

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Medicinal product no longer authorised

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ribavirin BioPartners 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana produktu Ribavirin BioPartners zawiera 200 mg rybawiryny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Okrągła, biała, obustronnie wypukła tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Ribavirin BioPartners jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych, dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz młodzieży i może być stosowany tylko jako część schematu leczenia skojarzonego z interferonem alfa-2b. Nie wolno stosować rybawiryny w monoterapii.

Brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania rybawiryny z innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b).

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Dorośli: Produkt Ribavirin BioPartners w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wszystkimi rodzajami przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C z wyjątkiem genotypu 1, którzy nie byli wcześniej leczeni, bez cech dekompensacji czynności wątroby, ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i obecnością kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C HCV-RNA (patrz punkt 4.4).

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież: Produkt Ribavirin BioPartners jest przeznaczony do stosowania, w schemacie leczenia skojarzonego z interferonem alfa-2b, w leczeniu dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na wszystkie rodzaje przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z wyjątkiem genotypu 1, wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podjęcie decyzję o nieodraczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy zahamowanie wzrostu jest przemijające. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się

Dorośli: Produkt Ribavirin BioPartners w skojarzeniu z interferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie interferonem alfa stosowanym w monoterapii (pod koniec leczenia stwierdzono normalizację aktywności AlAT), i u których następnie doszło do nawrotu choroby (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Produkt Ribavirin BioPartners należy stosować w skojarzeniu z interferonem alfa-2b.

Należy zapoznać się także z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla interferonu alfa-2b.

Stosowana dawka

Dawkę produktu Ribavirin BioPartners ustala się w zależności od masy ciała pacjenta. Ribavirin BioPartners tabletki podaje się doustnie, codziennie w dwóch dawkach podzielonych podawanych (rano i wieczorem) z posiłkiem.

Dorośli:

Dawkę produktu Ribavirin BioPartners ustala się w zależności od masy ciała pacjenta (**Tabela 1**). Produkt Ribavirin BioPartners musi być stosowany w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (3 miliony jednostek międzynarodowych [j.m.] trzy razy na tydzień). Wybór schematu leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta. Wybrany schemat leczenia powinien zależeć od spodziewanej skuteczności i bezpieczeństwa danego leczenia skojarzonego dla indywidualnego pacjenta (patrz punkt 5.1).

Masa ciała pacjenta (kg)	Dobowa dawka produktu Ribavirin BioPartners	Liczba tabletek powlekanych 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 80	1 000 mg	5 ^b
81 - 105	1 200 mg	6 ^c
> 105	1 400 mg	7 ^d

a: 2 rano, 2 wieczorem

b: 2 rano, 3 wieczorem

c: 3 rano, 3 wieczorem

d: 3 rano, 4 wieczorem

Produkt Ribavirin BioPartners tabletki powlekane w skojarzeniu z interferonem alfa-2b:

Na podstawie wyników badań klinicznych, zaleca się leczyć pacjenta przez co najmniej 6 miesięcy. W czasie badań klinicznych, w których pacjentów leczono przez 1 rok, pacjenci, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 6 miesięcy leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności) mieli małą szansę, aby uzyskać stałą odpowiedź wirusologiczną (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia).

Czas trwania leczenia – Pacjenci wcześniej nieleczeni

- **Genotyp nie-1:** Decyzja dotycząca wydłużenia leczenia do 1 roku u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po 6 miesiącach leczenia powinna być oparta o inne czynniki prognostyczne (np. wiek > 40 lat, mężczyźni, włóknienie z powstawaniem mostków).

Czas trwania leczenia – Ponowne leczenie

- **Genotyp 1:** Leczenie należy kontynuować przez kolejnych 6 miesięcy (tj. łącznie jeden rok) u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po upływie 6 miesięcy leczenia.

- **Genotyp nie-1:** Decyzję o wydłużeniu leczenia do jednego roku u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po 6 miesiącach leczenia należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie z powstawaniem mostków).

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież:

Uwaga: Dla pacjentów o masie ciała < 47 kg lub nie mogących połknąć tabletek dostępna jest rybawiryna w postaci roztworu doustnego, którą w razie potrzeby należy stosować.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest uzależnione od masy ciała w przypadku leczenia produktem Ribavirin BioPartners oraz od powierzchni ciała w przypadku interferonu alfa-2b.

Dawka stosowana w leczeniu skojarzonym z interferonem alfa-2b:

W badaniach klinicznych przeprowadzonych w tej populacji stosowano rybawirynę i interferon alfa-2b w dawkach odpowiednio 15 mg/kg mc./dobę i 3 miliony jednostek międzynarodowych (mln j.m.)/m² pc. trzy razy w tygodniu (**Tabela 2**).

Tabela 2 Dawka produktu Ribavirin BioPartners w zależności od masy ciała pacjenta podczas stosowania w leczeniu skojarzonym z interferonem alfa-2b u dzieci i młodzieży		
Masa ciała pacjenta (kg)	Dobowa dawka produktu Ribavirin BioPartners	Liczba tabletek 200 mg
47 - 49	600 mg	3 tabletki ^a
50 - 65	800 mg	4 tabletki ^b
> 65	Patrz tabela dawkowania u dorosłych (Tabela 1)	

^a1 rano, 2 wieczorem

^b2 rano, 2 wieczorem

Czas trwania terapii u dzieci i młodzieży

- **Genotyp 2 lub 3:** Zalecany czas leczenia wynosi 24 tygodnie.

Modyfikacja dawkowania u wszystkich pacjentów

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w czasie leczenia rybawiryną i interferonem alfa-2b, należy, w razie potrzeby, zmodyfikować dawkowanie każdego z leków, aż do ustąpienia działań niepożądanych. Zasady modyfikowania dawkowania opracowano na podstawie badań klinicznych dotyczących dostosowania dawkowania (patrz Zasady modyfikowania dawkowania, **Tabela 3**). Dokładne zastosowanie się do zaleceń może mieć wpływ na wyniki leczenia, dlatego też dawka powinna być jak najbardziej zbliżona do zalecanej dawki standardowej. Nie można wykluczyć potencjalnego niekorzystnego wpływu zmniejszenia dawki rybawiryny na skuteczność leczenia.

Tabela 3 Zasady modyfikowania dawkowania na podstawie wyników badań laboratoryjnych			
Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę produktu Ribavirin BioPartners (patrz odnośnik 1), jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę interferonu alfa-2b (patrz odnośnik 2), jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, gdy wystąpią następujące wartości badanych parametrów:**
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dorośli: Hemoglobina u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie Dzieci i młodzież: nie dotyczy (patrz punkt 4.4)	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w ciągu dowolnego, 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki)		< 12 g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki
Leukocyty	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$

Neutrofile	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Płytki krwi	-	< 50 x 10 ⁹ /l (dorośli) < 70 x 10 ⁹ /l (dzieci i młodzież)	< 25 x 10 ⁹ /l (dorośli) < 50 x 10 ⁹ /l (dzieci i młodzież)
Bilirubina związana	-	-	2,5 x GGN*
Bilirubina niezwiązana	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (dorośli) > 5 mg/dl (przez > 4 tygodnie) (dzieci i młodzież leczeni interferonem alfa-2b)
Kreatynina w surowicy	-	-	> 2,0 mg/dl
Klirens kreatyniny	-	-	Przerwać leczenie produktem Ribavirin BioPartners, jeśli klirens kreatyniny < 50 ml/minutę
Aminotransferaza alaninowa (AlAT) lub aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)	-	-	2 x wartość początkowa i > 10 x GGN* lub 2 x wartość początkowa i > 10 x GGN*

* Górna granica normy

** W celu zmodyfikowania dawki lub przerwania leczenia należy zapoznać się z informacjami zawartymi w ChPL dla interferonu alfa-2b.

Oдноśnik 1: U pacjentów dorosłych dawka produktu Ribavirin BioPartners zostanie pierwszy raz zmniejszona o 200 mg/dobę (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących produkt w dawce 1400 mg; w takim przypadku zmniejszenie dawki powinno wynosić o 400 mg/dobę). W razie potrzeby dawka produktu Ribavirin BioPartners może być zmniejszona po raz drugi o kolejne 200 mg/dobę. Pacjenci, u których dawka produktu Ribavirin BioPartners zostanie zmniejszona do 600 mg/dobę, otrzymują jedną tabletkę 200 mg rano i dwie tabletki 200 mg wieczorem.

U dzieci i młodzieży leczonych produktem Ribavirin BioPartners i interferonem alfa-2b, dawkę produktu Ribavirin BioPartners zmniejsza się do 7,5 mg/kg mc./dobę.

Oдноśnik 2: U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych produktem Ribavirin BioPartners i interferonem alfa-2b, dawkę interferonu alfa-2b zmniejsza się o połowę.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie w niewydolności nerek: Farmakokinetyka rybawiryny zmienia się u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek z powodu zmniejszenia klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2). Dlatego zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia rybawiryną ocenić czynność nerek. Nie wolno stosować rybawiryny u pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/minutę (patrz punkt 4.3). Osoby z zaburzoną czynnością nerek należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości. Jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększa się > 2,0 mg/dl (**Tabela 3**), należy przerwać leczenie produktem Ribavirin BioPartners i interferonem alfa-2b.

Stosowanie w niewydolności wątroby: Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce rybawiryny u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki rybawiryny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Stosowanie rybawiryny jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zdekompensowaną marskością wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat): Wydaje się, że wiek pacjenta nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę rybawiryny. Jednakże, podobnie jak w przypadku pacjentów młodszych, przed rozpoczęciem podawania rybawiryny należy ocenić czynność nerek (patrz punkt 5.2).

Stosowanie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat: Produkt Ribavirin BioPartners może być stosowany w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u dzieci w wieku 3 lat i starszych i młodzieży. Wybór postaci zależy od indywidualnych cech pacjenta (patrz punkt 4.1). Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rybawiryny w skojarzeniu z innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b) w tej grupie wiekowej.

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV: U pacjentów, którzy otrzymują leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) i jednocześnie są leczeni rybawiryną i interferonem alfa-2b, może występować zwiększone ryzyko toksyczności mitochondrialnej, kwasicy mleczanowej i dekompensacji czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Należy zapoznać się także z odpowiednimi Charakterystykami dla przeciwwirusowych produktów leczniczych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciąża (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Ribavirin BioPartners do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia.
- Laktacja.
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub nie poddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich sześciu miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z ciężkimi, wyniszczającymi chorobami zasadniczymi.
- Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek, pacjenci z klirensiem kreatyniny < 50 ml/minutę i (lub) pacjenci poddawani hemodializie.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (B lub C w klasyfikacji Child-Pugh) lub zdekompensowana marskość wątroby.
- Hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).
- Rozpoczęcie leczenia peginterferonem alfa-2b jest przeciwwskazane u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh.

Dzieci i młodzież:

- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Przeciwwskazania wynikające z jednoczesnego stosowania peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b:

- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub choroby autoimmunologiczne w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN):

U niektórych pacjentów w czasie leczenia rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, szczególnie depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. W czasie leczenia rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4 % wobec 1 %). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne działania niepożądane dotyczące psychiki (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym

agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zmiany stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają, lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia rybawiryną i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie: Jeśli stwierdzono konieczność leczenia rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.

Stosowanie rybawiryny w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych

U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich, itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):

W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylowanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21 % dzieci pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci:

Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).

— Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające.

— Zagrożenie to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Brak danych na temat długotrwałego wpływu na dojrzewanie płciowe.

Na podstawie wyników badań klinicznych, stosowanie rybawiryny w monoterapii jest nieskuteczne i dlatego sama rybawiryna nie powinna być stosowana. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność

skojarzenia określono tylko dla rybawiryny i peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Wszyscy pacjenci w wybranych badaniach dotyczących przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed włączeniem do badania, jednakże w pewnych przypadkach (np. u pacjentów z genotypem 2 i 3) możliwe jest rozpoczęcie leczenia bez histologicznego potwierdzenia. Należy poddać pod dyskusję aktualne wytyczne dotyczące leczenia, aby ustalić, czy biopsja wątroby jest konieczna przed rozpoczęciem leczenia.

