

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Medicinal product no longer authorised

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ribavirin BioPartners 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra Ribavirin BioPartners apvalkotā tablete satur 200 mg ribavirīna (*Ribavirinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Apaļa, balta, abpusēji izliekta apvalkotā tablete.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ribavirin BioPartners indicēts hroniska C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, bērniem no 3 gadu vecuma un pusaudžiem, un to drīkst lietot tikai kombinācijā ar alfa-2b interferonu. Ribavirīnu nedrīkst lietot monoterapijas veidā.

Nav informācijas par ribavirīna drošību un efektivitāti, lietojot kopā ar citām interferona formām (t.i., izņemot alfa-2b).

Iepriekš neārstēti pacienti

Pieaugušie pacienti: Ribavirin BioPartners kombinācijā ar alfa-2b interferonu indicēts iepriekš neārstētu pieaugušu pacientu ar visu tipu, izņemot 1. genotipa, hronisku C hepatītu ārstēšanai, kuriem nav aknu dekompensācijas pazīmes, ir paaugstināts alanīnaminotransferāžu (ALAT) līmenis, pozitīva C hepatīta vīrusa ribonukleīnskābes reakcija HCV-RNS (skatīt apakšpunktu 4.4).

3 gadus veci un vecāki bērni un pusaudži: Ribavirin BioPartners kombinācijā ar alfa-2b interferonu paredzēts iepriekš neārstētu bērnu no 3 gadu vecuma un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir visu tipu, izņemot 1. genotipa, hronisks C hepatīts bez aknu dekompensācijas pazīmēm un ar pozitīvu HCV-RNS reakciju.

Lemjot neatlikt ārstēšanu līdz pieaugušā vecumam, ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisīja augšanas nomākumu. Nav skaidrs, vai augšanas nomākums ir atgriezenisks. Lēmums par ārstēšanu jāpieņem individuāli (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacienti, kuriem iepriekšēja ārstēšana bijusi neveiksmīga

Pieaugušie pacienti: Ribavirin BioPartners kombinācijā ar alfa-2b interferonu indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kam ir hronisks C hepatīts un kam iepriekš bijusi sekmīga ārstēšana (ārstēšanas beigās normalizējies ALAT līmenis) ar alfa interferonu monoterapijas veidā, bet kuru stāvoklis atkārtoti pasliktinājies (skatīt apakšpunktu 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un kontrolēt ārsts, kam ir pieredze hroniska C hepatīta ārstēšanā.

Ribavirin BioPartners jālieto kombinācijā ar alfa-2b interferonu.

Informāciju par attiecīgo zāļu lietošanu, lūdzu, skatiet arī alfa-2b interferona zāļu aprakstā (ZA).

Lietotā deva

Ribavirin BioPartners devu nosaka, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu. Ribavirin BioPartners tabletes jālieto iekšķīgi katru dienu divās reizēs devās (no rīta un vakarā) ēšanas laikā.

Pieaugušie pacienti:

Ribavirin BioPartners deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas (**1. tabula**).

Ribavirin BioPartners jālieto kombinācijā ar alfa-2b interferonu (3 miljoni starptautisko vienību [MSV] trīsreiz nedēļā). Kombinētas ārstēšanas shēmu izvēlas, ņemot vērā pacienta īpašības. Lietojamā shēma jāizvēlas, ņemot vērā kombinētas ārstēšanas paredzamo efektivitāti un drošību katram konkrētam pacientam (skatīt apakšpunktu 5.1).

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Ribavirin BioPartners dienas deva	200 mg apvalkoto tablešu skaits
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 80	1 000 mg	5 ^b
81 - 105	1 200 mg	6 ^c
> 105	1 400 mg	7 ^d

a: 2 no rīta, 2 vakarā

b: 2 no rīta, 3 vakarā

c: 3 no rīta, 3 vakarā

d: 3 no rīta, 4 vakarā

Ribavirin BioPartners apvalkotās tabletes kombinācijā ar alfa-2b interferonu:

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, pacientu ieteicams ārstēt vismaz sešus mēnešus. Klīniskos pētījumos, kuros pacientus ārstēja vienu gadu, pacientiem, kam nenovēroja virusoloģisku atbildreakciju pēc sešiem ārstēšanas mēnešiem (HCV-RNS zem apakšējās noteikšanas robežas), nenovēroja arī vēlīnu virusoloģisku atbildreakciju (HCV-RNS zem apakšējās nosakāmās robežas sešus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Ārstēšanas ilgums - iepriekš neārstēti pacienti

- **Ne 1. genotips:** Pacientiem ar negatīvu HCV-RNS pēc sešiem ārstēšanas mēnešiem lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (piemēram, vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Ārstēšanas ilgums - atkārtota terapija

- **1. genotips:** Pacientiem, kam HCV-RNS tests ir negatīvs pēc sešiem ārstēšanas mēnešiem, ārstēšana jāturpina vēl sešus mēnešus (t.i., kopumā vienu gadu).
- **Ne 1. genotips:** Pacientiem ar negatīvu HCV-RNS pēc sešiem ārstēšanas mēnešiem lēmums par terapijas pagarināšanu līdz vienam gadam jāpieņem, ņemot vērā citus prognostiskos faktorus (piemēram, vecums > 40 gadiem, vīriešu dzimums, tiltveida fibroze).

Bērni no 3 gadu vecuma un pusaudži:

Piezīme: pacientiem, kas sver < 47 kg, vai kuri nespēj norīt tabletes, pieejams ribavirīna šķīdums iekšķīgai lietošanai, un tas jālieto atbilstošos gadījumos.

Bērniem un pusaudžiem Ribavirin BioPartners deva tiek noteikta atkarībā no ķermeņa masas, bet alfa-2b interferona deva – atkarībā no ķermeņa virsmas laukuma.

Lietojamā deva kombinētā terapijā ar alfa-2b interferonu:

Klīniskajos pētījumos, kas veikti šai populācijai, ribavirīns un alfa-2b interferons tika lietots attiecīgi devās 15 mg/kg/dienā un pa 3 miljoniem starptautisko vienību (MSV)/m² trīs reizes nedēļā (**2. tabula**).

2. tabula Kombinācijā ar alfa-2b interferonu Ribavirin BioPartners deva bērniem un pusaudžiem atkarībā no ķermeņa masas		
Pacienta ķermeņa masa (kg)	Ribavirin BioPartners dienas deva	200 mg tablešu skaits
47 - 49	600 mg	3 tabletes ^a
50 - 65	800 mg	4 tabletes ^b
> 65	Skatīt devu tabulu pieaugušajiem (1. tabula)	

^a1 no rīta, 2 vakarā

^b2 no rīta, 2 vakarā

Terapijas ilgums bērniem un pusaudžiem

- 2. vai 3. genotips: Ieteicamais terapijas ilgums ir 24 nedēļas.

Devas pielāgošana visiem pacientiem

Ja ārstēšanas laikā ar ribavirīnu un alfa-2b interferonu attīstās smagas blakusparādības vai laboratorisko raksturlielumu novirzes, nepieciešamības gadījumā jāpielāgo katra preparāta deva, līdz blakusparādības izzūd. Vadlīnijas izstrādātas klīniskos pētījumos par devas pielāgošanu (skatīt Devas pielāgošanas vadlīnijas, **3. tabula**). Tā kā devas ievērošana var būt nozīmīga terapijas iznākamam, deva jāuztur pēc iespējas tuvāk ieteiktai standartdevai. Nevar izslēgt iespējamu negatīvu ribavirīna devas samazināšanas ietekmi uz efektivitātes rezultātiem.

3. tabula Devas pielāgošanas vadlīnijas, pamatojoties uz laboratoriskiem rādītājiem			
Laboratoriskie raksturlielumi	Jāsamazina tikai Ribavirin BioPartners dienas deva (skatīt 1. piezīmi), ja:	Jāsamazina tikai alfa-2b interferona deva (skatīt 2. piezīmi), ja:	Kombinētā terapija jāpārtrauc, ja tiek ziņots par turpmāk norādīto testa rezultātu:**
Hemoglobīns	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Pieaugušiem: Hemoglobīns pacientiem, kuriem anamnēzē ir stabila sirds slimība. Bērniem un pusaudžiem: nav piemērojams (skatīt apakšpunktu 4.4)	Hemoglobīna līmenis pazeminās par ≥ 2 g/dl jebkuru 4 nedēļu laikā, veicot ārstēšanu (pastāvīga devas samazināšana)		< 12 g/dl 4 nedēļas pēc devas samazināšanas
Leikocīti	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neitrofilie leikocīti	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Trombocīti	-	< $50 \times 10^9/l$ (pieaugušie) < $70 \times 10^9/l$ (bērni un pusaudži)	< $25 \times 10^9/l$ (pieaugušie) < $50 \times 10^9/l$ (bērni un pusaudži)
Tiešais bilirubīns	-	-	$2,5 \times \text{NAR}^*$
Netiešais bilirubīns	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (pieaugušie) > 5 mg/dl (> 4 nedēļas) (bērni un pusaudži, kas ārstēti ar alfa-2b interferonu)
Kreatinīns serumā	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatinīna klīrens	-	-	Pārtraukt Ribavirin BioPartners lietošanu, ja CrCl < 50 ml/min

Alanīnaminotransferāze (ALAT) vai aspartātaminotransferāze (ASAT)	-	-	2 x sākotnējais līmenis un > 10 x NAR* vai 2 x sākotnējais līmenis un > 10 x NAR*
---	---	---	---

* Normas augšējā robeža.

** Informāciju par devas modifikāciju un lietošanas pārtraukšanu skatīt alfa-2b pegilētā interferona un alfa-2b interferona ZA.

1. piezīme: pieaugušajiem pacientiem Ribavirin BioPartners dienas deva pirmajā reizē jāsamazina par 200 mg (izņemot pacientus, kuri saņem 1 400 mg – dienas deva jāsamazina par 400 mg). Ja nepieciešams, otrajā reizē Ribavirin BioPartners dienas deva jāsamazina vēl par 200 mg. Pacientiem, kuriem Ribavirin BioPartners dienas deva samazināta līdz 600 mg, viena 200 mg tablete jālieto no rīta un divas – vakarā. Bērniem un pusaudžiem, kuri tiek ārstēti ar Ribavirin BioPartners un alfa-2b interferona kombināciju, ribavirīna deva jāsamazina līdz 7,5 mg/kg dienā.
2. piezīme: pieaugušajiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem, kuri tiek ārstēti ar Ribavirin BioPartners un alfa-2b interferona kombināciju, alfa-2b interferona deva jāsamazina uz pusi.

Īpašas pacientu grupas

Lietošana pavājinātās nieru darbības gadījumā. Ribavirīna farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir izmainīta šķietamā kreatinīna klīrensa samazināšanas dēļ šiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 5.2). Tādēļ visiem pacientiem pirms terapijas ar ribavirīnu ieteicams pārbaudīt nieru darbību. Pacientus, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min, nedrīkst ārstēt ar ribavirīnu (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacienti ar nieru darbības traucējumiem jāuzrauga rūpīgāk attiecībā uz anēmijas rašanos. Ja kreatinīna līmenis serumā palielinās > 2,0 mg/dl (**3. tabula**), Ribavirin BioPartners un alfa-2b interferona lietošana jāpārtrauc.

Lietošana pavājinātās aknu darbības gadījumā. Noskaidrots, ka nav saistības starp ribavirīna farmakokinētiku un aknu darbību (skatīt apakšpunktu 5.2). Tādēļ pacientiem ar pavājinātu aknu darbību ribavirīna deva nav jāpielāgo. Ribavirīna lietošana ir kontraindicēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai dekompensētu cirozi (skatīt apakšpunktu 4.3).

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadu vecumu). Nav novērota nozīmīga ar pacienta vecumu saistīta ietekme uz ribavirīna farmakokinētiku. Bet, tāpat kā gados jaunākiem pacientiem, arī šiem pacientiem pirms ribavirīna lietošanas jāpārbauda nieru darbība (skatīt apakšpunktu 5.2).

Lietošana pacientiem līdz 18 gadu vecumam: Bērni no 3 gadu vecuma un pusaudži var lietot Ribavirin kombinācijā ar alfa-2b interferonu. Zāļu formas izvēle ir atkarīga individuāli no katra pacienta raksturojuma (skatīt apakšpunktu 4.1). Ribavirīna lietošanas drošība un efektivitāte kopā ar citām interferona formām (t.i., izņemot alfa-2b interferonu) šiem pacientiem nav pētīta.

Pacienti, kam ir HCV/HIV vienlaicīga infekcija: Pacientiem, kas saņem nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitora (NRTI) ārstēšanu vienlaicīgi ar ribavirīnu un alfa-2b interferonu, var palielināties mitohondriālās toksicitātes, pienskābās acidozes un aknu dekompensācijas risks (skatīt apakšpunktu 4.4). Lūdzu, izlasiet arī atbilstošus antiretrovirālo medikamentu zāļu aprakstus.

4.3 Kontraindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.
- Grūtnieces (skatīt apakšpunktu 4.4, 4.6 un 5.3). Ribavirin BioPartners lietošanu drīkst sākt tikai pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta iegūšanas tieši pirms terapijas.
- Zīdīšanas periods.

- Smaga sirds slimība anamnēzē, ietverot nestabilu un nekontrolētu sirds slimību pēdējos sešos mēnešos (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Pacienti ar smagām, novājinošām slimībām.
- Pacienti ar hronisku nieru mazspēju, pacienti, kam kreatinīna klīrenss < 50 ml/min un/vai kam veic hemodialīzi.
- Smagas pakāpes aknu darbības traucējumi (B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai dekompensēta aknu ciroze.
- Hemoglobīnopātijas (piemēram, talasēmija, sirpjveida šūnu anēmija).
- Alfa-2b peginterferona ievadīšana ir kontrindicēta HCV/HIV pacientiem ar cirozi un *Child-Pugh* punktu skaitu ≥ 6 .

Bērniem un pusaudžiem:

- Smaga psihiska slimība patreiz vai anamnēzē, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.

Tā kā preparāts tiek lietots kopā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu:

- Autoimūns hepatīts vai autoimūna slimība anamnēzē.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Psihiski un centrālās nervu sistēmas (CNS) darbības traucējumi:

Kombinētas ribavirīna un alfa-2b peginterferona vai alfa-2b interferona terapijas laikā un arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas visbiežāk vēl vismaz sekojošos 6 mēnešus, daži pacienti novēroti smagas pakāpes CNS darbības traucējumi, īpaši depresija, domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumi. Terapijas laikā un turpmāko 6 mēnešu pēcterapijas novērošanas laikā bērniem un pusaudžiem, kurus ārstēja vienlaicīgi ar ribavirīna un alfa-2b interferona kombināciju, tika biežāk novērotas domas par pašnāvību vai to mēģinājumi, salīdzinājumā ar pieaugušajiem (2,4 % pret 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, arī bērniem un pusaudžiem radās citas psihiskas nevēlamas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nelīdzsvarotība un miegainība). Interferonu alfa lietošanas laikā tika novērotas arī citas CNS reakcijas, to vidū agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem, t.sk. slepkavnieciskas tieksmes), bipolāri traucējumi, mānija, apjukums un psihiskā stāvokļa pārmaiņas. Ja parādās jebkādas psihisku traucējumu pazīmes vai simptomi, pacienti ir rūpīgi jānovēro. Ja šādi simptomi parādās, ārstam, kas ir izrakstījis zāles, ir jāatceras šo potenciālo nelabvēlīgo blakusparādību nopietnība un jāapsver adekvātas terapijas ordinēšanas nepieciešamība. Ja psihiskie simptomi turpinās vai saasinās, vai novēro domas par pašnāvību, ieteicams pārtraukt ribavirīna un alfa-2b peginterferona vai alfa-2b interferona lietošanu, novērot pacientu un veikt atbilstošu psihiatrisku aprūpi.

