėjimas arba matymas,

- širdies priepuolis, panikos priepuolis,
- padidėjusio jautrumo reakcija vaistui,
- kasos uždegimas, kaulų skausmas, cukrinis diabetas,
- raumenų silpnumas.

*Reti nepageidaujami poveikiai:*

- traukuliai (konvulsijos),
- pneumonija,
- reumatoidinis artritas, inkstų problemos,
- tamsios išmatos arba su krauju, intensyvus pilvo skausmas,
- sarkoidozė (liga, pasireiškianti nuolatiniu karščiavimu, svorio netekimu, sąnarių skausmu ir patinimu, odos pažeidimais ir sutinosiomis tonzilėmis),
- vaskulitas.

*Labai reti nepageidaujami poveikiai:*

- savižudybė.

*Nepageidaujami poveikiai, kurių dažnis nežinimas:*

- mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę
- manija (per didelis arba neturintis pagrindo entuziazmas)
- perikarditas (širdies sienelės uždegimas), perikardo efuzija [skysčio susikaupimas, kuris atsiranda tarp perikardo (širdies sienelės) ir širdies]

**Vaikus ir paauglius gydant ribavirinu ir alfa-2b-interferonu, buvo gauta pranešimų apie toliau išvardytus nepageidaujamus poveikius.**

*Labai dažni nepageidaujami poveikiai:*

- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių (tai gali sukelti nuovargį dusulį, galvos svaigimą), sumažėjęs neutrofilų skaičius (dėl to tampa imlesni įvairioms infekcijoms),
- skydliaukės aktyvumo sumažėjimas (nuo ko galite jaustis pavargę, prislėgtos nuotaikos, jautresni šalčiui ir gali pasireikšti kiti simptomai),
- prislėgta nuotaika ar irzlumas, sunkumas skrandyje, prasta savijauta, nuotaikos svyravimai, nuovargis, sunkumas užmigti ir miegoti, virusų infekcija, silpnumas
- viduriavimas, galvos svaigimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, galvos skausmas, apetito netekimas ar jo padidėjimas, svorio netekimas, augimo (ūgio ir svorio) sulėtėjimas, skausmas dešiniajame šone ties šonkauliais, faringitas (gerklės skausmas), šaltkrėtis, pilvo skausmas, vėmimas
- odos sausumas, plaukų slinkimas, injekcijos vietos skausmas ar paraudimas, niežėjimas, raumenų skausmas, raumenų maudimas, raumenų skausmas, bėrimas.

*Dažni nepageidaujami poveikiai:*

- kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali sukelti lengvą kraujosruvų atsiradimą ir spontanišką kraujavimą,
- trigliceridų kiekio kraujyje padidėjimas, šlapimo rūgšties kiekio kraujyje padidėjimas (kaip sergant podagra), skydliaukės aktyvumo padidėjimas (tai gali sukelti nervingumą, karščio netoleravimą ir padidėjusį prakaitavimą, svorio netekimą, širdies plakimą, virpėjimą)
- ažitacija, pyktis, agresyvus elgesys, elgesio sutrikimas, sunku susikoncentruoti, emocinis nestabilumas, alpimas, nerimo ar nervingumo jausmas, šalčio pojūtis, sumišimas, neramumas, mieguistumas, domėjimosi ir dėmesio stoka, nuotaikos pokyčiai, skausmas, bloga miego kokybė, lunatizmas, bandymas nusižudyti, sunku miegoti, neįprasti sapnai, noras žaloti save,
- bakterinės infekcijos, peršalimas, grybelinė infekcija, nenormalus matymas, akių sausumas ar ašarojimas, ausų infekcija, akių sudirginimas arba skausmas ar infekcija, skonio pokyčiai, balso pokyčiai, pūslelinė, kosulys, dantenų uždegimas, kraujavimas iš nosies, nosies sudirginimas, burnos skausmas, faringitas (gerklės skausmas), dažnas kvėpavimas, kvėpavimo takų infekcijos, skeldinčios lūpos ir įskilimai burnos kampučiuose, dusulys, sunusitas, čiaululys, burnos opelės,