Hemoliza: W badaniach klinicznych do 14 % dorosłych pacjentów i 7 % dzieci i młodzieży leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b miało zmniejszone stężenie hemoglobiny < 10 g/dl. Choć rybawiryna nie wywiera bezpośredniego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, niedokrwistość związana z podawaniem rybawiryiny może być przyczyną niewydolności serca lub zaostrzenia objawów choroby wieńcowej, albo wystąpienia obu tych objawów. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując rybawirynę u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie (patrz punkt 4.3). Stan wydolności serca musi być oceniony przed rozpoczęciem leczenia i monitorowany w trakcie leczenia; jeżeli wystąpi pogorszenie, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.2).

Układ sercowo-naczyniowy: Dorośli pacjenci z zastoinową chorobą serca, zawałem serca i (lub) zaburzeniami rytmu serca stwierdzonymi obecnie lub w wywiadzie muszą być dokładnie monitorowani. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) poddają się zazwyczaj konwencjonalnemu leczeniu, ale mogą wymagać zaprzestania leczenia. Brak danych dotyczących dzieci i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Ostre reakcje nadwrażliwości: W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja) należy natychmiast przerwać podawanie rybawiryiny i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia przemijającej wysypki nie ma konieczności przerwania leczenia.

Zmiany dotyczące narządu wzroku: Rybawiryna jest stosowana w leczeniu skojarzonym z interferonami alfa. Istnieją doniesienia, że w rzadkich przypadkach podczas leczenia skojarzonego z interferonami alfa stwierdzano występowanie retinopatii, w tym: krwotoków do siatkówki, wysiękowego zapalenia siatkówki, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz zamknięcie światła tętnicy lub żyły siatkówki, czego skutkiem może być utrata wzroku. U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie oczu przed rozpoczęciem leczenia. Każdy pacjent, który zgłasza pogorszenie lub utratę wzroku musi być niezwłocznie poddany szczegółowemu badaniu okulistycznemu. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami okulistycznymi (np. w przypadku retinopatii cukrzycowej lub nadciśnieniowej) powinno się przeprowadzać okresowe badania kontrolne w czasie leczenia skojarzonego z interferonami alfa. Leczenie skojarzone z interferonami alfa należy przerwać u pacjentów, u których wystąpią nowe lub nasilą się wcześniej istniejące zaburzenia okulistyczne.

Czynność wątroby: Każdy pacjent, u którego wystąpi znaczne zaburzenie czynności wątroby w czasie leczenia, musi być dokładnie monitorowany. Należy przerwać leczenie u pacjentów, u których wartości wskaźników krzepnięcia zwiększą się, ponieważ może to wskazywać na dekompensację czynności wątroby.

Potencjalne nasilenie immunosupresji: Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku kostnego występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryiny jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy specyficzne dla dzieci i młodzieży:

U około 12 do 21 % dzieci leczonych rybawiryną i interferonem alfa-2b (pegylowanym i niepegylowanym) stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę – tyreotropiny (ang. *thyroid stimulating hormone*, TSH). U innych około 4 % stwierdzono przemijające zmniejszenie poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH musi być oznaczone przed rozpoczęciem leczenia interferonem alfa-2b. Każda nieprawidłowość czynności tarczycy wykryta w tym czasie musi być poddana standardowemu leczeniu. Podawanie interferonu alfa-2b (pegylowanego lub niepegylowanego) można rozpocząć, jeśli stężenia TSH można utrzymać w zakresie normy stosując leczenie. Obserwowano zaburzenie czynności tarczycy w czasie leczenia rybawiryną i interferonem alfa-2b oraz w czasie leczenia rybawiryną i peginterferonem alfa-2b. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy należy oceniać czynność tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie, jeśli jest to klinicznie uzasadnione. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie wirusem HCV i HIV:

Toksyczność mitochondrialna oraz kwasica mleczanowa:

Należy zachować ostrożność u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i HCV, którzy otrzymują leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI, szczególnie ddI i d4T) i jednocześnie są leczeni interferonem alfa-2b i rybawiryną. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leki z grupy NRTI, lekarz powinien w czasie stosowania rybawiryny dokładnie monitorować wskaźniki świadczące o toksyczności mitochondrialnej oraz kwasicy mleczanowej. W szczególności:

- nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Ribavirin BioPartners i dydanozyny ze względu na ryzyko wystąpienia toksyczności mitochondrialnej (patrz punkt 4.5).
- należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Ribavirin BioPartners ze stawudyną w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia toksyczności mitochondrialnej.

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby:

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *highly active anti-retroviral therapy*, HAART), może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, należą leczenie dydanozyną oraz podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy krwi.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwretrowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby powinni być dokładnie monitorowani poprzez ocenianie stopnia nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. U pacjentów, u których następuje zwiększenie dekompensacji czynności wątroby należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby i ponownie rozpocząć leczenie ARV.

Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV:

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, otrzymujących leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawiryną oraz HAART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV. Pomimo, że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez zmniejszenie dawki, w tej grupie pacjentów powinno być prowadzone dokładne monitorowanie parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.2 oraz poniżej „Testy laboratoryjne” oraz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych rybawiryną i zydowudyną występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości; dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+:

W przypadku pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l dostępny jest ograniczony zasób danych o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia (N = 25). Dlatego też w czasie leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4+ wymagana jest szczególna ostrożność.

Należy odwołać się do odpowiedniej Charakterystyki Produktu Leczniczego z grupy leczniczych produktów przeciwretrowirusowych zgodnie z leczeniem przeciwretrowirusowym, które ma być prowadzone jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu poznania oraz umiejętnego postępowania z działaniem toksycznym właściwym dla każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu Ribawirin BioPartners i peginterferonu alfa-2b.

Zaburzenia zębów i przyzębia: U pacjentów otrzymujących rybawirynę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne: Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać standardowe badania morfologii krwi i badania biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek krwi, elektrolity, stężenie kreatyniny w surowicy, testy wątrobowe, kwas moczowy). Wartości początkowe przed rozpoczęciem leczenia rybawiryną, które można traktować jako wartości akceptowane:

- Hemoglobina: Dorośli: ≥ 12 g/dl (kobiety); ≥ 13 g/dl (mężczyźni)
Dzieci i młodzież: ≥ 11 g/dl (dziewczęta); ≥ 12 g/dl (chłopcy)
- Płytki krwi $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofile $\geq 1\,500/\text{mm}^3$

Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Podczas leczenia należy okresowo oznaczać wiramię HCV-RNA (patrz punkt 4.2).

Kobiety w wieku rozrodczym: Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć wykonywane rutynowe testy ciążowe co miesiąc w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Partnerki pacjentów muszą mieć wykonywane rutynowe testy ciążowe co miesiąc w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6).

Z powodu hemolizy, w czasie leczenia rybawiryną może zwiększać się stężenie kwasu moczowego. Dlatego pacjentów predysponowanych należy dokładnie monitorować ze względu na możliwość wystąpienia dny moczanej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem wyizolowanych mikrosomów wątroby ludzkiej i szurzej wykazały, że metabolizm rybawiryny nie zależy od cytochromu P450. Rybawiryna nie hamuje układu enzymatycznego cytochromu P450. W oparciu o badania toksykologiczne brak dowodów na to, aby rybawiryna pobudzała enzymy wątrobowe. Dlatego ryzyko wystąpienia interakcji związanych z cytochromem P450 jest minimalne.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania pegyloowanych interferonów alfa i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W indywidualnych przypadkach, w których korzyści z podawania

rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą kontrolę hematologiczną podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności i w razie ich wystąpienia zakończyć leczenie tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji rybawiryny z innymi lekami, poza peginterferonem alfa-2b, interferonem alfa-2b oraz lekami zobojętniającymi.

Interferon alfa-2b: Nie stwierdzono występowania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rybawiryną a peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b w badaniu farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym.

Leki zobojętniające: Biodostępność rybawiryny podawanej w dawce 600 mg zmniejszała się po jednoczesnym podaniu leków zobojętniających zawierających magnez, glin i symetykon; AUC_{0-24} zmniejszało się o 14 %. Być może zmniejszenie biodostępności wykazane w tym badaniu było spowodowane opóźnieniem pasażu rybawiryny lub zmianą wartości pH. Interakcji tej nie uważa się za klinicznie istotną.

Analogi nukleozydowe: Zastosowanie analogów nukleozydowych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. W badaniu farmakologicznym *in vitro* rybawiryna zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych. Działanie to może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. didanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Ribavirin Biopartners i dydanozyny. Istnieją doniesienia o przypadkach toksyczności mitochondrialnej, w szczególności kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki. Niektóre z nich prowadziły do zgonu (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania rybawiryny, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna jako część schematu leczenia zakażenia wirusem HIV, obserwowano nasilenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym (ang. anti-retroviral treatment, ART). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie niedokrwistość wywołaną stosowaniem zydowudyny.

Możliwość wystąpienia interakcji utrzymuje się do 2 miesięcy (pięć okresów półtrwania rybawiryny) po zakończeniu leczenia rybawiryną z powodu długiego okresu półtrwania (patrz punkt 5.2).

Nie ma dowodów, że rybawiryna wchodzi w interakcje z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptyazy czy inhibitorami proteaz.

W literaturze przedstawione są dyskusyjne doniesienia dotyczące jednoczesnego przyjmowania abakawiru i rybawiryny. Niektóre dane sugerują, że pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV, przyjmujący abakawir z ART (terapią przeciwretrowirusową) mogą wykazywać mniejszą odpowiedź na terapię zawierającą pegylowany interferon i rybawirynę. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych dwóch leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu Ribavirin Biopartners jest przeciwwskazane w czasie ciąży.

Dane przedkliniczne:

- Płodność: W badaniach na zwierzętach rybawiryna ma przemijający wpływ na spermatogenezę (patrz punkt 5.3).
- Teratogenność: U wszystkich gatunków zwierząt, u których wykonano odpowiednie badania, wykazano, że rybawiryna ma znaczące działanie teratogenne i (lub) może powodować obumarcie zarodka. Działania te obserwowano po podaniu dawek 20-krotnie mniejszych niż dawki zalecane u ludzi (patrz punkt 5.3).
- Genotoksyczność: Rybawiryna indukuje działanie genotoksyczne (patrz punkt 5.3).

Pacjentki: Kobietom ciężarnym nie wolno podawać rybawiryny (patrz punkty 4.3 i 5.3). Należy zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę przez pacjentkę (patrz punkt 5.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia rybawiryną do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. W tym okresie należy wykonywać rutynowe, comiesięczne testy ciążowe. Jeżeli w okresie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu, kobieta zajdzie w ciążę, musi być poinformowana o znacznym ryzyku uszkodzenia płodu przez rybawirynę.

Pacjenci i ich partnerki: Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zajścia w ciążę przez kobiety, będące partnerkami pacjentów przyjmujących rybawirynę (patrz punkty 4.3 i 5.3). Rybawiryna gromadzi się wewnątrz komórek i jest usuwana z organizmu bardzo powoli. Nie wiadomo, czy rybawiryna zawarta w nasieniu może oddziaływać teratogennie lub genotoksycznie na ludzki zarodek i (lub) płód. Wyniki dotyczące prospektywnej obserwacji około 300 ciąż z ojca narażonego na rybawirynę nie wykazały zwiększonego ryzyka występowania wad rozwojowych w porównaniu z populacją ogólną. Nie zaobserwowano również żadnych charakterystycznych wad rozwojowych. Jednakże, pacjenci lub ich partnerki w wieku rozrodczym powinni być poinformowani o stosowaniu skutecznych środków zapobiegania ciąży w czasie leczenia rybawiryną i przez siedem miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą zostać poinstruowani, aby w czasie stosunku stosowali prezerwatywy dla zminimalizowania ryzyka przekazania rybawiryny partnerce.

Karmienie piersią: Nie wiadomo, czy rybawiryna przenika do mleka kobiecego. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Rybawiryna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże, zdolność tę mogą zaburzać peginterferon alfa-2b lub interferon alfa-2b, które stosowane są w leczeniu skojarzonym. Dlatego pacjentów należy ostrzec, że w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia, senności lub splątania powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli:

Bezpieczeństwo stosowania rybawiryny zostało określone na podstawie danych z czterech badań klinicznych u pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali interferonu (pacjenci wcześniej nie leczeni interferonem): dwa badania u pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b i dwa badania u pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b.