Pacienti, kam bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik: Ja pieaugušam pacientam, kam ir bijuši smagi psihiski traucējumi vai tādi ir pašlaik, ir nepieciešama ārstēšana ar ribavirīna un alfa-2b peginterferona vai alfa-2b interferona kombināciju, to drīkst uzsākt tikai pēc atbilstošas psihisko traucējumu individuālas diagnostikas un terapijas.

Ribavirīna un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona lietošana bērniem un pusaudžiem ar esošiem vai iepriekš bijušiem smagiem psihiskiem traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacienti, kuri lieto apreibinošas vielas (arī ļaunprātīgā nolūkā):

ar HCV inficētajiem pacientiem, kuri vienlaikus lieto apreibinošas vielas (alkoholu, marihuānu u.c.), ir palielināts psihisku traucējumu rašanās vai jau esošu psihisku traucējumu pastiprināšanās risks, ja viņi tiek ārstēti ar alfa interferonu. Ja ārstēšanu ar alfa interferonu šādiem pacientiem uzskata par nepieciešamu, pirms terapijas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē psihiska rakstura blakusslimības un citu apreibinošu vielu lietošanas iespējamība un šie stāvokļi attiecīgi jākorrigē. Ja nepieciešams, pacienta stāvokļa izvērtēšanai un viņa ārstēšanai un apsekošanai jāapsver iespēja pielietot starpdisciplināru pieeju, piesaistot psihiatru vai atkarību speciālistu. Ārstēšanas laikā un arī pēc tās pārtraukšanas pacienti rūpīgi jānovēro. Ja atkārtojas vai attīstās psihiski traucējumi, ieteicama agrīna iejaukšanās.

Augšana un attīstība (bērni un pusaudži)

Interferona (standarta un pegilētā)/ribavirīna kombinētās terapijas, kas ilgst līdz 48 nedēļām, gadījumā 3-17 gadus veciem pacientiem bieži konstatēta ķermeņa masas samazināšanās un augšanas nomākums (skatīt apakšpunktu 4.8 un 5.1). Dati par ilgāku laika periodu, kas pieejami par bērniem, ārstētiem ar kombinēto terapiju ar standarta interferonu/ribavirīnu, arī liecina par nozīmīgu augšanas aizturi (auguma procentīles samazināšanās par > 15 procentilēm, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) 21 % bērnu, neskatoties uz to, ka pēc ārstēšanas pagājuši jau vairāk nekā 5 gadi.

Individuāls ieguvuma/riska novērtējums bērniem

Paredzamais ieguvums no ārstēšanas rūpīgi jāsalīdzina ar zāļu lietošanas drošuma raksturojumu, kas bērniem un pusaudžiem novērots klīniskajos pētījumos (skatīt apakšpunktu 4.8 un 5.1).

- Ir svarīgi ņemt vērā, ka kombinētā terapija izraisīja augšanas nomākumu, par kuras atgriezeniskumu nav pārliecības.
- Šis risks jāsalīdzina ar slimības raksturojumu bērnam, piemēram, pierādījumiem par slimības progresēšanu (īpaši fibrozes), blakusslimībām, kas var negatīvi ietekmēt slimības progresēšanu (piemēram, vienlaicīga HIV infekcija), kā arī ar prognostiskajiem atbildes reakcijas faktoriem (HCV genotipu un vīrusu slodzi).

Kad vien iespējams, bērns jāārstē pēc paātrinātās augšanas pubertātes vecumā, lai mazinātu augšanas nomākuma risku. Nav datu par ilgtermiņa ietekmi uz dzimumnobriešanu.

Ņemot vērā klīnisko pētījumu rezultātus, ribavirīna lietošana monoterapijas veidā ir neefektīva, tādēļ ribavirīnu nedrīkst lietot atsevišķi. Šīs kombinācijas drošība un efektivitāte pierādīta tikai, lietojot ribavirīnu kopā ar alfa-2b peginterferona vai alfa-2b interferona šķīdumu injekcijām.

Visiem hroniskā C hepatīta slimniekiem pirms iekļaušanas selektīvos pētījumos tika veikta aknu biopsija, bet atsevišķos gadījumos (t.i. pacientiem ar 2. un 3. genotipu) ārstēšana var būt iespējama arī bez histoloģiskā apstiprinājuma. Parasti ārstēšanas vadlīnijās jābūt norādītam, vai pirms ārstēšanas uzsākšanas aknu biopsija ir nepieciešama.

Hemolīze: Klīniskos pētījumos hemoglobīna līmeņa samazināšanos < 10 g/dl novēroja līdz 14 % pieaugušo pacientu un 7 % bērnu un pusaudžu ar ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu ārstētu pacientu. Kaut gan ribavirīnam nepiemīt tieša iedarbība uz sirds un asinsvadu sistēmu, ar ribavirīna lietošanu saistītā anēmija var pasliktināt sirdsdarbību, pastiprināt koronārās sirds slimības simptomus vai izraisīt abu veidu traucējumus. Tādēļ pacientiem ar esošu sirds slimību ribavirīnu jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.3). Sirds stāvoklis jānovērtē pirms ārstēšanas un klīniski jākontrolē terapijas laikā, ja stāvoklis pasliktinās, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.2).

Sirds un asinsvadu sistēma: Pieaugušie pacienti ar sastrēguma sirds mazspēju anamnēzē, miokarda infarktu un/vai bijuši vai esošie sirds ritma traucējumiem rūpīgi jānovēro. Pacientiem ar esošiem sirdsdarbības traucējumiem pirms ārstēšanas un tās laikā ieteicams veikt elektrokardiogrāfisku izmeklēšanu. Sirds ritma traucējumus (galvenokārt supraventrikulāras aritmijas) parasti var novērst ar konvencionālu terapiju, bet to dēļ var būt nepieciešama arī terapijas pārtraukšana. Nav datu par bērniem un pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

Akūta paaugstināta jutība: Ja attīstās akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, nātrene, angioneirotiska tūska, bronhu spazmas, anafilakse), ribavirīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša medicīniska ārstēšana. Pārejošu izsitumu dēļ ārstēšana nav jāpārtrauc.

Izmaiņas acīs: Terapijai ribavirīnu lieto kombinācijā ar alfa interferoniem. Retos kombinācijas lietošanas gadījumos ar alfa interferoniem ir aprakstīta retinopātija, tostarp arī tīklenes asiņošana, eksudāti tīklenē, redzes nerva papillas tūska, redzes nerva neiropātija un tīklenes artēriju vai vēnu aizsprostojums, kas var izraisīt redzes zudumu. Visiem pacientiem pirms terapijas sākuma ir jāveic acu izmeklējumi. Visiem pacientiem, kuri sūdzas par redzes spējas samazināšanos vai zudumu, ir steidzami jāveic pilnīgi acu izmeklējumi. Pacientiem ar jau iepriekš esošām oftalmoloģiska rakstura patoloģijām (piemēram, diabētisku vai hipertensijas izraisītu retinopātiju), kurus ārstē ar kombinētu

alfa interferonu terapiju, periodiski ir jāveic oftalmoloģiski izmeklējumi. Pacienti, kuriem attīstās jaunas vai saasinās jau esošās acu patoloģijas, kombinēta terapija ar alfa interferoniem ir jāpārtrauc.

Aknu darbība: Pacienti, kam ārstēšanas laikā attīstās izteikti aknu darbības traucējumi, rūpīgi jānovēro. Ārstēšana jāpārtrauc pacientiem, kam paildzinās asinsreces raksturlielumi, jo tas var liecināt par aknu dekompensāciju.

Iespējama imunitātes nomākuma pastiprināšanās: Literatūrā ir aprakstīta pancitopēnija un kaulu smadzeņu nomākums, kas parādās 3-7 nedēļu laikā pēc peginterferona un ribavirīna lietošanas vienlaikus ar azatioprīnu. 4.-6. nedēļu laikā pēc vienlaicīgas pretvīrusu HCV un azatioprīna terapijas pārtraukšanas šī mielotoksicitāte bija atgriezeniska un pēc kāda no šo preparātu lietošanas atsākšanas monoterapijas veidā neatkārtojas (skatīt apakšpunktu 4.5).

Papildu specifiska vairogdziedzera funkcijas kontrolēšana bērniem un pusaudžiem: Aptuveni 12 %-21 % bērnu, kas ārstēti ar ribavirīnu un alfa-2b interferonu (pegilētu vai nepegilētu), novēroja vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) koncentrācijas palielināšanos. Vēl aptuveni 4 % bērnu bija pārejoša TSH koncentrācijas pazemināšanās zem normas apakšējās robežas. Pirms alfa-2b interferona terapijas sākšanas jāpārbauda TSH koncentrācija, un visas atklātās vairogdziedzera novirzes jāārstē ar standarta terapiju. Alfa-2b interferona (pegilēta vai nepegilēta) terapiju var sākt, ja, lietojot zāles, TSH līmeni iespējams noturēt normas robežās. Ribavirīna un alfa-2b interferona vai ribavirīna un alfa-2b peginterferona terapijas laikā novērota vairogdziedzera disfunkcija. Ja tiek atklātas vairogdziedzera patoloģiskas pārmaiņas, jānovērtē pacienta vairogdziedzera stāvoklis un jāveic klīniski atbilstoša ārstēšana. Bērniem un pusaudžiem ik pēc 3 mēnešiem jāpārbauda, vai nav radusies vairogdziedzera disfunkcija (piemēram, nosakot TSH).

HCV/HIV vienlaicīgā infekcija:

Mitohondriālā toksicitāte un pienskābā acidoze: Ar piesardzību jālieto HIV pozitīviem pacientiem ar HCV, kuri saņem nukleozīdu reverso transkriptāzes inhibitoru (NRTI) terapiju (it īpaši ddI un d4T) kopā ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu. Ārstam vajadzētu uzmanīgi sekot mitohondriālās toksicitātes un pienskābās acidozes marķieriem pie ribavirīna uzņemšanas HIV-pozitīvai populācijai, kas lieto NRTI terapiju. Īpaši:

- netiek rekomendēts lietot kopā Ribavirin BioPartners ar didanozīnu, jo palielinās mitohondriālās toksicitātes risks (skatīt apakšpunktu 4.5).
- jāizvairās no Ribavirin BioPartners un stavudīna kombinētās lietošanas, lai ierobežotu mitohondriālās toksicitātes dublēšanās risku.

Aknu dekompensācija ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi:

Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot ļoti aktīvu antiretrovirālu terapiju (HAART), var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākumam. Papildus ārstēšana tikai ar alfa interferoniem vai kombinācijā ar ribavirīnu var izsaukt riska pieaugumu šādiem pacientiem. Pacientiem ar vienlaikus esošām infekcijām citi sākotnēji faktori, kas var būt saistīti ar lielāku aknu dekompensācijas risku, ir ārstēšana ar didanozīnu un palielināta bilirubīna koncentrācija serumā.

Pacientus ar vienlaikus esošām infekcijām, kas saņem terapiju pret retrovīrusu (PRV) un hepatītu, stingri jānovēro, novērtējot *Child-Pugh* punktu skaitu ārstēšanas laikā. Pacienti, kam stāvoklis progresē līdz aknu dekompensācijai, prethepatīta terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāpārvērtē PRV terapija.

Hematoloģiskas novirzes ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem:

Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti, kas saņem ārstēšanu ar alfa-2b peginterferonu/ribavirīnu un HAART, var būt palielināts hematoloģisku noviržu attīstīšanās risks (neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija), salīdzinot ar tikai ar HCV inficētiem pacientiem. Lai gan lielāko daļu šo pacientu var ārstēt, samazinot devu, šai pacientu grupā jāveic stingra hematoloģisko raksturlielumu uzraudzība (skatīt apakšpunktu 4.2 un tālāk "Laboratoriskās pārbaudes" un apakšpunktu 4.8).

Ar ribavirīnu un zidovudīnu ārstētiem pacientiem ir palielināts anēmijas risks; tādēļ ribavirīna lietošana vienlaikus ar zidovudīnu nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Pacienti ar mazu CD4 skaitu:

Pacientiem ar vienlaikus esošām HCV/HIV infekcijām pieejams maz datu par efektivitāti un drošību (N = 25), ja pacientiem CD4 skaits ir mazāks par 200 šūnām/ μ l. Tādēļ, ārstējot pacientus ar mazu CD4 skaitu, jāievēro piesardzība.

Lūdzu izlasīt atbilstošu pretretrovīrusu zāļu aprakstu, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar HCV terapiju, lai pārzinātu un ārstētu toksisku ietekmi, kas raksturīga katram līdzeklim un iespējamai Ribavirin BioPartners un alfa-2b peginterferona kombinētai toksiskai ietekmei.

Dentālie un periodontālie bojājumi: Lietojot vienlaicīgi ribavirīnu un alfa-2b peginterferona vai alfa-2b interferona kombinēto terapiju, tika ziņots par dentāliem un periodontāliem bojājumiem, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Tāpat, ilgstoši lietojot vienlaicīgi ribavirīnu un alfa-2b peginterferona vai alfa-2b interferona kombinēto terapiju, parādījās sausuma sajūta mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Pacientiem ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt vemšana. Ja novēro šādu reakciju, tad pēc tam tiek ieteikts kārtīgi izskalot muti.

Laboratoriskās pārbaudes: Visiem pacientiem pirms terapijas sākšanas jāveic parastā asins analīze un asins bioķīmiskā analīze (pilna un diferencēta asinsaina, trombocītu skaits, elektroīti, seruma kreatinīns, aknu funkcionālie testi, urīnskābe). Pieļaujamās sākotnējās vērtības pirms ribavirīna terapijas ordinēšanas:

- Hemoglobīns Pieaugušie: ≥ 12 g/dl (sievietēm); ≥ 13 g/dl (vīriešiem)
Bērni un pusaudži: ≥ 11 g/dl (sievietēm); ≥ 12 g/dl (vīriešiem)
- Trombocīti $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neitrofilie leukocīti $\geq 1\,500/\text{mm}^3$

Laboratoriskās pārbaudes jāveic 2. un 4. ārstēšanas nedēļā un periodiski pēc tam, cik bieži klīniski nepieciešams. Terapijas laikā periodiski jānosaka HCV-RNS līmenis (skatīt apakšpunktu 4.2).