- liežuvių opelės, nosies užgulimas arba sloga, gerklės skausmas, dantų skausmas, dantų abscesas, dantų sutrikimas, vertigo (sukimosi pojūtis), silpnumas,
- krūtinės skausmas, karščio pylimas, širdies plakimas (stiprus širdies plakimas), dažnas širdies plakimas,
- nenormali kepenų funkcija
- rūgšties refluksas, nugaros skausmas, šlapinimasis lovoje, vidurių užkietėjimas, gastroezofaginis ar tiesiosios žarnos sutrikimas, šlapimo nelaikymas, padidėjęs apetitas, skrandžio ir žarnyno sienelių uždegimas, nevirškinimas, skystos išmatos
- šlapinimosi sutrikimai, šlapimo trakto infekcija,
- nereguliarios menstruacijos ar jų nebuvimas, nenormaliai sunkios ar užsitęsios menstruacijos, skausmingos menstruacijos, makšties sutrikimas, makšties uždegimas, sėklidžių skausmas, vyriškų kūno požymių atsiradimas,
- aknė, kraujosruvos, egzema (odos uždegimas, paraudimas, niežėjimas ir sausumas, gali būti šlapiuojantys pažeidimai), padidėjęs arba sumažėjęs jautrumas odos lietimui, padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs raumenų judrumas, raumenų įtempimas, injekcijos vietos sudirginimas ar niežėjimas, galūnių skausmas, nagų sutrikimas, sustingimo ar dilgčiojimo pojūtis, odos blyškumas, bėrimas su iškilusiais taškiniais pažeidimais, odos paraudimas ar sutrikimas, odos spalvos pakitimas, odos jautrumas saulės šviesai, odos žaizdos, patinimas dėl skysčių susikaupimo, sutinę liaukos (sutinę limfmazgiai), drebulys, navikas (nepatikslintas).

*Nedažni nepageidaujami poveikiai:*

- nenormalus elgesys, emocinis sutrikimas, baimė, košmarai,
- akių vokų vidinės dalies gleivinės kraujavimas, neryškus matymas, mieguistumas, šviesos netoleravimas, akių niežėjimas, veido skausmas, dantenu uždegimas,
- diskomfortas krūtinėje, apsunkintas kvėpavimas, plaučių infekcija, diskomfortas nosyje, pneumonija, švokštimas
- žemas kraujospūdis,
- kepenų padidėjimas,
- skausmingos menstruacijos,
- išangės niežėjimas (spalinės arba askaridės), pūslinis bėrimas (juostinė pūslelinė), sumažėjęs jautrumas lietimui, raumenų trūkčiojimas, odos skausmas, blyškumas, odos lupimasis, paraudimas, patinimas.

Bandytų žaloti save nustatyta tarp suaugusiųjų, vaikų ir paauglių.

Ribavirin BioPartners kartu su alfa interferono vartojimas taip pat gali sukelti:

- aplazinę anemiją, eritropoezės ląstelių aplaziją (būklė, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių), tai sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir energijos netekimas,
- haliucinacijas,
- viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcijas,
- kasos uždegimą,
- sunkius bėrimus, kurie gali pasireikšti pūslelėmis burnoje, nosyje, akyse ir kitose gleivinėse (daugiaformė eritema, Stivenso ir Džonsono sindromas), toksinę epidermio nekrolizę (odoje atsiranda pūslelių ir oda pradeda luptis).