Pacjenci leczeni interferonem alfa-2b i rybawiryną po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia interferonem lub pacjenci leczeni krócej, mogą mieć lepszy profil bezpieczeństwa niż opisany poniżej.

Dane na temat działań niepożądanych wymienionych w **Tabeli 4** pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych w grupie dorosłych, nieleczonych wcześniej pacjentów, u których leczenie trwało 1 rok oraz z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu. Dla odniesienia w **Tabeli 4** wymieniono także pewną liczbę działań niepożądanych, generalnie przypisanych terapii interferonem, ale zgłaszanych w kontekście leczenia zakażenia wirusowego zapalenia wątroby typu C (w skojarzeniu z rybawiryną). Należy także odnieść się do tych działań niepożądanych wymienionych w charakterystyce produktów leczniczych interferonu alfa-2b i peginterferonu alfa-2b, które mogą być przypisywane monoterapii interferonami. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często

($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu produktu Ribawirin stosowanego z pegylowanym interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b	
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenie wirusowe, zapalenie gardła
Często:	Zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenia dróg moczowych
Niezbyt często:	Zakażenie w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie dolnych dróg oddechowych
Rzadko:	Zapalenie płuc*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często:	Nieokreślone nowotwory
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Niedokrwistość, neutropenia
Często:	Niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia
Bardzo rzadko:	Niedokrwistość aplastyczna*
Nieznana:	Wybórcza aplazja czerwonych krwinek, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	Nadwrażliwość na leki
Rzadko:	Sarkoidoza*, reumatoidalne zapalenie stawów (świeżo rozpoznane lub zaostrzenie objawów)
Nieznana:	Zespół Vogta-Koyanagiego-Harady, układowy toczeń trzewny, zapalenie naczyń, ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja.
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, pragnienie
Niezbyt często:	Cukrzyca, hipertriglicydemia*
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często:	Depresja, lęk, labilność emocjonalna, bezsenność
Często:	Myśli samobójcze, psychoza, zachowanie agresywne, splątanie, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego, apatia, zmniejszenie libido, niezwykle sny, płaczliwość

Niezbyt często:	Próby samobójcze, napady paniki, omamy
Rzadko:	Zaburzenia afektywne dwubiegunowe*
Bardzo rzadko:	Samobójstwo*
Nieznana:	Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi*, mania*, zmiana stanu psychicznego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia koncentracji
Często:	Amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, parestezje, dysfonia, utrata smaku, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenia smaku
Niezbyt często:	Neuropatia, neuropatia obwodowa
Rzadko:	Napady drgawkowe (drgawki)*
Bardzo rzadko:	Krwawienie naczyniomózgowe*, niedokrwienie naczyniomózgowe*, encefalopatia*, polineuropatia*
Nieznana:	Porażenie nerwu twarzonego, mononeuropatie
Zaburzenia oka	
Często:	Zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból gałek ocznych, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko
Rzadko:	Krwotoki siatkówkowe*, retinopatie (w tym obrzęk plamki żółtej)*, zamknięcie światła tętnicy środkowej siatkówki*, zamknięcie światła żyły środkowej siatkówki*, zapalenie nerwu wzrokowego*, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego*, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia*, wysiękowe zapalenie siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szumy uszne, ból ucha
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Niezbyt często:	Zawał mięśnia sercowego
Rzadko:	Kardiomiopatia, arytmia*
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie mięśnia sercowego*
Nieznana:	Wysięk osierdziowy*, zapalenie osierdzia*
Zaburzenia naczyń	
Często:	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
Rzadko:	Zapalenie naczyń
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie obwodowe*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Duszność, kaszel

Często:	Krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, suchy kaszel
Bardzo rzadko:	Nacieki w płucach*, zapalenie płuc*, śródmiąższowe zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha
Często:	Wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, ból w prawym, górnym podżebrzu, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy*, zapalenie języka, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, krwawienia z dziąseł, zapalenie dziąseł, luźne stolce, zaburzenia dotyczące zębów, zaparcia, wzdęcia
Niezbyt często:	Zapalenie trzustki, ból w obrębie jamy ustnej
Rzadko:	Niedokrwiennie zapalenie okrężnicy
Bardzo rzadko:	Wrzodziejące zapalenie okrężnicy*
Nieznana:	Zaburzenia okołożębowe, zaburzenia dotyczące zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Powiększenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia*
Bardzo rzadko:	Hepatotoksyczność (w tym zakończona zgonem)*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka
Często:	Łuszczyca, zaostrzenie łuszczycy, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka rumieniowata, poty nocne, nadmierne pocenie się, zapalenie skóry, trądzik, czyrak, rumień, zaburzenia dotyczące skóry, wybroczyny, nadmierna potliwość, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci*
Rzadko:	Sarkoidoza skórna
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona*, martwica toksyczno-rozplywna naskórka*, rumień wielopostaciowy*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy
Często:	Zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach
Niezbyt często:	Ból kości, osłabienie mięśni
Rzadko:	Rabdomioliza*, zapalenie mięśni*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu
Rzadko:	Uszkodzenie nerek, niewydolność nerek*
Bardzo rzadko:	Zespół nerczycowy*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	

Często:	<u>Kobiety</u> : brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy <u>Mężczyźni</u> : impotencja, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zaburzenia czynności seksualnych (nieokreślone)*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość
Często:	Ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie
Niezbyt często:	Obrzęk twarzy
Rzadko:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zmniejszenie masy ciała
Często:	Szmer sercowy, zmiany w moczu

* Ponieważ rybawiryna jest zawsze stosowana z produktem alfa interferon, a wymienione działania niepożądane obejmują doświadczenia z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu, co nie pozwala na dokładne określenie ilościowe częstości występowania działań niepożądanych, zatem częstość przedstawiona powyżej pochodzi z badań klinicznych, w których stosowano rybawirynę w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (pegylowanym lub niepegylowanym).

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 4 g/dl obserwowano u 30 % pacjentów, leczonych rybawiryną i peginterferonem alfa-2b oraz u 37 % pacjentów, leczonych rybawiryną i interferonem alfa-2b. Stężenie hemoglobiny zmniejszyło się do wartości poniżej 10 g/dl u 14 % dorosłych pacjentów i 7 % dzieci i młodzieży leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b.

Większość przypadków niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości miała charakter łagodny (wg WHO stopień 1 lub 2). Stwierdzono kilka przypadków neutropenii o cięższym przebiegu u pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (wg WHO stopień 3: 39 ze 186 pacjentów [21 %] oraz wg WHO stopień 4: 13 ze 186 pacjentów [7 %]); u 7 % pacjentów z tej grupy obserwowano leukopenię 3. stopnia wg WHO.

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów, leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b stwierdzano zwiększenie stężenia kwasu moczowego i bilirubiny pośredniej spowodowane hemolizą. Jednakże wartości te powracały do początkowego poziomu w ciągu czterech tygodni po zakończeniu leczenia. Spośród pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego, tylko u kilku leczonych pacjentów wystąpiły kliniczne objawy dny moczanowej. U żadnego z pacjentów nie była konieczna modyfikacja leczenia ani wycofanie z badań klinicznych.

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV:

U pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, otrzymujących rybawirynę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b, do innych działań niepożądanych (których nie obserwowano u pacjentów zakażonych tylko jednym wirusem), opisywanych w badaniach klinicznych z częstością występowania większą niż 5 %, należały: kandydoza jamy ustnej (14 %), nabyta lipodystrofia (13 %), zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ (8 %), zmniejszenie łaknienia (8 %), zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (9 %), ból pleców (5 %), zwiększenie aktywności amylazy w surowicy krwi (6 %), zwiększenie stężenia kwasu mlekowego w surowicy krwi (5 %), cytotoxiczne zapalenie wątroby (6 %), zwiększenie aktywności lipazy (6 %) i bóle kończyn (6 %).

Toksyczność mitochondrialna:

Opisywano występowanie toksyczności mitochondrialnej i kwasicy mleczanowej u pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leczenie NRTI w skojarzeniu z rybawiryną, stosowaną w leczeniu jednoczesnego zakażenia wirusem HCV (patrz punkt 4.4).

Wartości laboratoryjne u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV:

Chociaż toksyczne działanie hematologiczne w postaci neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości występuje częściej u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, większość z tych nieprawidłowości może być korygowana poprzez zmianę dawki i rzadko konieczne jest przedwczesne zakończenie leczenia (patrz punkt 4.4). Zaburzenia hematologiczne były częściej opisywane u pacjentów otrzymujących rybawirynę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących rybawirynę w skojarzeniu z interferonem alfa-2b. W Badaniu 1 (patrz punkt 5.1) zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilii poniżej wartości 500 komórek/mm³ obserwowano w przypadku 4 % (8/194) pacjentów, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej wartości 50 000/mm³ w przypadku 4 % (8/194) pacjentów otrzymujących rybawirynę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b. Niedokrwistość (wartość hemoglobiny < 9,4 g/dl) była opisywana u 12 % (23/194) pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b.

Zmniejszenie liczby limfocytów CD4+:

Leczenie rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b było związane ze zmniejszeniem bezwzględnej liczby limfocytów CD4+ w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii bez zmniejszenia odsetka tych komórek. Zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ było odwracalne po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu terapii. Leczenie rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b nie miało zauważalnego negatywnego wpływu na kontrolowanie wirerii HIV w czasie leczenia i po jego zakończeniu. W przypadku pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV/HIV i liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l istnieją ograniczone dane (N = 25) dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 4.4).

Należy odwołać się do odpowiedniej Charakterystyki Produktu Leczniczego z grupy leczniczych produktów przeciwretrowirusowych zgodnie z leczeniem przeciwretrowirusowym, które ma być prowadzone jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu poznania oraz umiejętnego postępowania z działaniem toksycznym właściwym dla każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności rybawiryny i peginterferonu alfa-2b.

Dzieci i młodzież:

Leczenie skojarzone z peginterferonem alfa-2b

W badaniu klinicznym z udziałem 107 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b, modyfikacje dawek były konieczne u 25 % pacjentów, najczęściej z powodu niedokrwistości, neutropenii i utraty masy ciała. Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży był zazwyczaj zbliżony do działań niepożądanych obserwowanych u osób dorosłych, chociaż u dzieci może wystąpić zahamowanie wzrostu. Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające (patrz punkt 4.4). Utrata masy ciała i zahamowanie wzrostu występowały bardzo często podczas leczenia (pod koniec leczenia, średnie zmniejszenie percentyla masy ciała i wzrostu w stosunku do początku leczenia, wynosiło odpowiednio 15 percentyli i 8 percentyli), a przy tym zahamowaniu uległo tempo wzrostu (< 3 percentyli u 70 % pacjentów).

Pod koniec 24-tygodniowego okresu obserwacji po leczeniu u wszystkich pacjentów, średnie zmniejszenie percentyla wzrostu i masy ciała, w stosunku do początku leczenia, nadal wynosiło odpowiednio 3 percentyle oraz 7 percentyli, a u 20 % dzieci, które kontynuowały leczenie, zaobserwowano zahamowanie wzrostu (tempo wzrostu < 3 percentyli). Dane pośrednie z długotrwałej obserwacyjnej części tego badania wskazują, że u 22 % (16/74) dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, z czego u 3 (4 %) dzieci wystąpił spadek o > 30 percentyli, pomimo niestosowania leczenia od ponad 1 roku. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla

wzrostu po 1 roku długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny wśród dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

W tym badaniu najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów były: gorączka (80 %), bóle głowy (62 %), neutropenia (33 %), uczucie zmęczenia (30 %), utrata apetytu (29 %) i rumień w miejscu wstrzyknięcia (29 %). Tylko 1 pacjent przerwał leczenie w wyniku działania niepożądanego (małopłytkowość). Większość działań niepożądanych zaobserwowanych w tym badaniu miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Ciężkie działania niepożądane zaobserwowano u 7 % (8/107) wszystkich pacjentów i obejmowały one ból w miejscu wstrzyknięcia (1 %), bóle kończyn (1 %), bóle głowy (1 %), neutropenię (1 %) i gorączkę (4 %). Ważnymi działaniami niepożądanymi, jakie wystąpiły po zastosowaniu leczenia w tej populacji pacjentów, były: nerwowość (8 %), agresja (3 %), złość (2 %), depresja/obniżenie nastroju (4 %) i niedoczynność tarczycy (3 %), a 5 pacjentów otrzymało leczenie lewotyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy/podwyższonego stężenia TSH.