Reproduktīva vecuma sievietes. Sievietēm jāveic grūtniecības tests vienreiz mēnesī ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tam. Sievietēm, kuru partneri lieto ribavirīnu, jāveic grūtniecības tests vienreiz mēnesī ārstēšanas laikā un septiņus mēnešus pēc tam (skatīt apakšpunktu 4.6).

Ārstēšanas laikā ar ribavirīnu hemolīzes dēļ var paaugstināties urīnskābes līmenis. Tādēļ rūpīgi jānovēro, vai predisponētiem pacientiem neattīstās podagra.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro pētījumu rezultāti, lietojot gan cilvēka, gan žurkas aknu mikrosomu preparātus, pierādīja, ka ribavirīna metabolisms nav atkarīgs no citohroma P450 enzīmiem. Ribavirīns neinhībē citohroma P450 enzīmus. Toksicitātes pētījumi neliecina, ka ribavirīns inducētu aknu enzīmus. Tādēļ pastāv tikai neliela iespēja attīstīties mijiedarbībai saistībā ar P450 enzīmu.

Ribavirīns, kam raksturīga inhibējoša ietekme uz inozīna monofosfātdehidrogenāzi, var traucēt azatioprīna metabolismu un, iespējams, izraisīt 6-metiltioinozīna monofosfāta (6-MTIMP) uzkrāšanos organismā, kas ar azatioprīnu ārstētiem pacientiem bijusi saistīta ar miotoksicitāti. No pegilēto alfa interferonu un ribavirīna lietošanas vienlaikus ar azatioprīnu ir jāizvairās. Atsevišķos gadījumos, kad vienlaicīgas ribavirīna un azatioprīna lietošanas sniegtais ieguvums atsvēr iespējamo risku, vienlaicīgas azatioprīna lietošanas laikā ieteicama stingra hematoloģiska kontrole, lai identificētu miotoksicitātes pazīmes, kuru gadījumā ārstēšana ar šīm zālēm jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nav veikti pētījumi par ribavirīna mijiedarbību ar citām zālēm, izņemot alfa-2b peginterferonu, alfa-2b interferonu un antacīdus.

Alfa-2b interferons: Daudzdevu farmakokinētikas pētījumā nekonstatēja farmakokinētisku mijiedarbību starp ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu.

Antacīdi: Lietojot vienlaikus magniju, alumīniju un simetikonu saturošu antacīdu līdzekli, mazinājās ribavirīna 600 mg bioloģiskā pieejamība; AUC_{0-24} samazinājās par 14 %. Iespējams, bioloģiskās pieejamības mazināšanās šai pētījumā bija saistīta ar aizkavētu ribavirīna pārvietošanos vai mainītu pH. Šī mijiedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Nukleozīdu analogi: Lietojot nukleozīdu analogus vienus pašus vai kombinācijā ar citiem nukleozīdiem var rasties pienskābā acidoze. Farmakoloģiskos pētījumos *in vitro* ribavirīns palielina purīna nukleozīdu fosforilizētos metabolītus. Šī darbība var radīt potenciālu pienskābās acidozes risku, kuru izraisa purīna nukleozīdu analogi (piem. didanozīns vai abakavīrs). Ribavirīns BioPartners un didanozīna vienlaicīga lietošana netiek rekomendēta. Ir bijuši ziņojumi par mitohondriālo toksicitāti, īpaši pienskābo acidozi un pankreatītu, pat ar nāves gadījumiem (skatīt apakšpunktu 4.4). Ja zidovudīns ietilpst HIV ārstēšanai izmantotajā shēmā, ziņots par anēmijas pastiprināšanos ribavirīna lietošanas dēļ, lai gan precīzs mehānisms vēl jānoskaidro. Palielināta anēmijas riska dēļ ribavirīna un zidovudīna vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4). Ja zidovudīns jau tiek lietots, jāapsver tā aizstāšana ar citu līdzekli kombinētas pretretrovīrusu terapijas (PRT) ietvaros. Tas būtu īpaši svarīgi pacientiem, kam anamnēzē ir zidovudīna izraisīta anēmija.

Pēc ribavirīna terapijas pārtraukšanas tā garā pusperioda dēļ (skatīt apakšpunktu 5.2) mijiedarbības iespējamība var saglabāties vēl divus mēnešus (piecus ribavirīna pusperiodus).

Nav pierādījumu par ribavirīna mijiedarbību ar nenuklozīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitoriem vai proteāžu inhibitoriem.

Literatūrā atrodami pretrunīgi dati par abakavira un ribavirīna vienlaikus lietošanu. Daži dati liecina, ka pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV/HCV un saņem abakavīru saturošu PRT, var būt vajākas atbildes reakcijas risks pret pegilēta interferona/ribavirīna terapiju. Lietojot abas zāles vienlaikus, jāievēro piesardzība.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Ribavirīns BioPartners lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta.

Preklīniskie dati:

- Auglība: Dzīvnieku pētījumos ribavirīns izraisīja atgriezenisku ietekmi uz spermatogēzi (skatīt apakšpunktu 5.3).
- Teratogenitāte: Ievērojama ribavirīna teratogēna un/vai embriocīdiska iedarbība konstatēta visām dzīvnieku sugām, ar kurām veikti atbilstoši pētījumi, lietojot divdesmito daļu no cilvēkam ieteiktās devas (skatīt apakšpunktu 5.3).
- Genotoksicitāte: Ribavirīns darbojas genotoksiski (skatīt apakšpunktu 5.3).

Lietošana sievietēm: Ribavirīnu nedrīkst lietot grūtniecēm (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.3). Sievietēm ļoti rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās (skatīt apakšpunktu 5.3). Ribavirīnu pacientēm drīkst ordinēt tikai pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta iegūšanas tieši pirms terapijas sākuma. Reproductīva vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Šai laikā katru mēnesi jāveic grūtniecības tests. Ja tomēr grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā vai četrus mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, paciente jābrīdina par izteiktu ribavirīna teratogēnas iedarbības risku uz augli.

Vīrieši un viņu partneres. Ļoti rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās sievietei, kuras partneris lieto ribavirīnu (skatīt apakšpunktus 4.3 un 5.3). Ribavirīns uzkrājas šūnā un ļoti lēni izdalās no organisma. Nav zināms, vai spermā esošais ribavirīns potenciāli darbosies uz cilvēka embriju/augli teratogēni vai genotoksiski. Lai gan dati par aptuveni 300 prospektīvi novērotām grūtniecībām, kad vecāki lietojuši ribavirīnu, neliecina par palielinātu anomāliju risku, salīdzinot ar vispārējo populāciju, ne arī par specifiskām anomāliju pazīmēm, pacientiem vīriešiem vai viņu reproductīvā vecuma

partnerēm jāiesaka izmantot efektīvus pretapaugļošanās līdzekļus ārstēšanas laikā ar ribavirīnu un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Vīrieši, kuru partneres ir grūtnieces, jāinformē par prezervatīva lietošanas nepieciešamību, lai mazinātu ribavirīna nokļūšanu partneres organismā.

Zīdīšanas periods: Nav zināms, vai ribavirīns izdalās ar mātes pienu. Ņemot vērā iespējamo blakusparādību rašanos zīdaiņiem, ko baro ar krūti, zīdīšana jāpārtrauc pirms ārstēšanas sākšanas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ribavirīns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr šo spēju var ietekmēt alfa-2b peginterferons vai alfa-2b interferons, ko lieto kombinācijā ar ribavirīnu. Tādēļ pacientiem, kam ārstēšanas laikā attīstās nogurums, miegainība vai apjukums, jāiesaka izvairīties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Pieaugušie pacienti:

Ribavirīna drošību vērtē, izmantojot četrus klīniskos pētījumos (iepriekš ar interferonu neārstētiem pacientiem) iegūtos datus. Divos pētījumos vērtēja ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b interferonu, divos pētījumos vērtēja ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu recidīva dēļ pēc interferona terapijas vai kuri tiek ārstēti īsāku laiku, ir labāka preparāta lietošanas drošība nekā aprakstīts tālāk.

4. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības pamato pieredze, kas klīnisko pētījumu laikā ir iegūta par 1 gadu ārstētiem, iepriekšēju terapiju nesaņēmušiem pieaugušiem pacientiem, kā arī lietošana pēcreģistrācijas perioda laikā. **4. tabulā** ir minētas arī dažas nevēlamās blakusparādības, kuras parasti ir izskaidrojamas ar interferona terapiju, bet var būt aprakstītas arī C hepatīta terapijas kontekstā (kombinācijā ar ribavirīnu). Nevēlamās blakusparādības, kuras varētu būt izskaidrojamas ar interferonu monoterapiju, skatīt arī alfa-2b peginterferona un alfa-2b interferona zāļu aprakstos. Klasificējot pēc orgānu sistēmām, nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc to biežuma, ko apzīmē šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

4. tabula Ribavirīna un pegilētā alfa-2b interferona vai alfa-2b interferona kombinācijas lietošanas izraisītās klīnisko pētījumu vai pēcreģistrācijas perioda laikā aprakstītās nevēlamās blakusparādības	
Orgānu sistēma	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes	
Ļoti bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts
Bieži:	Bakteriāla infekcija (tostarp sepse), sēnīšinfekcija, gripa, elpceļu infekcija, bronhīts, <i>Herpes simplex</i> , sinusīts, vidusauss iekaisums, rinīts, urīnceļu infekcija
Retāk:	Infekcija injekcijas vietā, dziļo elpceļu infekcija
Reti:	Pneimonija*
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Bieži:	Nespecifisks jaunveidojums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Anēmija, neitropēnija
Bieži:	Hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija
Ļoti reti:	Aplastiskā anēmija*
Nav zināmi:	Pilnīga sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniska purpura, trombotiska trombocitopēniska purpura

Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk:	Paaugstināta jutība pret zālēm
Reti:	Sarkoidoze*, reimatoīdais artrīts (no jauna radies vai paasinājums)
Nav zināmi:	<i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindroms, sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, akūtas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp arī nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, anafilakse
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Hipotiroidisms, hipotiroidisms
Metabolisma un barošanās traucējumi	
Ļoti bieži:	Anoreksija
Bieži:	Hiperglikēmija, hiperurikēmija, hipokalciēmija, dehidratācija, palielināta ēstgriba, slāpes
Retāk:	Cukura diabēts, hipertrigliceridēmija*
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži:	Depresija, trauksme, emocionāla nelīdzsvarotība, bezmiegs
Bieži:	Domas par pašnāvību, psihoze, agresīva uzvedība, apjukums, uzbudinājums, dusmas, garastāvokļa pārmaiņas, uzvedības traucējumi, nervozitāte, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme, apātija, patoloģiski sapņi, raudas
Retāk:	Pašnāvības mēģinājumi, panikas lēkme, halucinācijas
Reti:	Bipolāri traucējumi*
Ļoti reti:	Pašnāvība*
Nav zināmi:	Slepkavnieciskas domas*, mānija*, psihiskā stāvokļa izmaiņas
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Galvassāpes, reibonis, sausa mute, koncentrēšanās traucējumi
Bieži:	Amnēzija, atmiņas traucējumi, sinkope, migrēna, ataksija, parestēzija, disfonija, garšas sajūtas zudums, hipostēzija, hiperestēzija, hipertoniya, miegainība, uzmanības traucējumi, trīce, garšas sajūtas traucējumi
Retāk:	Neiropātija, perifēriskā neiropātija
Reti:	Krampji (konvulsijas)*
Ļoti reti:	Cerebrovaskulāra asiņošana*, cerebrovaskulāra išēmija*, encefalopātija*, polineiropātija*
Nav zināmi:	Sejas paralīze, mononeiropātijas
Acu slimības	
Bieži:	Redzes traucējumi, redzes miglošanās, konjunktivīts, acu kairinājums, acu sāpes, redzes patoloģijas, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sausas acis
Reti:	Tīklenes asiņošana*, retinopātijas (tostarp arī makulas tūska)*, tīklenes artērijas oklūzija*, tīklenes vēnas oklūzija*, redzes nerva iekaisums*, redzes nerva papillas tūska*, redzes asuma vai redzes lauka samazināšanās*, tīklenes eksudāti
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži:	Vertigo, dzirdes traucējumi/zudums, troksnis ausīs, ausu sāpes
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži:	Sirdsklauves, tahikardija
Retāk:	Miokarda infarkts
Reti:	Kardiomiopātija, aritmija*

Ļoti reti:	Sirds išēmija*
Nav zināmi:	Perikarda izsvīdums*, perikardīts*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Hipotensija, hipertensija, pietvīkums
Reti:	Vaskulīts
Ļoti reti:	Perifēra išēmija*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži:	Elpas trūkums, klepus
Bieži:	Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, sastrēgums elpceļos, sastrēgums deguna blakusdobumos, aizlikts deguns, izdalījumi no deguna, pastiprināta augšējo elpceļu sekrēcija, faringolaringeālas sāpes, sauss klepus
Ļoti reti:	Plaušu infilācija*, pneimonīts*, intersticiāls pneimonīts*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā
Bieži:	Čūlains stomatīts, stomatīts, čūlu veidošanās mutes dobumā, kolīts, sāpes vēdera labās puses augšējā kvadrantā, dispepsija, gastroezofageāls atvilkis*, glosīts, heilīts, vēdera uzpūšanās, smaganu asiņošana, smaganu iekaisums, šķidri izkārnījumi, zobu bojājumi, aizcietējums, gāzu uzkrāšanās
Retāk:	Pankreatīts, sāpes mutes dobumā
Reti:	Išēmiskais kolīts
Ļoti reti:	Čūlainais kolīts*
Nav zināmi:	Periodontoze, zobu bojājumi
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	
Bieži:	Hepatomegālija, dzelte, hiperbilirubinēmija*
Ļoti reti:	Hepatotoksicitāte (tosterp arī nāves gadījumi)*
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži:	Alopēcija, nieze, sausa āda, izsitumi
Bieži:	Psoriāze, psoriāzes saasinājumi, ekzēma, fotosensibilizācijas reakcijas, makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, svīšana naktī, hiperhidroze, dermatīts, pinnes, furunkuli, apsārtums, nātrene, ādas patoloģijas, hematomas, pastiprināta svīšana, matu struktūras patoloģijas, nagu bojājumi*
Reti:	Ādas sarkoidoze
Ļoti reti:	Stīvensa-Džonsona sindroms*, toksiskā epidermas nekrolīze*, multiformā eritēma*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži:	Locītavu sāpes, muskuļu sāpes, skeleta muskuļu sāpes
Bieži:	Artrīts, muguras sāpes, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātēs
Retāk:	Sāpes kaulos, muskuļu vājums
Reti:	Rabdomiolīze*, miozīts*
Nieru un urīnceļu traucējumi	
Bieži:	Urīnācijas biežuma palielināšanās, poliūrija, izmaiņas urīnā
Reti:	Nieru mazspēja, nieru nepietiekamība*
Ļoti reti:	Nefrotiskais sindroms*
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	
Bieži:	<u>Sievietēm:</u> amenoreja, menorāģija, menstruālā cikla traucējumi, dismenoreja, sāpes krūšu dziedzeros, olnīcu darbības traucējumi, vagināli traucējumi. <u>Vīriešiem:</u> impotence, prostatīts, erektilā disfunkcija, seksuāla disfunkcija (nekonkretizējot)*

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcijas injekcijas vietā, noguruma sajūta, drebuļi, drudzis, gripai līdzīga saslimšana, astēnija, aizkaitināmība
Bieži:	Sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūtīs, perifēra tūska, savārgums, sāpes injekcijas vietā, patoloģiskas sajūtas, slāpes
Retāk:	Sejas tūska
Reti:	Nekroze injekcijas vietā
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās
Bieži:	Trokšņi sirdī

* Tā kā ribavirīns vienmēr tiek nozīmēts kopā ar alfa interferonu un uzskaitītās zāļu blakusparādības ietver arī blakusparādību uzskaitījumu pēc zāļu nonākšanas pārdošanā, nevar noteikt blakusparādību precīzu biežumu, iepriekš uzskaitītais biežums ir novērots klīniskajos pētījumos, lietojot ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2 interferonu (pegilētu vai nepegilētu).

Hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos par > 4 g/dl novēroja 30 % ar ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu ārstētu pacientu un 37 % ar ribavirīnu un alfa-2b interferonu ārstētu pacientu. Hemoglobīna līmenis samazinājās zem 10 g/dl līdz 14 % pieaugušo pacientu un 7 % bērnu un pusaudžu ar ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu ārstētu pacientu.

Anēmija, neitropēnija un trombocitopēnija vairumā gadījumu bija vieglas pakāpes (1. vai 2. pakāpe pēc PVO klasifikācijas). Smagāku neitropēniju dažos gadījumos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu (3. pakāpe pēc PVO klasifikācijas 39 no 186 pacientiem [21 %]; 4. pakāpe pēc PVO klasifikācijas 13 no 186 pacientiem [7 %]); par 3. pakāpes leukopēniju pēc PVO klasifikācijas ziņots arī 7 % pacientu no šīs ārstēšanas grupas.

Klīniskos pētījumos dažiem ar ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu ārstētiem pacientiem novēroja urīnskābes un netiešā bilirubīna līmeņa palielināšanos hemolīzes dēļ, bet raksturlielumu vērtība atjaunojās sākotnējā līmenī četras nedēļas pēc terapijas pabeigšanas. Tikai dažiem pacientiem ar paaugstinātu urīnskābes līmeni, kam veica kombinētu ārstēšanu, attīstījās klīniskas podagras pazīmes. Nevienā gadījumā nebija nepieciešams pielāgot ārstēšanu vai pārtraukt piedalīšanos klīniskā pētījumā.

Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti:

Vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, kas saņēma ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu, pētījumos tika ziņots par citām nevēlamām blakusparādībām (par kurām nebija ziņots pacientiem ar vienu infekciju), kuru biežums bija > 5 %: mutes dobuma kandidoze (14 %), iegūta lipodistrofija (13 %), CD4 limfocītu daudzuma samazināšanās (8 %), ēstgribas samazināšanās (8 %), gamma glutamīltransferāzes līmeņa palielināšanās (9 %), muguras sāpes (5 %), amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (6 %), pienskābes līmeņa paaugstināšanās asinīs (5 %), citolītisks hepatīts (6 %), lipāzes līmeņa paaugstināšanās (6 %) un sāpes ekstremitātēs (6 %).

Mitohondriāla toksicitāte:

Ziņots par mitohondriālu toksicitāti un pienskābo acidozi HIV pozitīviem pacientiem, kas saņēma NRTI shēmu un ar to saistītu ribavirīnu vienlaikus esošas HCV infekcijas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Laboratoriski raksturlielumi vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem:

Lai gan hematoloģiska toksicitāte ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju biežāk radās vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, lielāko daļu varēja kontrolēt ar devas maiņu un reti bija nepieciešama priekšlaicīga ārstēšanas pārtraukšana (skatīt apakšpunktu 4.4). Par hematoloģiskām novirzēm biežāk tika ziņots pacientiem, kas saņēma ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b interferonu. 1. pētījumā (skatīt apakšpunktu 5.1) tika novērota absolūtā neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās zem 500 šūnām/mm³ 4 % (8/194) pacientu un - trombocītu skaita samazināšanās zem 50 000/mm³ 4 % (8/194) pacientu, kas

saņēma ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu. Tika ziņots par anēmiju (hemoglobīns < 9,4 g/dl) 12 % (23/194) pacientu, kas tika ārstēti ar ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu.

CD4 limfocītu skaita samazināšanās:

Ārstēšana ar ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu bija saistīta ar absolūtu CD4+ šūnu skaita samazināšanos pirmo 4 nedēļu laikā bez procentuāla CD4+ šūnu skaita samazināšanās. CD4+ šūnu skaita samazināšanās bija atgriezeniska pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas. Ribavirīnu lietojot kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu, netika novērota negatīva ietekme uz HIV virēmijas kontroli terapijas vai novērošanas laikā. Pieejams maz datu par drošību (N = 25) vienlaikus ar divām infekcijām inficētiem pacientiem ar CD4+ šūnu skaitu < 200/μl (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lūdzu izlasīt atbilstošu pretretrovīrusu zāļu aprakstu, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar HCV terapiju, lai pārzinātu un ārstētu toksisku ietekmi, kas raksturīga katram līdzeklim un iespējamai ribavirīna un alfa-2b peginterferona kombinētai toksiskai ietekmei.

Bērniem un pusaudžiem:

Kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu

Klīniskā pētījumā, kurā 107 bērni un pusaudži (no 3 līdz 17 gadu vecumam) tika ārstēti ar alfa-2b peginterferona un ribavirīna kombinēto terapiju, devas pielāgošana bija nepieciešama 25 % pacientu, visbiežāk anēmijas, neitropēnijas un novājēšanas dēļ. Kopumā blakusparādības bērniem un pusaudžiem bija līdzīgas pieaugušajiem novērotajām blakusparādībām, lai arī pastāv pediatriem pacientiem specifiska blakusparādība – augšanas nomākums. Līdz 48 nedēļas ilgā kombinētā terapijā ar pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu tika novērots augšanas nomākums, un tā atgriezeniskums nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.4). Terapijas laikā novājēšana un augšanas nomākums tika novērots ļoti bieži (ārstēšanas beigās vidējais mazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ķermeņa masas un auguma procentīlēm bija attiecīgi par 15 un 8 procentīlēm), un augšanas ātrums tika aizkavēts (70 % pacientu < 3. procentīli).

24 nedēļu ilgā pēcterapijas novērošanas perioda beigās vidējā ķermeņa masas un auguma procentīles samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, vēl aizvien bija attiecīgi par 3 un 7 procentīlēm, un 20 % bērnu aizvien bija nomākta augšana (augšanas ātrums < 3. procentīli). Pamatojoties uz šī pētījuma ilgāka laika novērošanas perioda starposma analīzes datiem, 22 % (16/74) bērnu auguma procentīle mazinājās par > 15 procentīlēm, un no tiem 3 (4 %) bērniem auguma procentīles samazinājums bija > 30 procentīles, neraugoties uz terapijas nelietošanu ilgāk nekā 1 gadu. Pēc ilgāka laika novērošanas pirmajā gadā sevišķi izteikts vidējās auguma procentīles samazinājums bija pirmspubertātes vecuma bērniem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Šajā pētījumā izplatītākās blakusparādības visiem pētījuma dalībniekiem bija drudzis (80 %), galvassāpes (62 %), neitropēnija (33 %), nespēks (30 %), anoreksija (29 %) un apsārtums injekcijas vietā (29 %). Tikai 1 pētījuma dalībnieks pārtrauca terapiju blakusparādības (trombocitopēnijas) dēļ. Vairums pētījumā ziņoto blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas. Par smagām blakusparādībām ziņots 7 % (8/107) visu pētījuma dalībnieku, un tās bija sāpes injekcijas vietā (1 %), sāpes ekstremitātē (1 %), galvassāpes (1 %), neitropēnija (1 %) un drudzis (4 %). Svarīgas terapijas izraisītas blakusparādības, kas radās šajā pacientu grupā, bija nervozitāte (8 %), agresija (3 %), dusmas (2 %), depresija/nomākts garastāvoklis (4 %) un hipotireoze (3 %), un 5 pētījuma dalībnieki saņēma levotiroksīnu hipotireozes/paaugstināta TSH līmeņa ārstēšanai.

Kombinētā terapija ar alfa-2b interferonu

Klīniskajos pētījumos ar 118 bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem, kas tika ārstēti ar alfa-2b interferona un ribavirīna kombināciju, nevēlamu blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 6 % pacientu. Kopumā nevēlamu blakusparādību profils pētījumos iesaistītajai ierobežotajai bērnu un pusaudžu populācijai bija tāds pats kā pieaugušajiem novērotais, lai gan attiecībā uz pediatriku kontingentu ir specifiski norādījumi par augšanas aizturi, kā auguma procentīles (vidējā procentīle samazinājās par 9 procentīlēm) un ķermeņa masas procentīles samazināšanās (vidējā procentīle samazinājās par 13 procentīlēm). 5 gadu novērošanas periodā pēc ārstēšanas bērnu vidējā auguma garuma procentīle bija 44., kas bija zem mediānas normas populācijā un mazāk nekā viņu vidējais sākotnējais auguma garums (48. procentīle). Divdesmit (21 %) no 97 bērniem auguma garuma

procentīle samazinājās par > 15 procentlēm, un 10 no šiem 20 bērniem auguma garuma procentīle samazinājās > 30 procentlēm, sākot no ārstēšanas sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas beigām (līdz 5 gadiem). Līdz 48 nedēļas ilgās kombinētās alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā tika novērota aizkavēta augšana, un tās atgriezeniskums nav zināms. Īpaši vidējās auguma procentīles samazināšanās no sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas perioda beigām izteikta bija pirmspubertātes vecuma bērniem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 % pret 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas nevēlamas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt apakšpunktu 4.4). Papildus tam, bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzī, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

Informācija par **5. tabulā** minētajām blakusparādībām iegūta divos daudzcentru klīniskos pētījumos, kuros bērni un pusaudži tika ārstēti ar ribavirīna un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona kombināciju. Klasificējot pēc organu sistēmām, nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc to biežuma, ko apzīmē šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakartotas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula Ļoti bieži, bieži un retāk ziņotās blakusparādības klīniskos pētījumos, kuros bērni un pusaudži ārstēti ar ribavirīna un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona kombināciju	
Orgānu sistēma	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un parazītozes	
Ļoti bieži:	Vīrusu infekcija, faringīts
Bieži:	Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, nazofaringīts, streptokoku izraisīts faringīts, vidusauss iekaisums, sinusīts, zobu abscess, gripa, mutes dobuma herpes infekcija, herpes simplex, urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Retāk:	Pneimoniya, askaridoze, enterobioze, herpes zoster, celulīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Bieži:	Nespecifisks jaunveidojums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Anēmija, neitropēnija
Bieži:	Trombocitopēnija, limfadenopātija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Hipotiroidisms
Bieži:	Hipertiroidisms, maskulinizācija
Metabolisma un barošanās traucējumi	
Ļoti bieži:	Anoreksija, pastiprināta ēstgriba, samazināta ēstgriba
Bieži:	Hipertrigliceridēmija, hiperurikēmija
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži:	Depresija, bezmiegs, emocionāla nelīdzsvarotība
Bieži:	Domas par pašnāvību, agresija, apjukums, emocionāla nestabilitāte, uzvedības traucējumi, uzbudinājums, mēnessirdzība, trauksme, garastāvokļa pārmaiņas, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija

Retāk:	Patoloģiska uzvedība, nomākts garastāvoklis, emocionāli traucējumi, bailes, murgi
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	Galvassāpes, reibonis
Bieži:	Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība, uzmanības traucējumi, slikts miegs
Retāk:	Neiralģija, letarģija, psihomatora hiperaktivitāte
Acu slimības	
Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Retāk:	Asinsizplūdums konjunktīvā, acs nieze, keratīts, redzes miglošanās, fotofobija
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži:	Reibonis
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži:	Tahikardija, sirdsklauves
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Bālums, pietvīkums
Retāk:	Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži:	Elpas trūkums, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna gļotādas kairinājums, rinoreja, šķavas, faringolaringeālas sāpes
Retāk:	Sēkšana, diskomforta sajūta degunā
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	Vēdersāpes, sāpes vēdera augšdaļā, vemšana, caureja, slikta dūša
Bieži:	Čūlas mutes dobumā, čūlains stomatīts, stomatīts, aftozs stomatīts, dispepsija, heiloze, glosīts, gastroezofageāls atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi, diskomforta sajūta vēderā, sāpes mutes dobumā
Retāk:	Gingivīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Retāk:	Hepatomegālija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži:	Alopēcija, izsitumi
Bieži:	Nieze, fotosensitivitātes reakcijas, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, hiperhidroze, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas pārmaiņas, sausa āda, apsārtums, hematoma
Retāk:	Pigmentācijas traucējumi, atopisks dermatīts, ādas lobīšanās
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži:	Locītavu sāpes, muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes
Bieži:	Sāpes ekstremitātē, muguras sāpes, muskuļu raustīšanās

Nieru un urīnceļu traucējumi	
Bieži:	Enurēze, urinācijas traucējumi, urīna nesaturēšana, proteinūrija
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	
Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālā cikla traucējumi, vagināli traucējumi, <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Retāk:	<u>Sievietēm</u> : dismenoreja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži:	Iekaisums injekcijas vietā, reakcijas injekcijas vietā, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, noguruma sajūta, drebuļi, drudzis, gripai līdzīga slimība, astēnija, vārgums, aizkaitināmība
Bieži:	Sāpes krūtīs, tūska, sāpes, nieze injekcijas vietā, izsitumi injekcijas vietā, sausums injekcijas vietā, sašņanas sajūta
Retāk:	Diskomforta sajūta krūtīs, sejas sāpes, sacietējums injekcijas vietā
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Augšanas aizture (vecumam neatbilstoši mazs augums un/vai ķermeņa masa)
Bieži:	Paaugstināts tireoīdstimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs, paaugstināts tiroglobulīna līmenis
Retāk:	Pozitīvs rezultāts antitiroīdo antivielu testā
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	
Bieži:	Ādas brūces
Retāk:	Kontūzija

Vairums laboratorisko rādītāju pārmaiņu ribavirīna/alfa-2b peginterferona klīniskajā pētījumā bija vieglas vai mērenas. Hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, leikocītu, trombocītu, neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā var būt nepieciešama devas mazināšana vai pastāvīga terapijas pārtraukšana (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai arī dažiem pacientiem, kuri klīniskā pētījuma laikā tika ārstēti ar ribavirīna un alfa-2b peginterferona kombināciju, tika novērotas laboratorisko rādītāju pārmaiņas, tās atgriezās sākotnējā līmenī dažu nedēļu laikā pēc terapijas beigām.

