

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Medicinal product no longer authorised

1. NÁZOV LIEKU

Ribavirin BioPartners 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta Ribavirinu BioPartners obsahuje 200 mg ribavirínu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Okrúhla, biela, bikonvexná filmom obalená tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ribavirin BioPartners je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C ako vírusovej (HCV) infekcie u dospelých, detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich a musí sa použiť iba ako súčasť kombinovaného režimu s interferónom alfa-2b. Ribavirin sa nesmie použiť v monoterapii.

Nie sú k dispozícii informácie o bezpečnosti alebo účinnosti použitia ribavirínu spolu s inými formami interferónu (t.j. inými ako je alfa-2b).

Predtým neliečení pacienti

Dospelí pacienti: Ribavirin BioPartners v kombinácii s interferónom alfa-2b je indikovaný na liečbu predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C všetkých typov okrem genotypu 1, bez dekompenzácie pečene, so zvýšenými hladinami alanínaminotransferázy (ALT) a pozitívnym nálezom ribonukleovej kyseliny vírusu hepatitídy C HCV-RNA (pozri časť 4.4).

Deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci: Ribavirin BioPartners v kombinovanom režime s interferónom alfa-2b je určený na použitie pri liečbe predtým neliečených detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich trpiacich chronickou hepatitídou C všetkých typov okrem genotypu 1, bez dekompenzácie pečene a s pozitívnym nálezom HCV-RNA.

Pri rozhodovaní, či liečbu posunúť do dospelosti, je dôležité zohľadniť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu. Reverzibilita inhibície rastu nie je istá. Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad (pozri časť 4.4).

Pacienti so zlyhaním predchádzajúcej liečby

Dospelí pacienti: Ribavirin BioPartners v kombinácii s interferónom alfa-2b je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí odpovedali (na konci liečby sa u nich preukázala normalizácia hladín ALT) na predchádzajúcu monoterapiu interferónom alfa, ale u ktorých následne došlo k relapsu ochorenia (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať lekár so skúsenosťami v liečení chronickej hepatitídy C.

Ribavirin BioPartners sa musí používať v kombinácii s interferónom alfa-2b.

Prečítajte si, prosím, aj informácie o predpisovaní lieku s obsahom interferónu alfa-2b v súhrne charakteristických vlastností (SPC) daného lieku.

Dávka, ktorá sa má podať

Dávka Ribavirinu BioPartners sa určuje podľa telesnej hmotnosti pacienta. Tablety Ribavirinu BioPartners sa podávajú perorálne každý deň, rozdelené do dvoch dávok (ráno a večer), spolu s jedlom.

Dospelí pacienti:

Dávka Ribavirinu BioPartners sa určuje podľa telesnej hmotnosti pacienta (**Tabuľka 1**). Ribavirin BioPartners sa musí používať v kombinácii s interferónom alfa-2b (3 milióny medzinárodných jednotiek [MIU] trikrát týždenne). Voľba kombinovaného režimu závisí od charakteristík pacienta. Podávaný režim sa má zvoliť na základe očakávanej účinnosti a bezpečnosti kombinovanej liečby pre individuálneho pacienta (pozri časť 5.1).

Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Denná dávka Ribavirinu BioPartners	Počet 200 mg filmom obalených tabliet
< 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 ráno, 2 večer

b: 2 ráno, 3 večer

c: 3 ráno, 3 večer

d: 3 ráno, 4 večer

Filmom obalené tablety Ribavirinu BioPartners v kombinácii s interferónom alfa-2b:

Na základe výsledkov klinických štúdií sa odporúča liečiť pacientov minimálne šesť mesiacov. Počas týchto klinických štúdií, v ktorých boli pacienti liečení jeden rok, bolo u pacientov, ktorí nedosiahli virologickú odpoveď po šiestich mesiacoch liečby (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), dosiahnutie trvalej virologickej odpovede (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie po šiestich mesiacoch od ukončenia liečby) nepravdepodobné.

Dĺžka liečby - predtým neliečení pacienti

- **Genotypy iné ako genotyp 1:** Rozhodnutie o predĺžení liečby na jeden rok u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA po šiestich mesiacoch liečby, má byť založené na iných prognostických faktoroch (napr. vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Dĺžka liečby - opätovná liečba

- **Genotyp 1:** U pacientov, ktorí majú po šiestich mesiacoch liečby negatívny nález HCV-RNA, má liečba pokračovať ďalších šesť mesiacov (t.j. celkovo jeden rok).
- **Genotyp iný ako genotyp 1:** U pacientov s negatívnym nálezom HCV-RNA po šiestich mesiacoch liečby má rozhodnutie o predĺžení liečby na jeden rok závisieť od iných prognostických faktorov (napr. vek > 40 rokov, mužské pohlavie, prítomnosť premostujúcej fibrózy).

Deti vo veku 3 rokov a staršie a dospelávajúci:

Poznámka: Ak ide o pacientov s telesnou hmotnosťou < 47 kg, alebo ktorí nedokážu prehĺtať tablety, k dispozícii je perorálny roztok ribavirínu a ak je to vhodné, má sa použiť.