Leczenie skojarzone z interferonem alfa-2b

W badaniach klinicznych z udziałem 118 dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 16 lat, leczonych rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b, u 6 % przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Chociaż występuje specyficzne dla dzieci i młodzieży niebezpieczeństwo zahamowania rozwoju fizycznego wyrażane jako zmniejszenie percentyla wzrostu (średnie zmniejszenie o 9 percentyli) i masy ciała (średnie zmniejszenie o 13 percentyli) w czasie leczenia, profil działań niepożądanych w badanej, ograniczonej populacji dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. W 5-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia średni wzrost dzieci pozostawał na 44. percentylu, czyli poniżej mediany dla reprezentatywnej populacji i poniżej średniego wzrostu wyjściowego (48. percentyla). U dwudziestu (21 %) z 97 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, w tym u 10 z tych 20 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 30 percentyli od rozpoczęcia leczenia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji (do 5 lat). Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla wzrostu od rozpoczęcia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

Ponadto w czasie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4 % wobec 1 %). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano także inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo odczyn w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, jadłowstręt, wymioty i labilność emocjonalna występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. U 30 % pacjentów była konieczna modyfikacja dawki najczęściej z powodu niedokrwistości i neutropenii.

Dane na temat działań niepożądanych wymienionych w **Tabeli 5** pochodzą z dwóch wielośrodkowych badań klinicznych przeprowadzonych w grupie dzieci i młodzieży z zastosowaniem leczenia rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5 Działania niepożądane zgłaszane bardzo często, często i niezbyt często w grupie dzieci i młodzieży w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b	
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenie wirusowe, zapalenie gardła

Często:	Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, paciorkowcowe zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, ropień okołozębowy, grypa, opryszczka warg, opryszczka, zakażenia dróg moczowych, zapalenie pochwy, zapalenia żołądka i jelit
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, glistnica, owsica, półpasiec, zapalenie tkanki podskórnej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często:	Nieokreślone nowotwory
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Niedokrwistość, neutropenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często:	Niedoczynność tarczycy
Często:	Nadczynność tarczycy, wirylizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt, zwiększenie łaknienia, zmniejszenie łaknienia
Często:	Hipertriglicydemia, hiperurykemia
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często:	Depresja, bezsenność, labilność emocjonalna
Często:	Myśli samobójcze, agresja, splątanie, labilność emocjonalna, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, lęk, zmiany nastroju, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykle sny, apatia
Niezbyt często:	Nietypowe zachowania, obniżenie nastroju, zaburzenia emocjonalne, uczucie strachu, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy, zawroty głowy
Często:	Hiperkineza, drżenia, dysfonia, parestezje, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, zaburzenia koncentracji, senność, zaburzenia uwagi, obniżona jakość snu
Niezbyt często:	Nerwoból, letarg, pobudzenie psychoruchowe
Zaburzenia oka	
Często:	Zapalenie spojówek, bóle gałek ocznych, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych
Niezbyt często:	Krwotoki spojówkowe, świąd oka, zapalenie rogówki, nieostre widzenie, światłowstręt
Zaburzenia uszu i błędnika	
Często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Często:	Tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Bładość, zaczerwienienie
Niezbyt często:	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	

Często:	Duszność, przyspieszenie oddechu, krwawienia z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, bóle gardła i krtani
Niezbyt często:	Świsty, dyskomfort w nosie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, biegunka, nudności
Często:	Owrzodzenie ust, wrzodzące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, dyspepsja, zapalenie kącików ust, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia dotyczące odbyticy, zaburzenia dotyczące żołądka i jelit, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia dotyczące zębów, dyskomfort w żołądku, bóle jamy ustnej
Niezbyt często:	Zapalenie dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Nieprawidłowa czynność wątroby
Niezbyt często:	Powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, wysypka
Często:	Świąd, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, nadmierna potliwość, trądzik, zaburzenia dotyczące skóry, zaburzenia dotyczące paznokci, odbarwienia skóry, suchość skóry, rumień, wybroczyny
Niezbyt często:	Zaburzenia pigmentacji, atopowe zapalenie skóry, złuszczenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy
Często:	Bóle kończyn, bóle pleców, skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia dotyczące oddawania moczu, nietrzymanie moczu, białkomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	<u>Kobiety</u> : brak miesiączki, krwotok miesięczkowy, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia dotyczące pochwy <u>Mężczyźni</u> : ból jąder
Niezbyt często:	<u>Kobiety</u> : bolesne miesiączkowanie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, drażliwość

Często:	Ból w klatce piersiowej, obrzęk, dolegliwości bólowe, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, suchość w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna
Niezbyt często:	Dyskomfort w klatce piersiowej, bóle twarzy, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zmniejszenie tempa wzrostu (mniejszy wzrost i (lub) masa ciała w stosunku do wieku)
Często:	Zwiększenie stężenia tyreotropiny, zwiększenie stężenia tyreoglobuliny
Niezbyt często:	Dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał przeciwko tarczycy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia skóry
Niezbyt często:	Stłuczenia

Większość nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w badaniu klinicznym rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby krwinek białych, płytek krwi, neutrofilów oraz zwiększenie stężenia bilirubiny mogą wymagać zmniejszenia dawek lub całkowitego przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Wprawdzie u niektórych pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b w badaniu klinicznym obserwowano nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, to jednak wartości te powróciły do poziomu wyjściowego w okresie kilku tygodni po zakończeniu leczenia.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z zastosowaniem rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b największą przyjętą dawką było 10 g rybawiryny (50 x 200 mg) oraz 39 milionów j.m. interferonu alfa-2b (13 wstrzyknięć podskórnych po 3 miliony j.m.), które pacjent przyjął w ciągu jednego dnia w celu popełnienia samobójstwa. Pacjent poddany był obserwacji na oddziale intensywnej opieki medycznej przez dwa dni, w czasie których nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem leków.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy), kod ATC: J05AB04.

Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Mechanizm działania rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z interferonem alfa-2b na wirusa HCV jest nieznany. Monoterapię doustnymi postaciami rybawiryny badano jako metodę leczenia przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C w kilku badaniach klinicznych. Wyniki tych badań wykazały, że rybawiryna w monoterapii nie ma wpływu na eliminację wirusa zapalenia wątroby (HCV-RNA) lub poprawę w badaniu histologicznym wątroby po 6 do 12 miesiącach leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Badania kliniczne rybawiryny u dorosłych

Zastosowanie rybawiryny w leczeniu skojarzonym z interferonem alfa-2b oceniano w wielu badaniach klinicznych. Pacjenci zakwalifikowani do tych badań mieli przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby typu C, potwierdzone dodatnim wynikiem HCV-RNA (> 30 j.m./ml) w oznaczeniu metodą

łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. polymerase chain reaction – PCR), biopsją wątroby potwierdzającą histologicznie diagnozę przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby bez innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby oraz nieprawidłową aktywnością ALAT w surowicy.

Pacjenci dotychczas nieleczeni

W trzech badaniach oceniano zastosowanie interferonu u wcześniej nieleczonych pacjentów, w dwóch stosowano rybawirynę i interferon alfa-2b (C95-132 i I95-143), a w jednym rybawiryna i peginterferon alfa-2b (C/I98-580). We wszystkich przypadkach leczenie prowadzono przez rok, a następnie obserwowano przez 6 miesięcy. Trwała odpowiedź pod koniec okresu obserwacji była znamienne większa w grupach leczonych rybawiryną i interferonem alfa-2b (41 % wobec 16 %, $p < 0,001$).

W badaniach klinicznych C95-132 i I95-143 wykazano, że zastosowanie rybawiryny w skojarzeniu z interferonem alfa-2b było znamienne bardziej skuteczne niż zastosowanie interferonu alfa-2b w monoterapii (podwojenie wskaźników trwałej odpowiedzi). Leczenie skojarzone spowodowało również zmniejszenie wskaźnika nawrotu.

W badaniu klinicznym C/I98-580, 1530 dotychczas nieleczonych pacjentów otrzymywało przez rok jeden z poniższych schematów leczenia:

- produkt Ribavirin (800 mg/dobę) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) (n = 511).
- produkt Ribavirin (1 000/1 200 mg/dobę) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień przez jeden miesiąc, a następnie 0,5 mikrograma/kg mc./tydzień przez 11 miesięcy) (n = 514).
- produkt Ribavirin (1 000/1 200 mg/dobę) + interferon alfa-2b (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) (n = 505).

W badaniu tym, skojarzenie rybawiryny z peginterferonem alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) było znacznie skuteczniejsze niż skojarzenie rybawiryny z interferonem alfa-2b, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem 1 wirusa. Długotrwałą odpowiedź oceniano na podstawie wskaźnika odpowiedzi w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć stopień odpowiedzi. W przeprowadzonym badaniu wykazano jednak, że stopień odpowiedzi zależy również od dawki rybawiryny podawanej w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. U pacjentów otrzymujących rybawirynę w dawce $> 10,6$ mg/kg mc. (dla typowego pacjenta o masie ciała 75 kg była to dawka 800 mg, bez względu na genotyp lub miano wirusa, stopień odpowiedzi był znacznie większy niż u pacjentów otrzymujących rybawirynę w dawce $\leq 10,6$ mg/kg mc. (**Tabela 6**). U pacjentów otrzymujących $> 13,2$ mg/kg mc. rybawiryny stopień odpowiedzi był jeszcze większy.

Tabela 6 Trwała odpowiedź wirusologiczna po leczeniu rybawiryną + peginterferonem alfa-2b (w zależności od dawki rybawiryny [mg/kg mc.], genotypu i miana wirusa)				
Genotyp HCV	Dawka rybawiryny (mg/kg mc.)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Wszystkie genotypy	Wszystkie	54 %	47 %	47 %
	$\leq 10,6$	50 %	41 %	27 %
	$> 10,6$	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Wszystkie	42 %	34 %	33 %
	$\leq 10,6$	38 %	25 %	20 %
	$> 10,6$	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 $\leq 600\ 000$ j.m./ml	Wszystkie	73 %	51 %	45 %
	$\leq 10,6$	74 %	25 %	33 %
	$> 10,6$	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 $> 600\ 000$ j.m./ml	Wszystkie	30 %	27 %	29 %
	$\leq 10,6$	27 %	25 %	17 %

	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Wszystkie	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R Rybawiryna (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc.)

P 0,5/R Rybawiryna (1 000/1 200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 do 0,5 mikrograma/kg mc.)

I/R Rybawiryna (1 000/1 200 mg) + interferon alfa-2b (3 mln j.m.)

Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusem HCV/HIV

Przeprowadzono dwa badania kliniczne w grupie pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV. Uzyskane w obydwu badaniach wyniki przedstawiono w **Tabeli 7**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci losowo, podzieleni na dwie grupy, otrzymywali rybawirynę (800 mg/dobę) w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg mc./tydzień) lub rybawirynę (800 mg/dobę) w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci losowo, podzieleni na 2 grupy, otrzymywali rybawirynę (800-1 200 mg/dobę w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) lub rybawirynę (800-1 200 mg/dobę w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, za wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz mianem wirusa < 800 000 j.m./ml (Amplicor), dla których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 7 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV

	Badanie 1¹			Badanie 2²		
	produkt Ribavirin (800 mg/dobę) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg mc./tydzień)	produkt Ribavirin (800 mg/dobę) + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	poziom istotności ^a	produkt Ribavirin (800-1 200 mg/dobę) ^d + peginterferon alfa-2b (100 lub 150 ^e µg/tydzień)	produkt Ribavirin (800-1 200 mg/dobę) ^d + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	poziom istotności ^{c,b}
Wszyscy	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1,4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2,3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu

a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Heanszel Chi-kwadrat

b: poziom istotności dla testu Chi-kwadrat

c: pacjenci o masie ciała < 75 kg otrzymywali 100 µg/tydzień peginterferonu alfa-2b, natomiast pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg otrzymywali 150 µg/tydzień peginterferonu alfa-2b

d: dawkowanie produktu Ribavirin: 800 mg u pacjentów o masie ciała mniejszej od 60 kg, 1 000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1 200 mg u pacjentów o masie ciała większej od 75 mg

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.