4.9 Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos, lietojot ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu, ziņots par pārdozēšanas gadījumu maksimāli ar 10 g kopējo ribavirīna devu (50 x 200 mg) un 39 MSV alfa-2b interferona (13 injekcijas zemādā pa 3 MSV katra), ko vienā dienā pacients lietojis pašnāvības nolūkā. Pacientu divas dienas novēroja intensīvās terapijas palātā. Šai laikā nenovēroja pārdozēšanas izraisītas nevēlamas blakusparādības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi, nukleozīdi un nukleotīdi (izņemot reversās transkriptāzes inhibitorus), ATĶ kods: J05AB04.

Ribavirīns ir sintētisks nukleozīdu analogs, kam *in vitro* pierādīta iedarbība pret dažiem RNS un DNS vīrusiem. Mehānisms, ar kādu ribavirīns kombinācijā ar alfa-2b interferonu darbojas pret HCV, nav

zināms. Ribavirīna perorālu zāļu formu lietošana monoterapijas veidā hroniska C hepatīta ārstēšanai pētīta vairākos klīniskos pētījumos. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka ribavirīna monoterapija nav efektīvs līdzeklis hepatīta vīrusa (HCV-RNS) izvadīšanai vai aknu histoloģijas uzlabošanai pēc 6 līdz 12 ārstēšanas mēnešiem un 6 novērošanas mēnešiem.

Ar ribavirīnu veiktie klīniskie pētījumi pieaugušajiem

Ribavirīna lietošana kombinācijā ar alfa-2b interferonu tika pētīta daudzos klīniskos pētījumos. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 30 SV/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei un nebija citu hroniska hepatīta iemeslu, un pacientiem bija patoloģiski izmainīts ALAT līmenis serumā.

Iepriekš neārstēti pacienti

Trīs pētījumos vērtēja interferona lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem, divos pētījumos lietoja ribavirīnu un alfa-2b interferonu (C95-132 un I95-143) un vienā - ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu (C/I98-580). Visos gadījumos ārstēšanu turpināja vienu gadu un novērošanas periods bija seši mēneši. Alfa-2b interferonam pievienojot ribavirīnu, noturīgā atbildreakcija novērošanas perioda beigās ievērojami uzlabojās (41 % pret 16 %, $p < 0,001$).

C95-132 un I95-143 klīniskos pētījumos pierādīts, ka kombinēta ārstēšana ar ribavirīnu un alfa-2b interferonu ir daudz efektīvāka nekā alfa-2b interferona monoterapija (noturīgā atbildreakcija ir divreiz izteiktāka). Kombinēta ārstēšana mazina arī recidīvu rašanās biežumu.

C/I98-580 klīniskā pētījuma 1 530 iepriekš neārstētus pacientus vienu gadu ārstēja pēc vienas no tālāk minētām shēmām:

- ribavirīns (800 mg/dienā) + alfa-2b peginterferons (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā), (n = 511).
- ribavirīns (1 000/1 200 mg/dienā) + alfa-2b peginterferons (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā) vienu mēnesi, pēc tam 0,5 mikrogrami/kg/nedēļā 11 mēnešus), (n = 514).
- ribavirīns (1 000/1 200 mg/dienā) + alfa-2b interferons (3 MSV trīsreiz nedēļā), (n = 505).

Šajā pētījumā ribavirīna un alfa-2b peginterferona (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā) kombinācija bija ievērojami efektīvāka nekā ribavirīna un alfa-2b interferona kombinācija, īpaši ar 1. genotipa vīrusiem inficētiem pacientiem. Noturīgo atbildreakciju vērtēja, ņemot vērā atbildreakcijas pakāpi sešus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiskie faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Tomēr šai pētījumā pierādīja, ka atbildreakcijas pakāpe atkarīga arī no kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu lietotās ribavirīna devas. Pacientiem, kas saņēma ribavirīnu > 10,6 mg/kg (800 mg tipiskam pacientam ar ķermeņa masu 75 kg), neatkarīgi no genotipa vai vīrusu slodzes atbildreakcijas pakāpe bija ievērojami augstāka nekā pacientiem, kas saņēma ribavirīnu ≤ 10,6 mg/kg (**6. tabula**), turklāt atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas saņēma ribavirīnu > 13,2 mg/kg, bija vēl augstāka.

6. tabula Noturīgas atbildreakcijas pakāpe, lietojot ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu (atkarā no ribavirīna devas [mg/kg], vīrusu genotipa un vīrusu slodzes)				
HCV genotips	Ribavirīna deva (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Visi genotipi	Visi	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
1. genotips	Visi	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
1. genotips ≤ 600 000 SV/ml	Visi	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %

1. genotips > 600 000 SV/ml	Visi	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
2./3. genotips	Visi	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R ribavirīns (800 mg) + alfa-2b peginterferons (1,5 mikrogrami/kg)

P0,5/R ribavirīns (1 000/1 200 mg) + alfa-2b peginterferons (1,5 līdz 0,5 mikrogrami/kg)

I/R ribavirīns (1 000/1 200 mg) + alfa-2b interferons (3 MSV)

Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti

Veikti divi pētījumi ar pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV un HCV. Atbildes reakcija pret ārstēšanu abos pētījumos norādīta **7. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā bija iesaistīti 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu un vienlaikus inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu ribavirīnu (800 mg dienā) un alfa-2b peginterferonu (1,5 µg/kg nedēļā) vai ribavirīnu (800 mg dienā) un alfa-2b interferonu (3 MSV TRN) 48 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā bija iesaistīti 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu un vienlaikus inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu ribavirīnu (800 - 1 200 mg dienā atkarībā no ķermeņa masas) un alfa-2b peginterferonu (100 vai 150 µg nedēļā atkarībā no ķermeņa masas) vai ribavirīnu (800-1 200 mg dienā atkarībā no ķermeņa masas) un alfa-2b interferonu (3 MSV TRN). Ārstēšanas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu, izņemot pacientus, kas bija inficēti ar 2. vai 3. genotipu un vīrusu slodzi < 800 000 SV/ml (Amplicor), kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu.

7. tabula Ilgstoša viroloģiskā atbildes reakcija atbilstoši genotipam pēc ribavirīna lietošanas kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	1. pētījums ¹			2. pētījums ²		
	Ribavirīns (800 mg/dienā) + alfa-2b peginterferons (1,5 µg/kg/ nedēļā)	Ribavirīns (800 mg/dienā) + alfa-2b interferons (3 MSV TRN)	p lielums ^a	Ribavirīns (800-1 200 mg / dienā) ^d + alfa-2b peginterferons (100 vai 150 µg/ nedēļā)	Ribavirīns (800-1 200 mg/ dienā) ^d + alfa-2b interferons (3 MSV TRN)	p lielums ^b
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1., 4. genotips	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2., 3. genotips	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljons starptautiskās vienības; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p lielums balstās uz Cochran-Mantel Haenszel Chi square testu.

b: p lielums balstās uz chi-square testu.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg, kas saņēma 100 µg alfa-2b peginterferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg, kas saņēma 150 µg alfa-2b peginterferona nedēļā.

d: ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1 000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60-75 kg un 1 200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

Histoloģiska atbildes reakcija.

Aknu biopsija 1. pētījumā tika ņemta pirms un pēc ārstēšanas 210 no 412 pacientiem (51 %). Gan *Metavir* punkti, gan *Ishak* pakāpe samazinājās pacientiem, kas tika ārstēti ar ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu. Šī samazināšanās bija nozīmīga pacientiem ar atbildes reakciju (-0,3 *Metavir* un -1,2 *Ishak*) un stabila (-0,1 *Metavir* un -0,2 *Ishak*) pacientiem bez atbildes reakcijas. Attiecībā uz

aktivitāti apmēram 1/3 pacientu ar ilgstošu atbildes reakciju bija uzlabošanās un nevienam nebija pasliktināšanās. Šajā pētījumā nenovēroja uzlabošanos, vērtējot fibrozi. Pacientiem, kas bija inficēti ar HCV 3. genotipu, būtiski uzlabojās stāvoklis steatozes gadījumā.

Pacientu, kam bijis recidīvs, atkārtota ārstēšana ar ribavirīnu un alfa-2b interferona kombinētu terapiju

Divos pētījumos vērtēja ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas ārstēšanas nozīmi pacientiem ar slimības recidīvu (C95-144 un I95-145): 345 hroniska hepatīta pacientus, kam pēc iepriekšējas ārstēšanas ar interferonu bija attīstījies slimības recidīvs, ārstēja sešus mēnešus ar sekojošu sešu mēnešu novērošanas periodu. Kombinēta ārstēšana ar ribavirīnu un alfa-2b interferonu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildes reakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka nekā lietojot tikai alfa-2b interferonu (49 % pret 5 %, $p < 0,0001$). Šis labvēlīgais rezultāts saglabājās neatkarīgi no parastiem atbildes reakciju ietekmējošiem faktoriem pret alfa-2b interferonu, piemēram, vīrusu daudzuma, HCV genotipa un procesa histoloģiskās stadijas.

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati – pieaugušie

Divos lielos ilgstošos novērošanas pētījumos tika iesaistīti 1 071 pacients un 567 pacienti pēc ārstēšanas iepriekšējos pētījumos attiecīgi ar nepegilētu alfa-2b interferonu (kombinācijā ar ribavirīnu vai bez tā) un pegilētu alfa-2b interferonu (kombinācijā ar ribavirīnu vai bez tā). Pētījumu mērķis bija novērtēt ilgstošas viroloģiskas atbildreakcijas (IVA) ilgumu un ilgstošas vīrusu negatīvātes ietekmi uz klīniskiem iznākumiem. Vismaz 5 gadus ilga novērošana pēc ārstēšanas tika veikta attiecīgi 462 un 327 pacientiem. Pētījumos recidīvu novēroja attiecīgi divpadsmit no 492 pacientiem ar ilgstošu atbildreakciju un tikai 3 no 366 pacientiem ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplāna-Meijera aprēķins ilgstošai atbildreakcijai 5 gadu laikā ir 97 % (95 % TI: 95-99 %) pacientiem, kas saņem nepegilētu alfa-2b interferonu (kombinācijā ar ribavirīnu vai bez tā), un 99 % (95 % TI: 98-100 %) pacientiem, kas saņem pegilētu alfa-2b interferonu (kombinācijā ar ribavirīnu vai bez tā). Ilgstoša virusoloģiskā atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar alfa-2b interferonu (pegilētu vai nepegilētu, ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

Ribavirīna klīniskie pētījumi bērniem un pusaudžiem:

Ribavirīns kombinācijā ar alfa-2b interferonu

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un noteicamu HCV-RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 15 mg/kg ribavirīna dienā plus 3 MSV/m² alfa-2b interferona 3 reizes nedēļā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % baltās rases, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Divos daudzcentru klīniskos pētījumos noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas pakāpe bērniem un pusaudžiem līdzinājās šādas atbildreakcijas pakāpei pieaugušajiem. Tā kā šajos divos daudzcentru klīniskajos pētījumos netika iegūta informācija par bērniem, kuriem slimība smagi progresē, un par nevēlamo blakusparādību iespēju, ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētās terapijas ieguvums/risks šajā pacientu grupā ir rūpīgi jāapsver (skatīt apakšpunktus 4.1, 4.4 un 4.8). Pētījumu rezultāti ir apkopoti **8. tabulā**.

8. tabula	Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni un pusaudži	
	15 mg/kg ribavirīna dienā + 3 MSV/m² alfa-2b interferona 3 reizes nedēļā	
Kopēja atbildreakcija ^a (n = 118)	54 (46 %)*	
1. genotips (n = 92)	33 (36 %)*	
2./3./4. genotips (n = 26)	21 (81 %)*	

* Pacientu skaits (%)

a. To raksturo HCV-RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

Ilgtermiņa efektivitātes dati: bērni un pusaudži

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 97 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas divos iepriekš minētajos daudzcentru pētījumos. Septiņdesmit procentu (68/97) visu iekļauto personu pabeidza šo pētījumu, 75 % (42/56) bija noturīga atbildes reakcija. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt ilgstošās virusoloģiskās atbildreakcijas (IVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negativitātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 48 nedēļu ārstēšanas ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu bija noturīga atbildreakcija. Visiem, izņemot vienu bērnu vecuma pacientu, ilgtermiņa novērošanas laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar interferonu alfa-2b plus ribavirīnu saglabājās noturīga virusoloģiskā atbildreakcija. *Kaplan-Meier* noturīgas pastāvīgas atbildreakcijas novērtējums bērnu vecuma pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu, 5 gadu laikā ir 98 % [95 % TI: 95 %, 100 %]. Vēl 98 % (51/52) ar normālu ALAT līmeni 24. novērošanas nedēļā saglabāja normālu ALAT līmeni pēdējā vizītē.

IVR pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu interferonu alfa-2b un ribavirīnu izraisa ilgstošu vīrusa klīrensu un tādējādi – aknu infekcijas izžušanu un klīnisku hroniska HCV “izārstēšanu”. Tomēr tas nenovērš aknu bojājumu rašanos pacientiem ar cirozi (arī aknu karcinomu).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienreizējas devas iekšķīgas lietošanas ribavirīns uzsūcas ātri (vidēji $T_{max} = 1,5$ stundas). Pēc tam vērojama ātra izplatīšanās organismā un ilgstošas eliminācijas fāze (vienreizējas devas uzsūkšanās, izplatīšanās un eliminācijas pusperiods ir attiecīgi 0,05, 3,73 un 79 stundas). Uzsūcas preparāta lielākā daļa un tikai 10 % no radioloģiski iezīmētās devas izdalās ar izkārnījumiem. Tomēr absolūta bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 45 % - 65 %, ko nosaka pirmā loka metabolisms. Lietojot ribavirīna vienreizējas devas 200 - 1 200 mg, pastāv lineāra sakarība starp devu un AUC_{0-t} . Sadales tilpums ir aptuveni 5 000 l. Ribavirīns nesaistās ar plazmas olbaltumiem.

Ribavirīnam ir izteikta farmakokinētikas mainība cilvēka organismā, kā arī atšķirības starp dažādiem indivīdiem pēc vienreizējas iekšķīgas devas lietošanas (katram pacientam individuālā mainība ir aptuveni 30 % gan AUC , gan C_{max} vērtībām), ko, iespējams, nosaka plašais pirmā loka metabolisms un pārsadale asinīs un citos audos.

Ribavirīna transports ārpus plazmas vislabāk izpētīts eritrocītos, un konstatēts, ka tas notiek galvenokārt ar es tipa ekvilibrejošo nukleozīdu transportētāju starpniecību. Šā transportētāja tips atrasts praktiski uz visu šūnu virsmām, kas varētu būt par iemeslu ribavirīna lielajam sadales tilpumam. Attiecība starp ribavirīna koncentrāciju asinīs un plazmā ir aptuveni 60 : 1. Tas skaidrojams ar ribavirīna nukleotīdu sekvestrāciju eritrocītos.