Šie nepageidaujami poveikiai pasireiškė vartojant ribaviriną kartu su alfa interferonu:

- nenormalios mintys, neegzistuojančių vaizdinių matymas ir girdėjimas, pakitusi proto būklė, dezorientacija,
- angioneurozinė edema (rankų, kojų, čiurnų, veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas, kuris gali apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), insultas (cerebrovaskulinis reiškinys),
- Vogt-Koyanagi-Harada sindromas (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pažeidžiantis akis, odą, ausų būgnelius, smegenis ir stuburo smegenis),
- bronchų susiaurėjimas ir anafilaksija (sunki, viso kūno alerginė reakcija), nuolatinis kosulys,
- akių sutrikimai, įskaitant tinklainės pažeidimą, tinklainės arterijos obstrukciją, regos nervo uždegimą, akies patinimas, „medvilnės plaušeliai“ (baltas tinklainės nuosėdas),

- padidėjęs pilvo plotas, rėmuo, sutrikusi peristaltika ar skausminga peristaltika,
- ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant dilgėlinę (pūkšles), kraujosruvas, intensyvių galūnių skausmą, kojos ar šlaunies skausmą, judėjimo amplitudės sumažėjimas, nelankstumas, sarkoidozė (liga, pasireiškianti ilgai trunkančiu karščiavimu, kūno masės netekimu, sąnarių skausmu ir patinimu, odos pažeidimu ir tonzilių patinimu).

Ribavirin BioPartners kartu su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2binterferonu gali sukelti:

- tamsaus, drumsto arba nenormalios spalvos šlapimo atsiradimą,
- kvėpavimo pasunkėjimą, širdies ritmo pakitimą, krūtinės skausmą, žemyn plintantį skausmą kairiojoje rankoje, žandikaulio skausmą,
- sąmonės netekimą,
- veido raumenų nevaldymas, suglebitas ar ir jėgos netekimas, jutimo netekimas,
- regėjimo netekimą.

**Jūs ar Jūsų globėjas turi nedelsiant paskambinti gydytojui, jei Jums pasireiškia kuris nors šių simptomų.**

Jeigu Jūs esate **koinfektuotas HCV/ŽIV suaugęs pacientas, kuriam paskirtas ŽIV gydymas**, pradėjus vartoti Ribavirin BioPartners ir alfa-2b-peginterferoną gali padidėti kepenų veiklos pablogėjimo labai aktyvaus antiretrovirusinio gydymo metu (LAARG) ir pieno rūgšties acidozės rizika, kepenų nepakankamumo ir kraujo sutrikimų išsivystymo (deguonį pernešančių raudonųjų kraujo ar tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, kurios kovoja su infekcija, ir kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimo) rizika (NATI).

HCV ir ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems taikoma LAARG, vartojant ribaviriną kartu su alfa-2b-peginterferonu (nepažymėtas anksčiau suaugusiems pasireiškiančio nepageidaujamo poveikio sąrašė) buvo nustatytas toks šalutinis poveikis:

- apetito sumažėjimas,
- nugaros skausmas,
- CD4 limfocitų skaičiaus sumažėjimas,
- ydingas riebalų metabolizmas,
- hepatitas,
- galūnių skausmas
- burnos kandidozė (burnos pienligė)
- įvairūs kraujo tyrimo verčių nuokrypiai.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## 5. KAIP LAIKYTI RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Ribavirin BioPartners vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Pastebėjus bet kokių tablečių išvaizdos pokyčių, prieš tai nepasitarus su gydytoju arba vaistininku Ribavirin BioPartners vartoti negalima.

## 6. KITA INFORMACIJA

**Ribavirin BioPartners sudėtis**

**Veiklioji medžiaga yra ribavirinas.**

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg ribavirino.

Pagalbinės medžiagos yra:

- tabletės šerdyje: mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, povidonas K 25, koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas;
- tabletės dangale: a hipromeliozė, makrogolis, titano dioksido.

**Ribavirin BioPartners išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Ribavirin BioPartners yra apvali, balta, plėvele dengta tabletė, suapvalinta viršutinėje ir apatinėje pusėje.

Ribavirin BioPartners tiekiamos įvairių dydžių pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra 84, 112, 140 ar 168 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas**

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen,

Vokietija

Tel. +49 (0)7121 948 7756

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas**

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>