Odpowiedź histologiczna

Biopsje wątroby przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu w Badaniu 1. Biopaty wątroby uzyskano od 210 pacjentów z 412 badanych (51 %). Zarówno wskaźnik Metavir, jak i liczba punktów w skali Ishak'a uległy zmniejszeniu u pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b. Redukcja była istotna u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (-0,3 dla wskaźnika Metavir i -1,2 wg skali Ishak'a). U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, wskaźniki pozostały na stałym poziomie (-0,1 dla wskaźnika Metavir i -0,2 wg skali Ishak'a). Pod względem aktywności zmian histologicznych, u około jednej trzeciej pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź, obserwowano poprawę, zaś w żadnym z tych przypadków nie stwierdzono progresji. W odniesieniu do stopnia włóknienia, w tym badaniu nie obserwowano żadnej poprawy.

Stopień stłuszczenia wątroby uległ znaczącej poprawie u pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 3.

Ponowne leczenie rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b prowadzone u pacjentów z nawrotem choroby

W dwóch badaniach określono zastosowanie rybawiryny w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu (C95-144 i I95-145); 345 pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby, u których doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu interferonem, leczono przez 6 miesięcy, a następnie obserwowano przez kolejne 6 miesięcy. Leczenie skojarzone rybawiryną i interferonem alfa-2b spowodowało uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 10-krotnie większej liczby pacjentów niż po monoterapii interferonem alfa-2b (49 % wobec 5 %, $p < 0,0001$). Wynik ten był stały, niezależnie od standardowych czynników prognostycznych odpowiedzi na interferon alfa-2b, takich jak miano wirusa, genotyp HCV i obraz histologiczny.

Skuteczność długoterminowa – dorośli

Do dwóch, dużych badań z długoterminowym okresem monitorowania zakwalifikowano 1 071 pacjentów i 567 pacjentów, leczonych we wcześniejszych badaniach odpowiednio niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny) i pegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny). Celem badań była ocena czasu utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej i wpływu trwałej eliminacji wirusa na wynik kliniczny. Odpowiednio 462 pacjentów i 327 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. U 12 z 492 pacjentów i tylko u 3 z 366 pacjentów z trwałą odpowiedzią nastąpił nawrót.

Według Kaplana-Meiera, czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi powyżej 5 lat u pacjentów leczonych niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny) wynosi 97 % (95 % poziom ufności: 95-99 %), a dla pacjentów leczonych pegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny) wynosił 99 % (95 % poziom ufności: 98-100 %). Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV interferonem alfa-2b (pegylowany lub niepegylowany, w skojarzeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia” przewlekłego zakażenia HCV. Jednakże, nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

Badania kliniczne rybawiryny u dzieci i młodzieży:

Rybawiryna w skojarzeniu z interferonem alfa-2b

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 16 lat ze skompensowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA (oznaczanym w wybranym laboratorium z zastosowaniem doświadczonej metody RT-PCR) zostały zakwalifikowane do dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych. Pacjenci otrzymywali rybawirynę w dawce 15 mg/kg mc./dobę w skojarzeniu z interferonem alfa-2b w dawce 3 milionów j.m./m² pc. trzy razy w tygodniu przez 1 rok i byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 118 pacjentów: 57 % płci męskiej, 80 % rasy kaukaskiej, i 78 % zakażonych wirusem o genotypie 1, 64 % w wieku ≤ 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych stopień trwałej

odpowiedzi wirusologicznej u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. Z powodu braku danych pochodzących z tych dwóch badań wielośrodkowych, dotyczących dzieci z ciężką progresją choroby oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania rybawiryny i interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8). Wyniki badań zamieszczono w **Tabeli 8**.

Tabela 8 Trwała odpowiedź wirusologiczna: dzieci i młodzież wcześniej nieleczone	
	Rybawiryna 15 mg/kg mc./dobę + interferon alfa-2b 3 miliony j.m./m² pc. 3 razy w tygodniu
Odpowiedź całkowita ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Liczba (%) pacjentów

a. Definiowana jako HCV RNA poniżej limitu wykrywalności doświadczalnej metody RT-PCR pod koniec okresu leczenia i w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia

Skuteczność długoterminowa – dzieci i młodzież

W pięcioletnim, długoterminowym, obserwacyjnym badaniu kontrolnym uczestniczyło 97 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu prowadzonym w ramach dwóch wspomnianych wcześniej badań wielośrodkowych. Badanie to ukończyło 70 % (68/97) spośród wszystkich zakwalifikowanych do niego pacjentów, przy czym u 75 % (42/56) stwierdzono trwałą odpowiedź. Celem badania była coroczna ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu prowadzonym przez 48 tygodni z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny. U wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, poza jednym, utrzymywała się trwała odpowiedź wirusologiczna w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia interferonem alfa-2b z rybawiryną. Trwała odpowiedź w okresie 5 lat oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosi 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] dla pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Ponadto, u 98 % (51/52) osób z prawidłową aktywnością AlAT podczas kontroli w tygodniu 24. utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT podczas ostatniej wizyty.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV z zastosowaniem niepegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny prowadzi do długoterminowej eliminacji wirusa, co jest związane z ustąpieniem zapalenia wątroby i klinicznym „wyleczeniem” przewlekłego zakażenia HCV. Jednak nie wyklucza to wystąpienia zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z marskością (w tym z rakiem wątrobowokomórkowym).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po jednorazowym, doustnym podaniu rybawiryna szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (średni t_{max} = 1,5 h), z szybką fazą dystrybucji i przedłużoną fazą eliminacji (po podaniu jednej dawki okres półtrwania wchłaniania, dystrybucji i eliminacji wynoszą odpowiednio 0,05; 3,73 i 79 godzin). Wchłanianie leku jest znaczne. Tylko około 10 % dawki znakowanej radioaktywnie wydalone jest z kałem. Jednakże, całkowita biodostępność wynosi około 45 % - 65 %, co wydaje się, że jest spowodowane efektem pierwszego przejścia. Po jednorazowym podaniu rybawiryny w dawkach od 200 do 1 200 mg istnieje liniowa zależność między podaną dawką a AUC_{0-24} . Objętość dystrybucji wynosi około 5 000 l. Rybawiryna nie wiąże się z białkami osocza.

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu doustnym cechuje się dużą zmiennością wewnątrz- i międzypersonalną (zmienność międzypersonalna wynosi około 30 % dla AUC i C_{max}), co może być związane ze znacznym efektem pierwszego przejścia oraz przemieszczeniem wewnątrz i poza kompartment krwi.

Transport rybawiryny w kompartmentach nieosoczowych był najdokładniej badany w krwinkach czerwonych. Wykazano, że bierze w nim udział głównie równoważna translokaza nukleozydowa typu e_s. Nośnik ten występuje na błonach komórkowych niemal wszystkich komórek i może odpowiadać za dużą objętość dystrybucji rybawiryny. Stosunek stężenia rybawiryny w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi około 60:1. Nadmiar rybawiryny w pełnej krwi spowodowany jest jej gromadzeniem w erytrocytach.

Rybawiryna ma dwie drogi metabolizmu: 1) droga odwracalnej fosforylacji; 2) droga rozkładu, w której dochodzi do odłączenia rybozy i hydrolizy amidowej w wyniku czego powstaje metabolit -triazolowy kwas karboksylowy. Zarówno rybawiryna, jak i jej metabolity pochodne karboksamidu triazolu i triazolowego kwasu karboksylowego są wydalane przez nerki.

Po podaniu wielokrotnym rybawiryna jest gromadzona w osoczu z sześciokrotnym stosunkiem AUC_{12h} dawki wielokrotnej do jednorazowej. Po doustnym podaniu 600 mg dwa razy na dobę, stan równowagi osiągany jest mniej więcej w ciągu 4 tygodni, przy czym średnie stężenie w osoczu w stanie równowagi wynosi około 2 200 ng/ml. Po przerwaniu leczenia, okres półtrwania wynosił około 298 h, co prawdopodobnie odzwierciedla powolną eliminację z kompartmentów pozacoszowych.

Przenikanie do płynu nasiennego: Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

Wpływ pokarmu: Biodostępność rybawiryny po jednorazowym podaniu doustnym zwiększała się po jednoczesnym podaniu posiłku z dużą zawartością tłuszczu (AUC_{0-t} i C_{max} zwiększały się o 70 %). Być może zwiększona biodostępność w tym badaniu była wynikiem opóźnionego pasażu rybawiryny lub zmiany pH. Znaczenie kliniczne wyników uzyskanych w badaniu po podaniu jednej dawki jest nieznane. W głównym badaniu oceniającym skuteczność kliniczną leku, pacjentów instruowano, aby przyjmowali rybawirynę w czasie posiłków w celu osiągnięcia maksymalnego stężenia rybawiryny w osoczu.

Czynność nerek: Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek była zmieniona (zwiększenie AUC_{0-t} i C_{max}) w porównaniu z grupą kontrolną (klirens kreatyniny > 90 ml/minutę). Najprawdopodobniej wynika to ze zmniejszonego klirensu leku u tych pacjentów. Hemodializa zasadniczo nie zmienia stężenia rybawiryny.

Czynność wątroby: Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (klasa A, B lub C w klasyfikacji Child-Pugh) jest podobna w porównaniu z grupą kontrolną.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat): Nie wykonano badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże, w badaniach farmakokinetyki populacyjnej, wiek nie był istotnym czynnikiem wpływającym na kinetykę rybawiryny; czynnikiem najważniejszym jest czynność nerek.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej wykonano na podstawie wartości stężeń w próbkach surowicy pobranych oddzielnie w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych. Wykazano, że głównymi czynnikami wpływającymi na klirens leku były masa ciała, płeć, wiek oraz stężenie kreatyniny w surowicy. Klirens u mężczyzn był o około 20 % większy niż u kobiet. Klirens zwiększał się proporcjonalnie do masy ciała i zmniejszał się po przekroczeniu wieku 40 lat. Wpływ tych zmiennych na klirens rybawiryny wydaje się mieć ograniczone znaczenie kliniczne ze względu na istotną zmienność resztkową niewuwzględnioną przez ten model.

Dzieci i młodzież:

Rybawiryna w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Właściwości farmakokinetyczne rybawiryiny i interferonu alfa-2b po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zebrano w **Tabeli 9**. Farmakokinetyka rybawiryiny i interferonu alfa-2b (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Tabela 9 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla interferonu alfa-2b i produktu Ribavirin po podaniu wielokrotnym u dzieci oraz młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C		
Parametr	Rybawiryna 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 miliony j.m./m ² pc. 3 razy w tygodniu (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nie oznaczony

*AUC₁₂ (ng.h/ml) dla produktu Ribavirin; AUC₀₋₂₄ (j.m.h/ml) dla interferonu alfa-2b

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rybawiryna: U wszystkich badanych gatunków zwierząt rybawiryna w dawkach dużo mniejszych niż zalecane u ludzi jest embriotoksyczna lub teratogenna, lub wykazuje oba te działania. Obserwowano nieprawidłowości w budowie czaszki, podniebienia, oka, zuchwy, kończyn, układu kostnego oraz przewodu pokarmowego. Częstość występowania i stopień ciężkości działania teratogennego zwiększał się ze zwiększeniem dawki rybawiryiny. Przeżywalność płodów i nowo narodzonych zwierząt była zmniejszona.

W badaniach toksyczności u młodych szczurów, którym od 7. do 63. dnia po urodzeniu podawano rybawirynę w dawce 10, 25 i 50 mg /kg, obserwowano zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu, które w następstwie objawiało się nieznacznym zmniejszeniem masy ciała, długości ciemieniowo-pośladkowej i długości kości. Po zakończeniu okresu zdrowienia, zmiany dotyczące kości piszczelowej i udowej były nieznaczne, chociaż ogólnie statystycznie znamienne w porównaniu do grupy kontrolnej u osobników męskich dla wszystkich dawek oraz u osobników żeńskich, którym podawano dwie największe dawki, w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie obserwowano zmian histopatologicznych w kościach. Nie obserwowano wpływu rybawiryiny na rozwój neurobehawioralny i rozwój układu rozrodczego. Stężenia w osoczu, osiągnięte u młodych szczurów, były poniżej stężeń w osoczu u ludzi stosujących dawki terapeutyczne.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że rybawiryna w pierwszej kolejności uszkadza erytrocyty. Wkrótce po rozpoczęciu podawania występuje niedokrwistość, która szybko ustępuje po zakończeniu leczenia.