Ribavirīnam ir divi metabolisma ceļi: 1) atgriezeniskās fosforilēšanas ceļš; 2) sadalīšanās ceļš, kas ietver dehidrobozīlēšanu un amīdu hidrolīzi, rodoties triazola ogļskābes metabolītam. Gan ribavirīns, gan tā triazola karboksiamīds un triazola ogļskābes metabolīti arī izdalās caur nierēm.

Lietojot atkārtoti, ribavirīns uzkrājas plazmā sešas reizes vairāk, salīdzinot ar vienreizējas devas AUC_{12h} . Lietojot perorāli 600 mg divreiz dienā, līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc aptuveni cetrām nedēļām ar vidējo līdzsvara koncentrāciju plazmā aptuveni 2 200 ng/ml. Terapijas pārtraukšanas brīdī preparāta pusperiods bija aptuveni 298 stundas, kas, iespējams, atspoguļo lēno elimināciju no ārpus plazmas struktūrām.

Izdalīšanās ar sēklas šķidrumu: pētīta ribavirīna izdalīšanās ar sēklas šķidrumu. Ribavirīna koncentrācija sēklas šķidrumā ir aptuveni divreiz lielāka nekā serumā. Tomēr ribavirīna sistēmiskā iedarbība uz sievietes organismu pēc dzimumakta ar pacientu, kas tiek ārstēts ar šīm zālēm, ir aprēķināta un aizvien ir ļoti ierobežota, salīdzinot ar ribavirīna terapeitisko koncentrāciju plazmā. Uztura ietekme: Ribavirīna vienreizējas perorālas devas bioloģiskā pieejamība palielinājās, lietojot vienlaikus ar treknu ēdienu (AUC_{0-t} un C_{max} palielinājās par 70 %). Bioloģiskās pieejamības

palielināšanās šai pētījumā, iespējams, saistīta ar aizkavētu ribavirīna transportu vai mainītu pH. Šo vienreizējas devas klīniskā pētījuma rezultātu klīniskā nozīmība nav zināma. Pivotālā klīniskās efektivitātes pētījumā pacientiem ribavirīnu ieteica lietot vienlaikus ar uzturu, lai sasniegtu maksimālo ribavirīna koncentrāciju plazmā.

Nieru darbība: Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ribavirīna vienreizējas devas farmakokinētika bija izmainīta (palielināts AUC_{0-t} un C_{max}), salīdzinot ar kontrolgrupu (kreatinīna klīrenss > 90 ml/min). Acīmredzot tas saistīts ar samazināto šķietamo klīrensu šiem pacientiem. Veicot hemodialīzi, ribavirīna koncentrācija būtiski nemainās.

Aknu darbība: Ribavirīna vienreizējas devas farmakokinētika pacientiem ar viegli, vidēji izteiktiem vai izteiktiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir līdzīga kā veseliem kontrolgrupas pacientiem.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci): Specifiski farmakokinētikas pētījumi gados vecākiem cilvēkiem nav veikti. Tomēr populācijā veiktos farmakokinētikas pētījumos pacienta vecums nebija galvenais ribavirīna farmakokinētiku ietekmējošais faktors; noteicošais faktors ir nieru darbība.

Populācijas farmakokinētikas analīze veikta, izmantojot pēc nejaušības principa savāktus datus par preparāta koncentrāciju serumā no četriem kontrolētiem klīniskiem pētījumiem. Izstrādātais klīrensa modelis rāda, ka galvenie ietekmējošie faktori ir ķermeņa masa, dzimums, vecums un kreatinīna līmenis serumā. Vīriešiem klīrenss bija par aptuveni 20 % augstāks nekā sievietēm. Klīrenss palielinājās kā ķermeņa masas funkcija, un mazinājās pacientiem pēc 40 gadu vecuma. Šo faktoru ietekmei uz ribavirīna klīrensu ir ierobežota klīniska nozīme, jo šai modelī netika ņemta vērā būtiska reziduālā mainība.

Bērni un pusaudži:

Ribavirīns kombinācijā ar alfa-2b interferonu

Ribavirīna un alfa-2b interferona atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **9. tabulā**. Ribavirīna un alfa-2b interferona (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

9. tabula Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi alfa-2b interferonam un ribavirīnam, lietojot tos bērniem vai pusaudžiem ar hronisku C hepatītu		
Raksturlielums	Ribavirīns 15 mg/kg/dienā 2 dalītās devās (n = 17)	Alfa-2b interferons 3 MSV/m ² 3 reizes nedēļā (n = 54)
T_{max} (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/hr/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

*ribavirīna AUC_{12} (ng.h/ml); alfa-2b interferona AUC_{0-24} (SV.h/ml)

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ribavirīns: Ribavirīns ir embriotoksisks un/vai teratogēns visām dzīvnieku sugām, ar kurām veikti pētījumi, lietojot par cilvēkam ieteikto devu mazākas devas. Novēroja galvaskausa, aukslēju, acu, žokļu, ekstremitāšu, skeleta un kuņģa un zarnu trakta anomālijas. Teratogēnās iedarbības sastopamība un izteiktības pakāpe palielinājās, palielinot devu. Augļu un pēcnācēju izdzīvošanas rādītāji bija pazemināti.

Juvenīlas toksicitātes pētījumā ar žurkām, lietojot 10, 25 un 50 mg/kg ribavirīna mazuļiem no 7. līdz 63. dienai pēc dzimšanas, novēroja no devas atkarīgu augšanas samazināšanos kopumā, kas vēlāk izpaudās kā nedaudz samazināta ķermeņa masa, garums no galvas virsmas līdz sēžas kaulam un kaulu

garums. Atveseļošanās perioda beigās tibiālā un femorālā kaula garuma pārmaiņas bija minimālas, lai gan kopumā statistiski nozīmīgas, tēviņiem lietojot visas devas, salīdzinot ar kontrolgrupu, un mātītēm, lietojot divas lielākās devas, salīdzinot ar kontrolgrupu. Histopatoloģiska ietekme uz kauliem netika novērota. Ribavirīna ietekme uz neiroloģisko un uzvedības vai reproduktīvo attīstību netika novērota. Koncentrācija plazmā, ko sasniedza žurku mazulim, bija mazāka par koncentrāciju plazmā, kas radās cilvēkam, lietojot terapeitiskas devas.

Eritrocīti ir galvenās ribavirīna toksicitātes mērķšūnas pētījumos ar dzīvniekiem. Anēmija parādās neilgi pēc terapijas sākšanas un ātri pazūd pēc tās pārtraukšanas.

Lai noteiktu ribavirīna izraisītas sēklinieku un spermas pārmaiņas, tika veikti 3 un 6 mēnešus ilgi pētījumi, kuru laikā patoloģiskas pārmaiņas spermā attīstījās, lietojot ribavirīnu 15 mg/kg un lielākā devā. Šīs devas dzīvniekiem izraisa vājāku sistēmisku iedarbību nekā terapeitiskās devas cilvēkam. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas toksiskā ietekme uz sēkliniekiem pilnībā izzuda pēc viena vai diviem spermatoģenēzes cikliem (skatīt apakšpunktu 4.6).

Genotoksicitātes pētījumos pierādīts, ka ribavirīnam piemīt neliela genotoksiska ietekme. Ribavirīns bija aktīvs *Balb/3T3* transformācijas testā *in vitro*. Genotoksiskā iedarbība novērota limfomas testos pelēm, kā arī kodoliņu testos pelēm, lietojot ribavirīnu 20 - 200 mg/kg. Dominantās letalitātes pētījums žurkām bija negatīvs. Tas liecina, ka mutācijas, kas attīstās žurkām, netiek pārmantotas ar vīrišķām gametām.

Parastie kancerogenitātes pētījumi ar grauzējiem lietojot zemas pieļaujamās devas salīdzinājumā ar cilvēka devām pie terapeitiskiem nosacījumiem (0,1 faktors žurkām un 1 pelēm) neatklāja ribavirīna tumorogenitāti. Papildus 26 nedēļu kancerogenitātes pētījumos ar heterozigotiem p53(+/-) pelu tipiem, ribavirīns neizraisīja audzējus pie maksimāli pieļaujamās devas 300 mg/kg (plazmas ekspozīcijas faktors bija apmēram 2,5 salīdzinājumā ar cilvēka ekspozīciju). Šie pētījumi liecina, ka ribavirīna kancerogenitātes potenciāls cilvēkam ir praktiski neiespējams.

Ribavirīns kombinācijā ar interferonu: Lietojot kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu, ribavirīns neizraisīja reakcijas, kas nebūtu novērotas, lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi. Nozīmīgākā ārstēšanas izraisītā reakcija bija pārejoša viegla vai mēreni izteikta anēmija, kuras smaguma pakāpe bija lielāka nekā lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Apvalkotās tabletes saturs:

Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K 25
Krošpovidons
Koloīdālais silīcija dioksīds
Magnija stearāts
Apvalks:
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Ribavirin BioPartners apvalkotās tabletes iepakotas polivinilhlorīda (PVH)/polivinilidēnhlorīda (PVDH) un alumīnija folijas blisteros.

Iepakojumā ir 84, 112, 140 un 168 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Vācija

8. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 6. aprīlis

10. TEKSTA PEDEJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Vācija

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2).

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kā tas aprakstīts 2009. gada 27. aprīļa 5. versijā, kas uzrādīta Reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī.

Riskvadības plāns

Nav piemērojams. Reģistrācijas pieteikums ir pamatots ar atsauces zālēm, kurām attiecībā uz drošību nav identificēta papildus riska samazināšanas aktivitāšu nepieciešamība.

PADZ

PADZ iesniegšanas grafiks jāpieskaņo atsauces zāļu PADZ iesniegšanas grafikam.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Medicinal product no longer authorised

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

Medicinal product no longer authorised

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ribavirin BioPartners 200 mg apvalkotās tabletes

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra Ribavirin BioPartners tablete satur 200 mg ribavirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

84 apvalkotās tabletes
112 apvalkotās tabletes
140 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ribavirin BioPartners

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blistera folija

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ribavirin BioPartners 200 mg

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Biopartners GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Medicinal product no longer authorised

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Ribavirin BioPartners 200 mg apvalkotās tabletes

Ribavirinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ribavirin BioPartners un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Ribavirin BioPartners lietošanas
3. Kā lietot Ribavirin BioPartners
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ribavirin BioPartners
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR RIBAVIRIN BIOPARTNERS UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Ribavirin BioPartners satur aktīvo vielu ribavirīnu. Ribavirin BioPartners apstādina daudzu veidu vīrusu, tai skaitā C hepatīta vīrusa, vairošanos. Ribavirin BioPartners nedrīkst lietot, ja vienlaikus netiek lietots alfa-2b interferons, t.i., Ribavirin BioPartners nedrīkst lietot vienu pašu.

Iepriekš neārstēti pacienti

Ribavirin BioPartners un alfa-2b interferona kombināciju izmanto, lai ārstētu pacientus no 3 gadu vecuma, kam ir hroniska C hepatīta (HCV) infekcija, izņemot pacientus ar 1. genotipu. Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 47 kg, ir pieejama zāļu forma šķīduma veidā.

Iepriekš ārstēti pieaugušie

Ribavirin BioPartners un alfa-2b interferona kombināciju lieto, lai ārstētu pieaugušos ar hronisku C hepatītu, kuri reaģējuši uz iepriekšēju ārstēšanu ar alfa interferonu vienu pašu, bet kuriem pēc tam bijis slimības recidīvs.

Nav informācijas par ribavirīna drošību vai efektivitāti kombinācijā ar citu formu interferonu (t.i., interferonu, kas nav alfa-2b interferons).

2. PIRMS RIBAVIRIN BIOPARTNERS LIETOŠANAS

Ribavirin BioPartners lietošana nav ieteicama pacientiem līdz 3 gadu vecumam.

Nelietojiet Ribavirin BioPartners šādos gadījumos

Ja kāds no sekojošiem apgalvojumiem attiecas uz Jums vai Jūsu aprūpē esošo bērnu, **nelietojiet** Ribavirin BioPartners un **pastāstiet savam ārstam**:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret ribavirīnu vai kādu citu Ribavirin BioPartners sastāvdaļu (skatīt apakšpunktu 6 „Sīkāka informācija”).
- ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību (skatīt apakšpunktu „Grūtniecība un zīdīšanas periods”).
- ja Jums ir smaga slimība, kas Jūs ļoti novājina, tai skaitā smaga nieru slimība.
- ja Jūs zīdāt bērnu.

- ja Jums kādreiz ir bijuši smagi sirdsdarbības traucējumi vai pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijuši jebkādi sirdsdarbības traucējumi.
- ja Jums ir bijuši smagi aknu darbības traucējumi, izņemot C hepatītu.
- ja Jums ir jebkāda asins slimība, piemēram, anēmija (mazs eritrocītu skaits), talasēmija vai sirpjveida šūnu anēmija.
- ja Jums ir bijusi autoimūna slimība vai šobrīd ir autoimūns hepatīts, vai ja lietojat zāles, kas nomāc imūnsistēmu (tā pasargā Jūs no infekcijām un dažām slimībām.).

Bērniem un pusaudžiem nedrīkst lietot Ribavirin BioPartners un alfa interferona kombinēto terapiju, ja pašlaik vai anamnēzē ir bijuši smagi nervu sistēmas vai psihiski traucējumi, piemēram, depresija, domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājums.

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja kādreiz esat slimojis ar jebkādu citu nopietnu slimību.

Atgādinājums: Lūdzu, pirms sākt kombinēto terapiju ar Ribavirin BioPartners, izlasiet alfa-2b interferona lietošanas instrukcijas apakšpunktu “Nelietojiet Ribavirin BioPartners šādos gadījumos”.

Īpaša piesardzība, lietojot Ribavirin BioPartners, nepieciešama šādos gadījumos
Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja, lietojot šīs zāles, Jums rodas smagas alergiskas reakcijas simptomi (piemēram, apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene).

Bērni un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 47 kg
 Ribavirin BioPartners tablešu lietošana nav ieteicama.

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns:

- esat pieaugušais, kam ir vai ir bijuši smagi **nervu sistēmas vai psihiski traucējumi**, apjukums, bezsamaņa vai **domas par pašnāvību** vai **pašnāvības mēģinājums**, vai **anamnēzē ir apreibinošu vielu lietošana** (piem., alkohols vai zāles).
- ja Jums kādreiz ir bijusi **depresija** vai ja Jums ribavirīna terapijas laikā parādās depresijas simptomi (piem., skumju sajūta, nomāktība u.c.);
- esat sieviete **reproduktīvā vecumā** (skatīt apakšpunktu „Grūtniecība un zīdīšanas periods”);
- esat **vīrietis** un Jūsu partnere ir reproduktīvā vecumā (skatīt apakšpunktu „Grūtniecība un zīdīšanas periods”);
- ja Jums kādreiz ir bijusi nopietna **sirds** slimība vai slimojat ar sirds slimību;
- ja esat vecāks par **65 gadiem** vai ja Jums ir **nieru** darbības traucējumi;
- ja Jūs slimojat vai kādreiz esat slimojis ar jebkādu **nopietnu slimību**;
- ja Jums ir **vairogdziedzera** darbības traucējumi.