W 3. i 6. miesięcznych badaniach na myszach wykonanych w celu oceny wpływu produktu Ribavirin na jądra i nasienie, nieprawidłowości w nasieniu występowały po podaniu dawek 15 mg/kg i większych. Dawki te powodują u zwierząt narażenie układowe znacznie mniejsze od osiąganego u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. Po zaprzestaniu podawania całkowite ustąpienie zaburzeń czynności jąder spowodowanych przez rybawirynę następuje w ciągu jednego lub dwóch cykli spermatogenezy (patrz punkt 4.6).

Badania genotoksyczności wykazały, że rybawiryna wykazuje pewne działanie genotoksyczne. Rybawiryna była aktywna w Teście Transformacji Balb/3T3, przeprowadzonym w warunkach *in vitro*. Działanie genotoksyczne było obserwowane w teście chłoniaka u myszy, a w dawkach 20-200 mg/kg w teście mikrojądrowym u myszy. Test dominującej letalności u szczurów był negatywny, co wskazuje, że mutacje powstające u szczurów nie są przekazywane w plemnikach.

Konwencjonalne badania działania rakotwórczego u gryzoni, w których narażenia w porównaniu do ekspozycji u ludzi w czasie leczenia było małe (u szczurów współczynnik 0,1 a u myszy 1), nie wykazały działania rakotwórczego rybawiryny. Ponadto, w 26 tygodniowym badaniu działania rakotwórczego u szczepu heterozygotycznych myszy p53(+/-) rybawiryna w największej tolerowanej dawce 300 mg/kg nie powodowała rozwoju guzów (współczynnik narażenia na podstawie stężenia w osoczu około 2,5 w porównaniu do ekspozycji u ludzi). Badania te sugerują, że rakotwórcze działanie rybawiryny u ludzi jest mało prawdopodobne.

Rybawiryna z interferonem: Rybawiryna stosowana w leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b nie powodowała żadnych innych działań niepożądanych, których nie obserwowano wcześniej po podaniu każdego z tych leków osobno. Główną zmianą związaną z leczeniem była przemijająca, łagodna do umiarkowanej, niedokrwistość. Stopień jej nasilenia był większy niż po zastosowaniu każdego leku z osobna.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość tabletki powlekanej:

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K 25
Krospowidon
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian
Otoczka:
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane Ribavirin BioPartners pakowane są w blistry z chlorku poliwinylu (PVC)/chlorku poliwinylidenu (PVDC) i folię aluminiową.

Opakowania po 84, 112, 140 i 168 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/626/001	84 tabletki powlekane
EU/1/10/626/002	112 tabletek powlekanych
EU/1/10/626/003	140 tabletek powlekanych
EU/1/10/626/004	168 tabletek powlekanych

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 06 kwietnia 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Niemcy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 5 z 27 kwietnia 2009 roku, przedstawionej w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Nie dotyczy. Niniejszy wniosek dotyczy produktu generycznego. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania dla produktu referencyjnego nie stwierdzono konieczności dodatkowych czynności minimalizujących ryzyko.

PSUR

Plan składania raportów PSUR powinien być zgodny z planem składania raportów PSUR dla referencyjnego produktu leczniczego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Medicinal product no longer authorised

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Medicinal product no longer authorised

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Opakowanie zewnętrzne****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ribavirin BioPartners 200 mg tabletki powlekane

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka Ribavirin BioPartners zawiera 200 mg rybawiryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

84 tabletki powlekane
112 tabletek powlekanych
140 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/626/001 (84 tabletki powlekane)
EU/1/10/626/002 (112 tabletek powlekanych)
EU/1/10/626/003 (140 tabletek powlekanych)
EU/1/10/626/004 (168 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Ribavirin BioPartners

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Folia blistra

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ribavirin BioPartners 200 mg

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biopartners GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Medicinal product no longer authorised

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Ribavirin BioPartners 200 mg tabletki powlekane Rybawiryna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ribavirin BioPartners i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ribavirin BioPartners
3. Jak przyjmować lek Ribavirin BioPartners
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ribavirin BioPartners
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK RIBAVIRIN BIOPARTNERS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Ribavirin BioPartners zawiera jako substancję czynną rybawirynę. Lek Ribavirin BioPartners zatrzymuje namnażanie wielu rodzajów wirusów, w tym wirusa zapalenia wątroby typu C. Lek Ribavirin BioPartners stosuje się zawsze w skojarzeniu z interferonem alfa-2b – nie należy stosować go w monoterapii.

Pacjenci wcześniej nieleczeni:

Lek Ribavirin BioPartners w skojarzeniu z interferonem alfa-2b jest stosowany do leczenia pacjentów w wieku 3 lat i starszych, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV) z wyjątkiem genotypu 1. Dla dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 47 kg lek dostępny jest w postaci roztworu.

Dorośli pacjenci wcześniej leczeni:

Skojarzenie leku Ribavirin BioPartners z interferonem alfa-2b jest stosowane do leczenia pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy wcześniej odpowiedzieli na leczenie interferonem alfa w monoterapii, ale u których nastąpił nawrót choroby.

Nie ma dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rybawiryny z innymi postaciami interferonu (np. innymi niż alfa-2b).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Nie zaleca się stosowania leku Ribavirin BioPartners u pacjentów w wieku poniżej 3 lat.

Kiedy nie stosować leku Ribavirin BioPartners

Jeżeli którekolwiek z poniższych sytuacji dotyczą pacjenta lub leczonego dziecka, **nie należy przyjmować** leku Ribavirin BioPartners i **należy poinformować o tym lekarza:**

- uczulenie (nadwrażliwość) na rybawirynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Ribavirin BioPartners (patrz punkt 6, Inne informacje)
- ciąża lub planowanie zajścia w ciążę (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”)
- ciężkie choroby osłabiające organizm, łącznie z ciężkimi chorobami nerek
- karmienie piersią

- jakiegokolwiek wcześniejsze ciężkie dolegliwości ze strony serca lub jakiegokolwiek dolegliwości ze strony serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy
- przebyte ciężkie dolegliwości ze strony wątroby niezwiązane z wirusowym zapaleniem wątroby typu C
- jakiegokolwiek przebyte choroby krwi, w tym niedokrwistość (mała liczba krwinek), talasemia lub niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- przebyta w przeszłości choroba autoimmunologiczna, bieżące autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub stosowanie leków, które hamują aktywność układu odpornościowego (który chroni organizm przed zakażeniami i niektórymi chorobami)

Dzieci i młodzieży nie wolno stosować leczenia skojarzonego z zastosowaniem leku Ribavirin BioPartners i interferonu alfa, jeśli u pacjenta w przeszłości występowały ciężkie zaburzenia neurologiczne lub psychiczne, takie jak ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Jeśli pacjent w przeszłości chorował na jakiegokolwiek inne poważne choroby, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Przypomnienie: Należy również pamiętać o przeczytaniu punktu „Kiedy nie stosować” zamieszczonego w ulotce dla pacjenta dla interferonu alfa-2b przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ribavirin BioPartners.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Ribavirin BioPartners

Należy **niewzłocznie** zasięgnąć porady lekarza w razie wystąpienia objawów ciężkiej reakcji alergicznej (takich jak problemy z oddychaniem, świsty lub pokrzywka) podczas stosowania tego leczenia.

Dzieci i młodzież o masie ciała mniejszej niż 47 kg:

Nie zaleca się stosowania leku Ribavirin BioPartners w postaci tabletek.

Należy **poinformować lekarza**, jeżeli pacjenta lub leczonego dziecka dotyczą następujące sytuacje:

- jeśli u dorosłego pacjenta występują lub występowały kiedyś ciężkie **zaburzenia neurologiczne lub psychiczne**, , zaburzenia świadomości, , utrata przytomności, **myśli samobójcze** lub **próby samobójcze**, bądź **nadużywanie w przeszłości substancji psychoaktywnych** (np. alkoholu lub niektórych leków).
- jeśli u pacjenta występowała kiedyś **depresja** lub objawy związane z depresją (np. uczucie smutku, przygnębienie itp.) w czasie leczenia rybawiryną
- jeśli pacjentka jest w **wieku rozrodczym** (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”)
- jeśli partnerka **pacjenta** jest w wieku rozrodczym (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”)
- jeśli u pacjenta wcześniej występowały ciężkie dolegliwości ze strony **serca** lub występuje choroba serca
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej **65 lat** lub ma dolegliwości ze strony **nerek**
- jeśli u pacjenta występuje obecnie lub występowała w przeszłości jakakolwiek **poważna choroba**
- jeśli u pacjenta występują dolegliwości ze strony **tarczycy**

Podczas leczenia skojarzonego rybawiryną z interferonem alfa obserwowano **zaburzenia zębów i dziąseł**, które mogą prowadzić do utraty zębów. Ponadto obserwowano **suchość w jamie ustnej**, która może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego stosowania rybawiryny w skojarzeniu z interferonem alfa. Pacjent powinien dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić **wymioty**. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać jamę ustną po wymiotach.

Podczas leczenia lekiem Ribavirin BioPartners w skojarzeniu z interferonem alfa u pacjentów mogą wystąpić **problemy z oczami**, a w rzadkich przypadkach utrata widzenia. Pacjenci otrzymujący rybawirynę w skojarzeniu z interferonem alfa powinni być poddani początkowemu badaniu okulistycznemu. Każdy pacjent, który zgłasza pogorszenie lub utratę wzroku, musi być niezwłocznie

poddany całościowemu badaniu okulistycznemu. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami oczu (np. w przypadku retinopatii cukrzycowej lub nadciśnieniowej) należy przeprowadzać okresowe badania kontrolne w czasie leczenia skojarzonego z zastosowaniem rybawiryny i interferonu alfa. Leczenie skojarzone z zastosowaniem rybawiryny i interferonu alfa należy przerwać u pacjentów, u których wystąpią zaburzenia oczu lub dojdzie do pogorszenia wcześniej istniejących zaburzeń.

Przypomnienie: Należy przeczytać punkt „Kiedy zachować szczególną ostrożność” w ulotce dla pacjenta dla nterferonu alfa-2b przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego.

Stosowanie leku Ribavirin BioPartners z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent lub leczone dziecko:

- przyjmuje aktualnie lub przyjmował ostatnio leki, również takie, które wydawane są bez recepty.
- otrzymuje azatioprynę w skojarzeniu z rybawiryną i pegylowanymi interferonami alfa, z powodu możliwości wystąpienia zwiększonego ryzyka rozwoju ciężkich zaburzeń krwi.
- jest zakażony zarówno **ludzkim wirusem niedoboru odporności** (jest HIV-dodatni), jak i **wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)** oraz jest leczony lekami stosowanymi w zakażeniu wirusem HIV [nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (**NRTI**) i (lub) poddawany wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (**HAART**)]:
 - Przyjmowanie leku Ribavirin BioPartners w skojarzeniu z interferonem alfa i lekami stosowanymi w zakażeniu wirusem HIV może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby i nieprawidłowości w obrazie krwi (zmniejszenia liczby krwinek czerwonych przenoszących tlen, pewnego rodzaju krwinek białych odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń oraz niezbędnych do krzepnięcia krwi komórek zwanych płytkami krwi).
 - U pacjentów leczonych jednocześnie **zydowudyną** lub **stawudyną** z powodu zakażenia wirusem ludzkiego niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*, HIV) lub zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS) nie jest pewne, czy lek Ribavirin BioPartners nie zmieni działania tych leków. Dlatego u tych pacjentów wykonuje się regularne badania kontrolne krwi w celu upewnienia się, czy nie dochodzi do pogorszenia zakażenia wirusem HIV. W przypadku stwierdzenia pogorszenia zakażenia HIV lekarz podejmie decyzję, czy leczenie lekiem Ribavirin BioPartners musi być zmienione, czy też nie. Ponadto u pacjentów leczonych **zydowudyną** i **rybawiryną** w skojarzeniu z **interferonami alfa** może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (małej liczby czerwonych krwinek). Dlatego nie zaleca się stosowania zydowudyny i rybawiryny w skojarzeniu z interferonami alfa.
 - Ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (zwiększenia ilości kwasu mlekowego w organizmie) i zapalenia trzustki nie zaleca się jednoczesnego podawania **rybawiryny** i **didanozyny**, należy także unikać stosowania **rybawiryny** i **stawudyny**.
 - U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z zaawansowaną chorobą wątroby, poddawanych terapii HAART, może występować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności wątroby. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Przypomnienie: Należy również przeczytać punkt „Stosowanie z innymi lekami” w ulotce dla pacjenta dla interferonu alfa-2b przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego.