Ribavirīna un alfa interferona kombinētās terapijas laikā ziņots par **zobu un smaganu bojājumiem**, kuri var novest pie zobu izkrišanas. Turklāt, ilgstoši lietojot ribavirīna un alfa interferona kombinēto terapiju, ziņots par **sausuma sajūtu** mutē, kas var izraisīt zobu un mutes gļotādas bojājumus. Jums ir rūpīgi jātīra zobi divreiz dienā un regulāri jāapmeklē zobārsts. Pie tam dažiem pacientiem var būt **vemšana**. Ja Jums ir šāda reakcija, tad pārliedzieties, ka esat kārtīgi pēc tam izskalojis muti.

Ribavirin BioPartners un alfa interferona kombinētās terapijas laikā pacientiem var rasties **acu bojājumi** vai, retos gadījumos, redzes zudums. Ja Jūs lietojat ribavirīnu kombinācijā ar alfa interferonu, Jums sākumā jāpārbauda acis. Jebkuram pacientam, kas sūdzas par redzes pavājināšanos vai zudumu, jāveic tūlītēja un pilnīga acu pārbaude. Pacientiem, kuriem jau ir redzes traucējumi (piemēram, diabētiska vai hipertensīva retinopātija), kombinētās terapijas ar ribavirīnu un alfa interferonu laikā periodiski jāpārbauda acis. Pacientiem, kam rodas jauni acu bojājumi vai pastiprinās esošie, kombinētā terapija ar ribavirīnu un alfa interferonu jāpārtrauc.

Atgādinājums: Lūdzu, pirms sākt kombinēto terapiju, izlasiet apakšpunktu “Īpaša piesardzība nepieciešama šādos gadījumos” alfa-2b interferona lietošanas instrukcijā.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns:

- lieto vai pēdējā laikā ir lietojis citas zāles, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes;
- ir saņēmis kombinācijā ar ribavirīnu un pegilētiem alfa interferoniem azatiopriņu un tapēc var būt pakļauts lielākam smagu asins traucējumu attīstības riskam.
- esat inficēts gan ar **cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV pozitīvs)**, gan **C hepatīta vīrusu (HCV)** un tiek ārstēts ar zālēm pret HIV – [nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (**NRTI**) un/vai augsti aktīvo antiretrovirālo terapiju (**HAART**)]:
 - Ribavirin BioPartners lietošana kombinācijā ar alfa interferonu un zālēm pret HIV var palielināt laktacidozes, aknu mazspējas un asins sastāva pārmaiņu (skābekli pārnesošo eritrocītu, infekciju apkarozošo leikocītu un asinsreces šūnu trombocītu skaita mazināšanās) risku.
 - ar **zidovudīnu** vai **stavudīnu**, nav zināms, vai Ribavirin BioPartners mainīs šo zāļu iedarbību. Tādēļ Jūsu asinis tiks regulāri pārbaudītas, lai pārliecinātos, ka HIV infekcijas gaita nepasliktinās. Ja tā pasliktināsies, ārsts izlems, vai ārstēšana ar Ribavirin BioPartners ir jāmaina vai nav. Turklāt pacientiem, kas saņem **zidovudīnu** kopā ar **ribavirīna** un **alfa interferonu** kombināciju, var palielināties risks anēmijas attīstībai (samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits). Tādēļ zidovudīna lietošana vienlaikus ar ribavirīna un alfa interferona kombināciju nav ieteicama.
 - laktacidozes (pienskābes uzkrāšanās organismā) un pankreatīta riska dēļ **ribavirīna** lietošana vienlaikus ar **didanozīnu** nav ieteicama, bet no **ribavirīna un stavudīna** lietošanas vienlaikus ir jāizvairās.
 - vienlaikus inficētiem pacientiem, kam ir progresējoša aknu slimība un kas vienlaikus lieto HAART, var būt aknu darbības pasliktināšanās riska pieaugums. Šai pacientu apakšgrupā viena paša alfa interferona vai arī ribavirīna kombinētās terapijas pievienošana ārstēšanai risku var palielināt.

Atgādinājums: Lūdzu, pirms sākt kombinēto terapiju, izlasiet alfa-2b interferona lietošanas instrukcijas apakšpunktu „Citu zāļu lietošana”.

Ribavirin BioPartners lietošana kopā ar uzturu

Ribavirin BioPartners jālieto kopā ar uzturu.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Jūs nedrīkstat lietot Ribavirin BioPartners, ja Jums iestājusies **grūtniecība**. Ribavirin BioPartners var būt ļoti kaitīgs Jūsu nedzimušam bērnam (embrijam).

Ja pastāv jebkāda grūtniecības iestāšanās iespēja, abu dzimumu pacientiem dzimumdzīvē jāievēro **īpaša piesardzība**:

- ja esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā:
pirms terapijas sākšanas, katru mēnesi terapijas laikā un 4 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas Jums nedrīkst būt pozitīvs grūtniecības testa rezultāts. Pārrunājiet to ar savu ārstu.
- ja esat **vīrietis**:
dzimumattiecību laikā ar grūtnieci Jums noteikti **jālieto prezervatīvs**. Tas mazinās iespēju, ka ribavirīns var palikt sievietes ķermenī.
Ja Jūsu partnere pašreiz nav grūtniece, bet viņa ir reproduktīvā vecumā, viņai, katru mēnesi terapijas laikā un 7 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas jāveic grūtniecības tests.
Terapijas laikā, kad lietojat Ribavirin BioPartners, un 7 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīva pretapaugļošanās metode. Pārrunājiet to ar savu ārstu (skatīt nodaļu "Nelietojiet Ribavirin BioPartners šādos gadījumos")

Jūs nedrīkstat lietot Ribavirin BioPartners, ja **barojat bērnu ar krūti**. Pirms sākt lietot Ribavirin BioPartners, pārtrauciet zīdīšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ribavirin BioPartners neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus; tomēr alfa-2b interferons var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismu. Tādēļ

nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet iekārtas, ja terapijas dēļ jūtaties noguris, miegains vai apjucis.

3. KĀ LIETOT RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Vispārēja informācija par Ribavirin BioPartners lietošanu

Ja Jūsu aprūpē esošais bērns ir **jaunāks par 3 gadu vecumu**, nedodiet viņam šīs zāles.

Vienmēr lietojiet Ribavirin BioPartners tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Nelietojiet devu, kas pārsniedz ieteicamo devu, un lietojiet zāles tik ilgi, cik Jums tās parakstītas. Ārsts ir noteicis pareizu Ribavirin BioPartners devu, pamatojoties uz Jūsu vai Jūsu aprūpē esošā bērna ķermeņa masu.

Lai pārbaudītu asinis, kā arī nieru un aknu darbību, tiks veiktas **standarta asins analīzes**.

- Asins analīzes tiks veiktas regulāri, lai ārsts varētu noskaidrot, vai šī ārstēšana iedarbojas.
- Pamatojoties uz analīžu rezultātiem, ārsts var mainīt/pielāgot tablešu skaitu, kas jālieto Jums vai Jūsu aprūpē esošam bērnam, parakstīt cita lieluma Ribavirin BioPartners iepakojumu un/vai pagarināt ārstēšanās laiku.
- Ja Jums ir vai radīsies smagi nieru vai aknu darbības traucējumi, šī terapija tiks pārtraukta.

Parastā deva atkarībā no pacienta ķermeņa masas ir redzama tabulā zemāk:

1. Sameklējiet rindiņu, kurā norādīta pieaugušā vai bērna/pusaudža ķermeņa masa.
Atgādinājums: ja bērns ir jaunāks par 3 gadu vecumu, nedodiet viņam šīs zāles.
2. Šajā pašā rindiņā atrodiat, cik daudz tablešu jālieto.
Atgādinājums: ja ārsta norādījumi atšķiras no tabulā norādītā daudzuma, ievērojiet ārsta norādījumus.
3. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par zāļu devu, vaicājiet savam ārstam.

Ribavirin BioPartners apvalkotās tabletes iekšķīgai lietošanai – deva atkarībā no ķermeņa masas		
Ja pieaugušā ķermeņa masa (kg) ir	Parastā Ribavirin BioPartners dienas deva	200 mg tablešu skaits
< 65	800 mg	2 tabletes no rīta un 2 tabletes vakarā
65 – 80	1 000 mg	2 tabletes no rīta un 3 tabletes vakarā
81 - 105	1 200 mg	3 tabletes no rīta un 3 tabletes vakarā
> 105	1 400 mg	3 tabletes no rīta un 4 tabletes vakarā
Ja bērna/pusaudža ķermeņa masa (kg) ir	Parastā Ribavirin BioPartners dienas deva	200 mg tablešu skaits
47 – 49	600 mg	1 tablete no rīta un 2 tabletes vakarā
50 – 65	800 mg	2 tabletes no rīta un 2 tabletes vakarā
> 65	<i>skatīt pieaugušo devu un atbilstošo apvalkoto tablešu skaitu</i>	

Lietojiet ordinēto devu perorāli ēšanas laikā, uzdzerot ūdeni. Apvalkotās tabletes nedrīkst pārkost. Bērniem un pusaudžiem, kuri nevar norīt apvalkoto tableti, ir pieejams ribavirīna šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Atgādinājums: C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai Ribavirin BioPartners drīkst lietot tikai kombinācijā ar alfa-2b interferonu. Lai iegūtu pilnīgu informāciju, noteikti izlasiet alfa-2b interferona lietošanas instrukcijas nodaļu „Kā lietot”.

Interferons, kas tiek lietots kombinācijā ar Ribavirin BioPartners, var izraisīt neparastu nogurumu; ja šīs zāles sev injicējat pats vai injicējat bērnam, dariet to pirms naktsmiera.

Ja esat lietojis Ribavirin BioPartners vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.

Ja esat aizmirsis lietot Ribavirin BioPartners

Ja zāles ievadāt sev pats vai aprūpējat bērnu, kas lieto Ribavirin BioPartners kombinācijā ar alfa-2b interferonu, cik ātri vien iespējams, lietojiet/ievadiet aizmirsto devu tai pašā dienā tiklīdz atceraties. Ja par zāļu lietošanu atceraties tikai dienas beigās, tad jautājiet padomu savam ārstam. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Lūdzu, izlasiet apakšpunktu “Iespējamās blakusparādības” alfa-2b interferona lietošanas instrukcijās.

Tāpat kā citas zāles, Ribavirin BioPartners, kombinācijā ar alfa interferoniem var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Ribavirin BioPartners un alfa-2b interferona terapijas laikā parādās kāda no turpmāk minētām blakusparādībām:

Psihiski un centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi:

Dažiem pacientiem, lietojot ribavirīnu kombinācijā ar interferonu, radās domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu, domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība (dažreiz vērsta pret citiem). Daži pacienti izdarīja pašnāvību. Ja Jūs pamanāt, ka kļūstat nomākts vai Jums ir domas par pašnāvību vai rodas uzvedības pārmaiņas, nekavējoties meklējiet palīdzību. Jūs varat lūgt ģimenes locekļiem vai tuviem draugiem, lai viņi Jums palīdz saglabāt modrību attiecībā uz depresijas pazīmēm vai Jūsu uzvedības pārmaiņām.

Bērniem un pusaudžiem ir īpaša nosliece uz depresijas rašanos ribavirīna un alfa interferona terapijas laikā. Nekavējoties meklējiet ārstu vai neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas neparasti uzvedības traucējumi, depresīvs noskaņojums vai vēlēšanās kaitēt sev vai citiem.

Augšana un attīstība (bērni un pusaudži):

viena ārstēšanas gada laikā, lietojot ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b interferonu, daži bērni un pusaudži neauga vai nepieņēma svarā tik daudz, cik cerēts.

Daži nerasniedza paredzamo auguma garumu 1-5 gadu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Ribavirin BioPartners un alfa interferona terapijas laikā parādās kāda no turpmāk minētām blakusparādībām:

- sāpes krūtīs vai pastāvīgs klepus, sirdsdarbības pārmaiņas, ģībonis,
- apjukums, nomākts garastāvoklis; domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība, pašnāvības mēģinājums, domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu,
- nejutīgums vai tirpšanas sajūta,
- miega, domāšanas vai koncentrēšanās spēju traucējumi,
- stipras sāpes vēderā, melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi, asinis izkārnījumos vai urīnā, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos,
- sāpīga vai apgrūtināta urinēšana,
- stipra asiņošana no deguna,
- drudzis vai drebuļi dažas nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas,
- redzes vai dzirdes traucējumi,
- smagas formas izsitumi vai apsārtumi uz ādas.

Turpmāk minēto blakusparādību sastopamības biežuma definēšanai izmantoti šādi nosacījumi:

Ļoti bieži	(rodas biežāk nekā 1 lietotājam no 10)
Bieži	(rodas 1-10 lietotājiem no 100)
Retāk	(rodas 1-10 lietotājiem no 1 000)
Reti	(rodas 1-10 lietotājiem no 10 000)
Ļoti reti	(rodas retāk nekā 1 lietotājam no 10 000)
Nezināmi	(biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Pieaugušajiem, lietojot ribavirīnu kombinācijā ar alfa interferona preparātiem, ziņots par šādām blakusparādībām:

Blakusparādības, par kurām ziņots ļoti bieži:

- eritrocītu skaita mazināšanās (kas var izraisīt nespēku, elpas trūkumu, reiboni), noteikta veida leukocītu skaita mazināšanās (kas var palielināt Jūsu uzņēmību pret dažādām infekcijām),
- grūtības koncentrēties, trauksme vai nervozitāte, garastāvokļa pārmaiņas, nomāktība vai aizkaitināmība, nogurums, grūtības iemigt vai miega traucējumi,
- klepus, sausa mute, faringīts (iekaisis kakls),
- caureja, reibonis, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, galvassāpes, slikta dūša, drebuļi, vīrusinfekcija, vemšana, vājums,
- ēstgribas zudums, novājēšana, vēdersāpes,
- sausa āda, kairinājums, sāpes vai apsārtums injekcijas vietā, matu izkrišana, nieze, muskuļu sāpes, muskuļu smelgšana, sāpes locītavās un muskuļos, izsitumi.