Stosowanie leku Ribavirin BioPartners z jedzeniem i pićm

Lek Ribavirin BioPartners należy przyjmować z posiłkiem.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować leku Ribavirin BioPartners u kobiet w **ciąży**. Lek Ribavirin BioPartners może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka (zarodka).

Zarówno kobiety, jak mężczyźni leczeni tym lekiem, muszą zachowywać **szczególne środki ostrożności** podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:

- **Dziewczyna lub kobieta** jest w wieku rozrodczym:
Wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu, musi być ujemny. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.
- **Mężczyzna:**
Nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że **używa prezerwatyw**. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybowiryny do organizmu kobiety.
Jeśli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe.
Mężczyzna leczony lekiem Ribavirin BioPartners lub, jego partnerka, muszą stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia mężczyzny i w ciągu 7 miesięcy po przerwaniu leczenia. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Ribavirin BioPartners”).

Leku Ribavirin BioPartners nie wolno stosować u kobiet **karmiących piersią**. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ribavirin BioPartners należy przerwać karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Ribavirin BioPartners nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jednak interferon alfa-2b może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Dlatego w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia, senności lub spłątania w czasie leczenia nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Ogólne informacje na temat stosowania leku Ribavirin BioPartners:

Nie należy stosować tego leku u dzieci w wieku **poniżej 3 lat**.

Lek Ribavirin BioPartners należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Nie należy przyjmować dawki większej niż zalecana. Lek należy przyjmować przez czas zalecony przez lekarza. Właściwą dawkę leku Ribavirin BioPartners ustala lekarz prowadzący na podstawie masy ciała pacjenta lub dziecka.

Wykonywane będą **standardowe badania krwi** w celu określenia czynności krwi, nerek i wątroby.

- Badania krwi będą wykonywane regularnie w celu ułatwienia lekarzowi określenia skuteczności prowadzonego leczenia.
- W zależności od wyników tych badań lekarz może zdecydować o zmianie liczby tabletek przyjmowanych przez pacjenta lub leczone dziecko i przepisać lek Ribavirin BioPartners w opakowaniu innej wielkości i (lub) zmienić czas stosowania leczenia.
- Jeśli wystąpią ciężkie zaburzenia ze strony nerek i wątroby, wówczas stosowanie leku zostanie przerwane.

Zazwyczaj stosowana dawka, w zależności od masy ciała pacjenta, jest przedstawiona w poniższej tabeli:

1. Poszukać linii wskazującej masę ciała osoby dorosłej lub dziecka/nastolatka.
Przypomnienie: jeśli dziecko jest w wieku poniżej 3 lat, nie podawać leku.
2. Odczytać w tej samej linii, ile tabletek należy przyjąć.
Przypomnienie: jeśli instrukcje lekarza różnią się od ilości podanej w poniższej tabeli, wówczas należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza.
3. W razie jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Ribavirin BioPartners tabletki powlekane do stosowania doustnego – dawka w zależności od masy ciała		
Masa ciała pacjenta dorosłego (kg)	Zazwyczaj stosowana dawka dobową dawka leku Ribavirin BioPartners	Liczba tabletek 200 mg
< 65	800 mg	2 tabletki rano i 2 tabletki wieczorem
65 - 80	1000 mg	2 tabletki rano i 3 tabletki wieczorem
81 - 105	1200 mg	3 tabletki rano i 3 tabletki wieczorem
> 105	1400 mg	3 tabletki rano i 4 tabletki wieczorem
Masa ciała dziecka/nastolatka (kg)	Zazwyczaj stosowana dawka dobową dawka leku Ribavirin BioPartners	Liczba tabletek 200 mg
47 - 49	600 mg	1 tabletką rano i 2 tabletki wieczorem
50 - 65	800 mg	2 tabletki rano i 2 tabletki wieczorem
> 65	<i>patrz dawka dla osób dorosłych i odpowiednia liczba tabletek powlekanych</i>	

Dawkę leku przyjmuje się doustnie w trakcie posiłku i popija wodą. Nie należy żuć tabletek powlekanych. Dla dzieci i młodzieży, które nie mogą połknąć tabletki, rybawiryna dostępna jest w postaci roztworu doustnego.

Przypomnienie: Lek Ribavirin BioPartners jest stosowany tylko w skojarzeniu z interferonem alfa-2b w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. W celu uzyskania pełnych informacji należy przeczytać punkt „Jak stosować” zamieszczony w ulotce dla pacjenta dla interferonu alfa-2b.

Interferony mogą powodować nietypowe uczucie zmęczenia, dlatego pacjenci samodzielnie wstrzykujący sobie lek, powinni robić to przed udaniem się na spoczynek, a osoby opiekujące się nieletnim pacjentem powinny podawać interferon przed udaniem się dziecka na spoczynek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ribavirin BioPartners

Należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Pominięcie zastosowania leku Ribavirin BioPartners

Pacjent samodzielnie przyjmujący lek Ribavirin BioPartners w skojarzeniu z interferonem alfa-2b, bądź opiekun dziecka przyjmującego lek, powinien możliwie jak najszybciej przyjąć/podać pominiętą dawkę tego samego dnia. Jeśli od pominięcia dawki upłynął cały dzień, należy skonsultować się z lekarzem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Należy przeczytać punkt „Możliwe działania niepożądane” zamieszczony w ulotce dla pacjenta dla interferonu alfa-2b.

Jak każdy lek, lek Ribavirin BioPartners stosowany w skojarzeniu z produktami z grupy interferonów alfa może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W razie wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych podczas leczenia lekiem Ribavirin BioPartners i interferonem alfa-2b należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego:
--

U niektórych pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z interferonem występowała depresja. W niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych, myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami wobec innych). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Pacjent musi być pewny, że w przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu będzie natychmiast szukał pomocy. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w jego zachowaniu.

Dzieci i młodzież są szczególnie wrażliwe na wystąpienie depresji w czasie stosowania rybawiryny i interferonu alfa. Jeśli wystąpią u nich jakiegokolwiek objawy nietypowego zachowania, uczucie depresji lub chęć zadania krzywdy sobie lub komuś, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się na ostry dyżur.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):

W okresie jednego roku leczenia skojarzonego rybawiryną z interferonem alfa-2b, u niektórych dzieci i nastolatków nie uzyskano oczekiwanego wzrostu lub przyrostu masy ciała. Niektóre dzieci nie osiągnęły przewidywanego wzrostu w okresie 1–5 lat po zakończeniu leczenia.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia któregośkolwiek z następujących działań niepożądanych podczas leczenia lekiem Ribavirin BioPartners w skojarzeniu z zastosowaniem leku zawierającego interferon alfa:

- ból w klatce piersiowej lub długotrwanie utrzymujący się kaszel; zaburzenia rytmu serca, omdlenie,
- splątanie, depresja, myśli samobójcze lub zachowanie agresywne, próby samobójcze, myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych,
- uczucie drętwienia lub mrowienia,
- trudności w zasypianiu, myśleniu lub skupianiu uwagi;
- silne bóle żołądka; czarne lub smołowate stolce; obecność krwi w kale lub w moczu, bóle w okolicy lędźwiowej lub w boku,
- bolesne lub utrudnione oddawanie moczu
- ciężkie krwawienia z nosa,
- gorączka lub dreszcze rozpoczynające się po upływie kilku tygodni leczenia,
- zaburzenia widzenia lub słuchu,
- ciężka wysypka skórna lub zaczerwienienie.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, wymienionych poniżej, przedstawiono w następujący sposób:

Bardzo częste	(występują u więcej niż 1 pacjenta na 10)
Częste	(występują u 1 do 10 pacjentów na 100)
Niezbyt częste	(występują u 1 do 10 pacjentów na 1000)
Rzadkie	(występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000)
Bardzo rzadkie	(występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000)
Nieznane	(nie można oszacować częstości występowania na podstawie dostępnych danych)

Następujące działania niepożądane zgłaszano podczas leczenia skojarzonego rybawiryną i produktami z grupy interferonów alfa u **dorosłych**:

Bardzo często zgłaszane działania niepożądane:

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (co może powodować uczucie zmęczenia, duszność, zawroty głowy), zmniejszenie liczby neutrofilów (co może zwiększać podatność na różne zakażenia),
- problemy z koncentracją, uczucie niepokoju lub nerwowość, wahania nastroju, uczucie depresji lub drażliwość, uczucie zmęczenia, problemy z zasypianiem lub wybudzaniem się,
- kaszel, suchość w jamie ustnej, zapalenie gardła (ból gardła),

- biegunka, zawroty głowy, gorączka, objawy grypopodobne, bóle głowy, nudności, dreszcze, zakażenia wirusowe, wymioty, osłabienie,
- utrata apetytu, utrata masy ciała, bóle żołądka,
- suchość skóry, podrażnienie, ból lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, wypadanie włosów, świąd, bóle mięśni, uogólnione bóle mięśniowe, bóle stawów i mięśni, wysypka.

Często zgłaszane działania niepożądane:

- zmniejszenie liczby komórek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi, nazywanych płytkami krwi, co może powodować łatwe powstawanie zasinień i spontaniczne krwawienia, zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych, zwanych limfocytami, które pomagają w zwalczaniu zakażeń, zmniejszenie aktywności tarczycy (mogące powodować uczucie zmęczenia, depresję, zwiększoną wrażliwość na zimno i inne objawy), nadmiar cukru lub kwasu moczowego (jak w dnie moczanowej) we krwi, małe stężenie wapnia we krwi, ciężka niedokrwistość,
- zakażenia grzybicze lub bakteryjne, płaczliwość, pobudzenie, niepamięć, osłabienie pamięci, nerwowość, nietypowe zachowania, agresywne zachowanie, złość, wahania nastroju, uczucie splątania, utrata zainteresowania, zaburzenia psychiczne, nietypowe sny, skłonność do samookaleczania, uczucie senności, problemy ze snem, brak zainteresowania seksem lub impotencja, zawroty głowy,
- nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, podrażnienie lub ból lub zakażenie oka, suchość oczu lub łzawienie, zaburzenia słyszenia lub mowy, szum w uszach, zakażenia ucha, bóle uszu, opryszczka (opryszczka pospolita), zaburzenia smaku, utrata smaku, krwawienie z dziąseł lub owrzodzenia jamy ustnej, uczucie palącego języka, owrzodzenia języka, zapalenie dziąseł, problemy z zębami, migrena, zakażenia układu oddechowego, zapalenie zatok, krwawienie z nosa, nieproduktywny kaszel, przyspieszony oddech lub duszność, zatłoczony nos lub katar, pragnienie, zaburzenia dotyczące zębów,
- szmer nad sercem (nieprawidłowy odgłos bicia serca), bóle lub dyskomfort w klatce piersiowej, omdlenie, złe samopoczucie, uderzenia gorąca, nasilona potliwość, nietolerancja gorąca i nadmierna potliwość, spadek lub wzrost ciśnienia tętniczego, kołatanie serca (odczuwanie bicia serca), przyspieszona akcja serca,
- wzdęcia, zaparcia, niestrawność, gaz w jelitach (wzdęcia), zwiększenie apetytu, podrażnienie jelita grubego, podrażnienie prostaty, żółtaczka (zażółcenie skóry), luźne stolce, ból po prawej stronie żeber, powiększenie wątroby, niestrawność, potrzeba częstego oddawania moczu, oddawanie większej ilości moczu niż normalnie, zakażenia dróg moczowych, nieprawidłowości w oddawaniu moczu,
- bolesne, nieregularne miesiączki lub brak miesiączki, ciężkie lub przedłużające się miesiączki, bolesne miesiączki, schorzenia jajników lub pochwy, bóle piersi, problemy z erekcją,
- zaburzenie struktury włosów, trądzik, zapalenie stawów, zasinienia, wyprysk (zmieniona zapalnie, zaczerwieniona, swędząca i sucha skóra, czasem ze zmianami sączącymi), pokrzywka, zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zmiany w obrębie paznokci, skurcze mięśni, uczucie drętwienia lub mrowienia, bóle kończyn, ból w miejscu wstrzyknięcia, bóle stawów, drżenie rąk, łuszczyca, spuchnięte lub obrzękłe ręce i kostki, nadwrażliwość na światło słoneczne, wysypka z uniesionymi, plamistymi zmianami, zaczerwienienie skóry lub inne zmiany skórne, obrzęk twarzy, obrzęk węzłów chłonnych, zwiększone napięcie mięśni, guzy (nieokreślone), niestabilność podczas chodzenia, zaburzenia gospodarki wodnej.