Blakusparādības, par kurām ziņots bieži:

- asinsreces šūnu trombocītu skaita mazināšanās, kuras dēļ viegli rodas zilumi un spontāna asiņošana, noteikta veida leukocītu, ko sauc par limfocītiem un kas palīdz apkarot infekciju, skaita mazināšanās, samazināta vairogdziedzera aktivitāte (kas var radīt nogurumu, nomāktu garastāvokli, palielinātu jutību pret aukstumu un citus simptomus), pārmērīgs cukura vai urīnskābes (kā podagras gadījumā) daudzums asinīs, pazemināts kalcija līmenis asinīs, smaga anēmija,
- sēnīšu vai bakteriālas infekcijas, raudāšana, uzbudinājums, amnēzija, atmiņas traucējumi, nervozitāte, neparasta uzvedība, agresīva uzvedība, dusmas, apjukums, intereses trūkums, psihiski traucējumi, garastāvokļa pārmaiņas, neparasti sapņi, vēlēšanās nodarīt sev kaitējumu, miegainība, miega traucējumi, intereses trūkums par seksu vai nespēja to veikt, reibonis (griešanās sajūta),
- redzes miglošanās vai patoloģiska redze, acu kairinājums vai sāpes, vai infekcija, sausas vai asarojošas acis, dzirdes vai balss pārmaiņas, dzīnkstēšana ausīs, ausu infekcija, ausu sāpes, aukstumpumpas (*herpes simplex*), izmainīta garšas sajūta, garšas sajūtas zudums, smaganu asiņošana vai čūlas mutē, dedzinoša sajūta uz mēles, iekaisusi mēle, iekaisušas smaganas, problēmas ar zobiem, migrēna, elpceļu infekcijas, sinusīts, deguna asiņošana, neproduktīvs klepus, paātrināta vai apgrūtināta elpošana, aizlikts deguns vai iesnas, slāpes, zobu bojājumi,
- sirds trokšņi (patoloģiskas sirdsdarbības skaņas), sāpes krūtīs vai diskomforts, ģībšanas sajūta, savārguma sajūta, pietvīkums, pastiprināta svīšana, nespēja panest karstumu un pastiprināta svīšana, pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens, sirdsklauves (izteikta un jūtama sirdsdarbība), paātrināta sirdsdarbība,
- vēdera uzpūšanās, aizcietējumi, gremošanas traucējumi, gāzu uzkrāšanās zarnās, pastiprināta ēstgriba, resnās zarnas kairinājums, kairināts priekšdziedzeris, dzelte (dzeltena āda), šķidri izkārnījumi, sāpes ap ribām labajā pusē, palielinātas aknas, gremošanas traucējumi, nepieciešamība bieži urinēt, izdalās vairāk urīna nekā parasti, urīnceļu infekcija, urīna izmaiņas,
- smagas, neregulāras menstruācijas vai to izbeigšanās, neparasti smagas un ilgas menstruācijas, sāpīgas menstruācijas, olnīcu vai maksts darbības traucējumi, sāpes krūts dziedzeros, erekcijas problēmas,
- izmainīts matu sastāvs, pinnes, artrīts, zilumu rašanās, ekzēma (iekaisusi, apsārtusi, niezoša un sausa āda ar, iespējams, mitrojošiem izsitumiem), nātrene, pastiprināta vai vājāka jutība pret pieskārienu, nagu bojājums, muskuļu spazmas, nejutība vai tirpšana, sāpes locekļos, sāpes injekcijas vietā, sāpes locītavās, roku trīce, psoriāze, pietūkušas plaukstas un potītes, jutīgums pret saules gaismu, izsitumi ar plankumveida bojājumiem, kas paceļas virs ādas virsmas, ādas

apsārtums vai ādas slimība, sejas pietūkums, palielināti limfmezgli muskuļu saspringums, audzējs (neprecizēts), stabilitātes trūkums ejot, ūdens vielmaiņas traucējumi.

Blakusparādības, par kurām ziņots retāk:

- neesošu lietu dzirdēšana vai redzēšana,
- sirdslēkme, panikas lēkme,
- paaugstinātas jutības reakcija pret zālēm,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, sāpes kaulos, cukura diabēts,
- muskuļu vājums.

Reti ziņotas blakusparādības:

- krampji (konvulsijas),
- pneimonija,
- reimatoīdais artrīts, nieru darbības traucējumi,
- tumši vai asiņaini izkārnījumi, stipras vēdersāpes,
- sarkoidoze (slimība, kuras gadījumā raksturīgs pastāvīgs drudzis, ķermeņa masas samazināšanās, sāpes locītavās un tūska, ādas bojājumi un limfmezglu palielināšanās),
- vaskulīts.

Ļoti reti ziņotas blakusparādības:

- pašnāvība.

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms:

- domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu,
- mānija (pārmērīgs vai nepamatots entuziasms),
- perikardīts (sirds somiņas iekaisums), perikarda izvīdums – šķidrums uzkrāšanās starp perikardu (sirds somiņu) un pašu sirdi.

Bērniem un pusaudžiem, kas lietoja ribavirīnu un alfa-2b interferonu, ziņots par turpmāk minētajām blakusparādībām

Blakusparādības, par kurām ziņots ļoti bieži:

- samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits (kas var izraisīt nespēku, elpas trūkumu, reiboni), neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās (kas var palielināt Jūsu uzņēmību pret dažādām infekcijām),
- samazināta vairogdziedzera aktivitāte (kas var radīt nogurumu, nomāktu garastāvokli, palielinātu jutību pret aukstumu un citus simptomus),
- nomākts garastāvoklis vai uzbudinājums, slikta dūša, slikta pašsajūta, garastāvokļa svārstības, nogurums, iemīgšanas un miega traucējumi, vīrusu infekcija, vājums,
- caureja, reibonis, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, galvassāpes, ēstgribas zudums vai ēstgribas palielināšanās, augšanas ātruma (auguma un masas) samazināšanās, sāpes labajā paribē, faringīts (iekaisis kakls), trīce, kuņģa sāpes, vemšana,
- sausa āda, matu izkrišana, kairinājums, sāpes vai apsārtums injekcijas vietā, nieze, muskuļu sāpes, muskuļu smelgšana, sāpes locītavās un muskuļos, izsitumi.

Blakusparādības, par kurām ziņots bieži:

- mazināts asinsreces šūnu trombocītu skaits (kas var izraisīt vieglu zilumu rašanos un spontānu asiņošanu),
- pārmērīgs triglicerīdu daudzums asinīs, pārmērīgs urīnskābes daudzums asinīs (tāpat kā podagras gadījumā), palielināta vairogdziedzera aktivitāte (kas var radīt nervozitāti, karstuma nepanesamību un pastiprinātu svīšanu, ķermeņa masas zudumu, sirdsklauves, trīci),
- uzbudinājums, dusmas, agresīva uzvedība, uzvedības traucējumi, grūtības koncentrēties, emocionāla nestabilitāte, gūbšana, trauksme vai nervozitāte, salšana, apjukums, nemiers, miegainība, intereses vai uzmanības trūkums, garastāvokļa pārmaiņas, sāpes, nekvalitatīvs miegs, staigāšana miegā, pašnāvības mēģinājums, grūtības iemigt, neparasti sapņi, vēlšanās nodarīt sev kaitējumu,

- bakteriālas infekcijas, saaukstēšanās, sēnīšinfekcijas, patoloģiska redze, sausas vai asarojošas acis, auss infekcija, acu kairinājums vai sāpes, vai infekcija, garšas sajūtas pārmaiņas, balss pārmaiņas, aukstumpumpas, klepus, smaganu iekaisums, deguna asiņošana, deguna kairinājums, sāpes mutes dobumā, faringīts (iekaisis kakls), paātrināta elpošana, elpceļu infekcijas, lūpu un mutes kaktiņu plaisāšana, elpas trūkums, sinusīts, šķaudīšana, čūlas mutes dobumā, jēla mēle, aizlikts deguns vai iesnas, rīkles sāpes, zobu sāpes, zoba abscess, zobu slimība, reibonis (griešanās sajūta), vājums,
- sāpes krūtīs, sarkšana, sirdsklauves (izteikta un jūtama sirdsdarbība), paātrināta sirdsdarbība,
- aknu darbības traucējumi,
- skābes atvilkis, muguras sāpes, urinēšana gultā, aizcietējums, kuņģa un barības vada vai taisnās zarnas slimība, nesaturēšana, pastiprināta ēstgriba, kuņģa un zarnu gļotādas iekaisums, gremošanas traucējumi, mīksti izkārnījumi,
- urinēšanas traucējumi, urīnceļu infekcija,
- smagas mēnešreizes, neregulāras mēnešreizes vai to trūkums, patoloģiski smagas un ilgas mēnešreizes, maksts saslimšana, maksts iekaisums, sāpes sēkliniekos, vīrišķo dzimumpazīmju parādīšanās,
- pinnes, asinsizplūdumi, ekzēma (iekaisusi, sarkana, niezoša un sausa āda ar iespējamiem bojājumiem, no kuriem izdalās šķidrums), pastiprināta vai pavājināta jutība pret pieskārienu, pastiprināta svīšana, pastiprināta muskuļu kustība, saspringti muskuļi, kairinājums vai nieze injekcijas vietā, sāpes ekstremitātē, nagu bojājums, nejutība vai tirpšana, bāla āda, izsitumi ar paceltiem, plankumainiem ādas bojājumiem, roku trīce, ādas apsarkums vai ādas saslimšana, ādas krāsas maiņa, pret saules gaismu jutīga āda, brūces, pietūkums pārmērīgas ūdens uzkrāšanās dēļ, palielināti limfmezgli, trīce, audzējs (neprecizēts).

Retāk ziņotas blakusparādības:

- patoloģiska uzvedība, emocionāli traucējumi, bailes, murgi,
- plakstiņu iekšējo virsmu gļotādas asiņošana, redzes miglošanās, miegainība, gaismas nepanesība, acu nieze, sejas sāpes, smaganu iekaisums,
- diskomforta sajūta krūtīs, apgrūtināta elpošana, plaušu infekcija, diskomforta sajūta degunā, pneimonija, sēkšana,
- pazemināts asinsspiediens,
- palielinātas aknas,
- sāpīgas mēnešreizes,
- nieze ap tūpli (spalīši vai cērmes), pūšļveida izsitumi (jostas roze), mazināta jutība pret pieskārienu, muskuļu raustīšanās, ādas sāpes, bālums, ādas lobīšanās, apsārtums, pietūkums.

Pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem ir ziņots arī par mēģinājumiem nodarīt sev pāri.

Ribavirin BioPartners kombinācijā ar alfa interferonu var radīt arī:

- aplastisko anēmiju, sarkano asinsķermenīšu aplāziju (slimība, kuras gadījumā organisms pārtrauc vai samazina sarkano asinsķermenīšu veidošanu); tas izraisa smagu anēmiju, kuras simptomi var būt neparasts nogurums un enerģijas trūkums,
- murgus,
- augšējo un dziļo elpceļu infekciju,
- aizkuņģa dziedzera iekaisumu,
- smagus izsitumus, kas var parādīties kopā ar pūšļiem mutē, degunā, acīs un uz citām gļotādām (*erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindroms), toksisko epidermālo nekrolīzi (pūšļu veidošanās ādas virskārtā un ādas virskārtas nolobīšanās).

Ribavirīna un alfa interferona kombinētas lietošanas laikā ziņots arī par šādām blakusparādībām:

- domāšanas patoloģijas, neesošu lietu redzēšana un dzirdēšana, psihiskas pārmaiņas, dezorientācija,
- angioneirotiskā tūska (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska, kas var radīt rīšanas vai elpošanas traucējumus), insults (smadzeņu asinsvadu komplikācija),
- *Vogt-Koyanagi-Harada* sindroms (iekaisīga autoimūna patoloģija, kas skar acis un ādu, kā arī ausu, galvas un muguras smadzeņu apvalkus),
- bronhu sašaurināšanās un anafilakse (smaga visa ķermeņa alerģiska reakcija), pastāvīgs klepus,

- acs bojājumi, tai skaitā tīklenes bojājums, tīklenes artērijas aizsprostošanās, redzes nerva iekaisums, acs pietūkšana un „vates” plankumi (balts izgulsnējums tīklenē),
- palielināts vēders, dedzināšana aiz krūšu kaula, apgrūtināta vai sāpīga vēdera izeja,
- akūtas paaugstinātas jutības (hipersensitivitātes) reakcijas, tai skaitā nātrene, zilumi, intensīvas sāpes ekstremitātē, sāpes kājā vai augšstilbos, kustību amplitūdas mazināšanās, stīvums, sarkoidoze (slimība, kas ir raksturīga ar nepārejošu drudzi, ķermeņa masas samazināšanos, locītavu sāpēm un tūsku, ādas bojājumiem un limfmezglu palielināšanos).

Ribavirin BioPartners un alfa-2b peginterferona vai alfa-2b interferona kombinētas lietošanas laikā var rasties:

- tumšs, duļķains vai patoloģiskas krāsas urīns,
- elpošanas traucējumi, sirdsdarbības izmaiņas, sāpes krūšu kurvī, sāpes gar kreiso roku un žokļu sāpes,
- samaņas zudums,
- nespēja kustināt sejas muskulatūru, to noslīdēšana vai sejas muskulatūras vājums, jušanas sajūtas zudums,
- redzes zudums.

Ja Jums ir kāds no minētajiem simptomiem, Jums vai Jūsu aprūpētājam nekavējoties jāsazinās ar Jūsu ārstu.

Ja esat **pieaugušais, kam vienlaikus ir HCV un HIV infekcija, un lietoja zāles pret HIV**, Ribavirin BioPartners un alfa-2b peginterferona pievienošana var palielināt aknu funkcijas pasliktināšanās risku ļoti aktīvas antiretrovīrusu terapijas dēļ (HAART) un pienskābās acidozes, aknu mazspējas un asinsainas novirzes (sarkano asinsķermenīšu, kas pārnes skābekli, vai noteiktu balto asinsķermenīšu, kas cīnās pret infekciju, un asinsreces šūnu, ko sauc par trombocītiem, skaita samazināšanās) attīstības risku (NRTI).

Pacienti, kas vienlaikus inficēti ar HCV un HIV un lieto HAART, lietojot ribavirīna un alfa-2b peginterferona kombināciju, ir novērotas citas blakusparādības (kas nav augstāk norādītas pie blakusparādībām, kas var rasties pieaugušajiem):

- mazināta ēstgriba,
- muguras sāpes,
- mazināts CD4 limfocītu skaits,
- traucēts tauku metabolisms,
- hepatīts,
- sāpes ekstremitātēs,
- mutes dobuma kandidoze (piena sēnīte),
- dažādas asins analīžu rezultātu novirzes no normas.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Ribavirin BioPartners pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nelietojiet Ribavirin BioPartners, nekonsultējoties ar ārstu vai farmaceitu, ja pamanāt jebkādas izmaiņas tablešu izskatā.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Ribavirin BioPartners satur

Aktīvā viela ir ribavirīns.

Viena apvalkotā tablete satur 200 mg ribavirīna.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, povidons K 25, koloidālais silīcija dioksīds, magnija stearāts;
- tabletes apvalks: hipromeloze, makrogols, titāna dioksīds.

Ribavirin BioPartners ārējais izskats un iepakojums

Ribavirin BioPartners ir apaļa, balta, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar noapaļotu augšējo un apakšējo pusi.

Ribavirin BioPartners ir pieejams dažādos iepakojumos pa 84, 112, 140 vai 168 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Vācija

tel.: +49 (0)7121 948 7756

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras mājas lapā

<http://www.ema.europa.eu/>.