Niezbyt często występujące działania niepożądane:

- słyszenie lub widzenie nieistniejących rzeczy,
- atak serca, napady paniki,
- reakcje nadwrażliwości na lek,
- zapalenie trzustki, ból w kościach, cukrzyca,
- osłabienie mięśni.

Rzadko występujące działania niepożądane:

- napady padaczkowe (drgawki),
- zapalenie płuc,
- reumatoidalne zapalenie stawów, zaburzenia czynności nerek,

- ciemne lub luźne stolce, intensywne bóle brzucha,
- sarkoidoza (choroba charakteryzującą się długotrwałą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólami i obrzmieniem stawów, uszkodzeniami skóry i powiększeniem węzłów chłonnych),
- zapalenie naczyń.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:

- samobójstwo.

Nieznane działania niepożądane:

- myśli dotyczących zachowań zagrażających życiu innych,
- mania (zwiększona aktywność lub nadmiernie dobre samopoczucie),
- zapalenie osierdzia (stan zapalny błony otaczającej serce), wysięk osierdziowy (gromadzenie płynu między osierdziem (błoną otaczającą serce), a sercem).

Następujące działania niepożądane zgłaszano u dzieci i młodzieży otrzymujących rybawirynę oraz interferon alfa-2b:

Bardzo często zgłaszane działania niepożądane:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (mogące powodować uczucie zmęczenia, duszność, zawroty głowy), zmniejszenie liczby neutrofilii (mogące zwiększać podatność na różne zakażenia),
- zmniejszenie aktywności tarczycy (mogące powodować uczucie zmęczenia, depresję, zwiększoną wrażliwość na zimno i inne objawy),
- uczucie depresji lub drażliwość, nudności, złe samopoczucie, wahania nastroju, uczucie zmęczenia, problemy z zasypianiem lub wybudzanie się, zakażenia wirusowe, osłabienie,
- biegunka, zawroty głowy, gorączka, objawy grypopodobne, bóle głowy, zmniejszenie lub zwiększenie apetytu, spadek masy ciała, zmniejszenie szybkości rozwoju fizycznego (wzrostu i masy ciała), bóle po prawej stronie żeber, zapalenie gardła (ból gardła), dreszcze, bóle żołądka, wymioty,
- suchość skóry, utrata owłosienia, podrażnienie, ból lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd, bóle mięśni, uogólnione bóle mięśni, bóle stawów i mięśni, wysypka.

Często zgłaszane działania niepożądane:

- spadek liczby odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi komórek określanych jako płytki krwi (mogące powodować większą skłonność do zasinień i spontanicznych krwawień),
- zwiększenie ilości trójglicerydów we krwi, nadmiar kwasu moczowego (tak jak w chorobie określanej jako dna moczanowa) we krwi, zwiększenie aktywności tarczycy (mogące powodować nerwowość, nietolerancję gorąca i nadmierną potliwość, utratę masy ciała, kołatanie serca, drżenia),
- pobudzenie, złość, agresywne zachowanie, zaburzenia zachowania, problemy z koncentracją, niestabilność emocjonalna, omdlenie, uczucie niepokoju lub nerwowość, uczucie zimna, uczucie splątania, pobudzenie psychoruchowe, senność, brak zainteresowania lub uwagi, wahania nastroju, bóle, obniżenie jakości snu, lunatyzm, próby samobójcze, problemy ze snem, nietypowe sny, próby samookaleczenia,
- zakażenia bakteryjne, przeziębienia, zakażenia grzybicze, zaburzenia widzenia, suchość oczu lub łzawienie, zakażenia uszu, podrażnienie lub ból lub zakażenie oka, zmiany smaku, zmiany głosu, opryszczka, kaszel, zapalenie dziąseł, krwawienia z nosa, podrażnienie nosa, bóle jamy ustnej, zapalenie gardła (ból gardła), przyspieszone oddychanie, zakażenia układu oddechowego, złuszczenie naskórka na wargach i w kącikach ust, duszność, zapalenie zatok, kichanie, owrzodzenia jamy ustnej, owrzodzenia języka, uczucie zatkanego nosa lub katar, bóle gardła, bóle zębów, ropnie zębów, inne zmiany dotyczące zębów, zawroty głowy, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, uderzenia gorąca, kołatanie serca (uczucie szybkiego rytmu serca), przyspieszenie akcji serca,
- zaburzenia czynności wątroby,
- kwaśne odbijanie, bóle pleców, moczenie nocne, zaparcia, zaburzenia dotyczące żołądka i przełyku lub odbyticy, nietrzymanie moczu lub kału, zwiększenie apetytu, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, niestrawność, luźne stolce,

- zaburzenia oddawania moczu, zakażenia układu moczowego,
- zaburzone lub nieregularne miesiączkowanie bądź brak miesiączki, nietypowo nasilone i wydłużone krwawienia miesiączkowe, zaburzenia dotyczące pochwy, zapalenie pochwy, bóle jąder, rozwój męskich cech płciowych,
- trądzik, łatwe siniaczenie, wyprysk (zmieniona zapalnie, zaczerwieniona, swędząca i sucha skóra, czasem ze zmianami sączącymi), zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości na dotyk, nasilona potliwość, zwiększenie ruchów mięśni, wzmożone napięcie mięśni, podrażnienie lub świąd w miejscu wstrzyknięcia, bóle kończyn, zmiany w obrębie paznokci, uczucie drętwienia lub mrowienia, bladeść skóry, wysypka z uniesionymi, plamistymi zmianami, drżenie rąk, zaczerwienienie skóry lub inne zmiany skórne, przebarwienia skóry, nadwrażliwość skóry na światło słoneczne, rany skóry, obrzęk na skutek kumulacji nadmiaru wody, obrzęk węzłów chłonnych, drżenia, guzy (nieokreślone).

Niezbyt często występujące działania niepożądane:

- nietypowe zachowanie, zaburzenia emocjonalne, lęk, koszmary senne,
- krwawienie z błon śluzowych wyściełających powierzchnię wewnętrzną powiek, nieostre widzenie, senność, nietolerancja światła, świąd oczu, bóle twarzy, zapalenie dziąseł,
- dyskomfort w klatce piersiowej, problemy z oddychaniem, zakażenia płuc, dyskomfort w nosie, zapalenie płuc, świsty,
- niskie ciśnienie tętnicze,
- powiększenie wątroby,
- bolesne miesiączkowanie,
- świąd w okolicy odbytu (owsiki lub glisty), wysypka pęcherzowa (półpasiec), zmniejszenie wrażliwości na dotyk, skurcze mięśni, bóle skóry, bladeść, złuszczenie skóry, zaczerwienienie, obrzęk.

Zgłaszano również próby samookaleceń u dorosłych, dzieci i młodzieży.

Lek Ribavirin BioPartners w skojarzeniu z produktem z grupy interferonów alfa może również powodować:

- niedokrwistość aplastyczną, aplazję czystoczerwonokrwinkową (chorobę, w której organizm przestaje wytwarzać lub zmniejsza wytwarzanie czerwonych krwinek), co powoduje wystąpienie ciężkiej niedokrwistości, której objawami mogą być nietypowe zmęczenie i brak energii,
- urojenia,
- zakażenie górnych i dolnych dróg oddechowych,
- zapalenie trzustki,
- ciężkie postacie wysypek, które mogą być związane z powstawaniem pęcherzy w jamie ustnej, nosie, oczach i na innych błonach śluzowych (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona), martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (powstawanie pęcherzy i złuszczenie górnej warstwy skóry).

Następujące dodatkowe działania niepożądane zgłaszano również podczas stosowania rybawiryny w skojarzeniu z produktem z grupy interferonów alfa:

- niezwykle myśli, słuchowe lub wzrokowe wrażenia, które w rzeczywistości nie istnieją, zmieniony stan psychiczny, dezorientacja,
- obrzęk naczynioruchowy (obrzęk dłoni, stóp, wokół kostek, twarzy, warg, ust lub gardła, co może prowadzić do trudności w przełykaniu lub oddychaniu), udar (incydenty naczyniowo-mózgowe),
- zespół Vogta-Koyanagi-Harady (autoimmunologiczna choroba zapalna obejmująca oczy, skórę, błony ucha oraz opony mózgu i rdzenia kręgowego),
- skurcz oskrzeli i reakcja anafilaktyczna (ciężka, obejmująca cały organizm reakcja alergiczna), uporczywy kaszel,
- problemy z oczami, w tym uszkodzenie siatkówki, zwężenie tętnicy siatkówki, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk oczu i białe złogi typu „kłębków waty” w siatkówce,
- powiększenie obwodu brzucha, zgaga, problemy z wypróżnieniami lub bolesne wypróżnienia,

- ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, siniaki, nasilony ból w obrębie kończyny, podudzia lub uda, utrata zakresu ruchów, sztywność, sarkoidoza (choroba charakteryzująca się długotrwałą gorączką, utratą masy ciała, bólem i obrzękiem stawów, uszkodzeniami skóry i obrzękiem węzłów chłonnych).

Lek Ribavirin BioPartners w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b może również powodować:

- ciemny, mętny lub nietypowo zabarwiony mocz,
- trudności w oddychaniu, zmiany w rytmie serca, ból w klatce piersiowej, ból promieniujący do lewego ramienia, ból szczęki,
- utratę przytomności,
- utratę funkcji, opadanie lub utratę siły w mięśniach twarzy, zaburzenia czucia,
- utratę widzenia.

W przypadku stwierdzenia któregokolwiek z tych objawów, pacjent lub jego opiekun powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

W przypadku **dorosłych pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV**, którzy **otrzymują leczenie zakażenia HIV**, dodanie leku Ribavirin BioPartners i peginterferonu alfa-2b może zwiększyć ryzyko zaburzeń czynności wątroby wynikającej ze stosowania intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART) i zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby i rozwoju nieprawidłowości w obrazie krwi (zmniejszenia liczby czerwonych krwinek przenoszących tlen, białych krwinek odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń oraz płytek krwi niezbędnych do krzepnięcia krwi) (NRTI).

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, otrzymujących terapię HAART, podczas leczenia skojarzonego rybawiryną i peginterferonem alfa-2b występowały następujące inne działania niepożądane (niewymienione powyżej wśród działań niepożądanych u osób dorosłych):

- zmniejszenie apetytu,
- ból pleców,
- zmniejszenie liczby limfocytów CD4,
- zaburzenia metabolizmu tłuszczów,
- zapalenie wątroby,
- bóle kończyn,
- kandydoza jamy ustnej (pleśniawki jamy ustnej),
- różne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych krwi.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Ribavirin BioPartners po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie stosować leku Ribavirin BioPartners bez porady lekarza lub farmaceuty, jeśli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie tabletek.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Ribavirin BioPartners

Substancją czynną jest rybawiryna.

Jedna tabletkowa powlekana zawiera 200 mg rybawiryny.

Inne składniki leku to:

- rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, powidon K25, krzemionka koloidalna, magnezu stearynian.
- otoczka tabletki: hypromeloza, makrogol, tytanu dwutlenek.

Jak wygląda lek Ribavirin BioPartners i co zawiera opakowanie

Lek Ribavirin BioPartners to okrągła, biała tabletką powlekana, zaokrąglona w górnej i dolnej części.

Lek Ribavirin BioPartners dostępny jest w różnych wielkościach opakowań zawierających 84, 112, 140 lub 168 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Niemcy

Tel.: +49 (0)7121 948 7756

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds.

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

Medicinal product no longer authorised