U detí a dospelávajúcich závisí dávkovanie Ribavirinu BioPartners od pacientovej telesnej hmotnosti a dávkovanie interferónu alfa-2b od plochy povrchu tela.

Dávka, ktorá sa má podať pri kombinovanej terapii s interferónom alfa-2b:

V klinických štúdiách vykonaných v tejto skupine pacientov sa ribavirín používal v dávke 15 mg/kg/deň a interferón alfa-2b v dávke 3 milióny medzinárodných jednotiek (MIU)/m² trikrát týždenne (**Tabuľka 2**).

Tabuľka 2 Dávka Ribavirinu BioPartners určená podľa telesnej hmotnosti pri používaní v kombinácii s interferónom alfa-2b u detí a dospelých		
Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Denná dávka Ribavirinu BioPartners	Počet 200 mg filmom obalených tabliet
47 - 49	600 mg	3 filmom obalené tablety ^a
50 - 65	800 mg	4 filmom obalené tablety ^b
> 65	Pozri tabuľku s dávkou pre dospelých (Tabuľka 1)	

^a1 ráno, 2 večer

^b2 ráno, 2 večer

Dĺžka liečby u detí a dospelých

- Genotyp 2 alebo 3: Odporúčaná dĺžka liečby je 24 týždňov.

Úprava dávkovania týkajúca sa všetkých pacientov

Ak sa počas liečby ribavirínom a interferónom alfa-2b vyskytnú závažné nežiaduce reakcie alebo odchýlky laboratórnych hodnôt, ak je to vhodné, upravujte dávkovanie oboch liekov dovedy, kým nežiaduce reakcie neustúpia. Návod na úpravu dávkovania bol vypracovaný v súlade s výsledkami klinických štúdií (pozri Návod na úpravu dávkovania, **Tabuľka 3**). Keďže dodržiavanie liečby môže byť dôležité pre jej výsledok, dávka sa má udržiavať pokiaľ možno čo najviac na úrovni odporúčanej štandardnej dávky. Nie je možné vylúčiť možný negatívny dopad zníženia dávky ribavirínu na výslednú účinnosť.

Tabuľka 3 Návod na úpravu dávkovania na základe laboratórnych parametrov			
Laboratórne hodnoty	Znížte iba dennú dávku Ribavirinu BioPartners (pozri poznámku 1), ak:	Znížte iba dávku interferónu alfa-2b (pozri poznámku 2), ak:	Ukončíte kombinovanú liečbu pri nahlásení nižšie uvedenej hodnoty testu **
Hemoglobín	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dospelí: Hemoglobín u pacientov s anamnézou stabilného ochorenia srdca Deti a dospelí neaplikovateľné (pozri časť 4.4)	pokles hemoglobínu o ≥ 2 g/dl počas ktorejkoľvek 4-týždňovej doby počas liečby (trvalé zníženie dávky)		< 12 g/dl po 4 týždňoch od zníženia dávky
Leukocyty	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrofilý	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	-	< $50 \times 10^9/l$ (dospelí) < $70 \times 10^9/l$ (deti a dospelí)	< $25 \times 10^9/l$ (dospelí) < $50 \times 10^9/l$ (deti a dospelí)
Bilirubín - priamy (konjugovaný)	-	-	2,5 x ULN*
Bilirubín - nepriamy (nekonjugovaný)	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (dospelí) > 5 mg/dl (počas > 4 týždňov)

			(deti a dospelávajúci liečení interferónom alfa-2b),
Kreatinín v sére	-	--	> 2,0 mg/dl
Klírens kreatinínu	-	-	Ukončíte podávanie Ribavirinu BioPartners ak CrCl < 50 ml/minútu
Alanínamino-transferáza (ALT) alebo Aspartátamino-transferáza (AST)	-	-	2 x hodnota pred liečbou a > 10 x ULN* alebo 2 x hodnota pred liečbou a > 10 x ULN*

* Horná hranica referenčného rozpätia

** Informácie o úprave dávkovania a ukončení podávania interferónu alfa-2b nájdete v SPC

Poznámka 1: U dospelých pacientov je 1. zníženie dávky Ribavirinu BioPartners o 200 mg/deň (s výnimkou pacientov, ktorí dostávajú 1 400 mg, u ktorých sa má dávka znížiť o 400 mg/deň). Ak je potrebné, 2. zníženie dávky Ribavirinu BioPartners je o ďalších 200 mg/deň. Pacienti, ktorí majú zníženú dávku Ribavirinu BioPartners na 600 mg denne, užívajú jednu 200 mg tabletu ráno a dve 200 mg tablety večer. U detí a dospelávajúcich pacientov liečených Ribavirínom BioPartners a interferónom alfa-2b, znížte dávku ribavirínu na 7,5 mg/kg/deň.

Poznámka 2: U dospelých pacientov a detí a dospelávajúcich pacientov liečených Ribavirínom BioPartners a interferónom alfa-2b, znížte dávku interferónu alfa-2b na polovičnú dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Použitie pri poruche funkcie obličiek: U pacientov s poruchou funkcie obličiek je farmakokinetika ribavirínu zmenená v dôsledku zníženia zdanlivého klírensu kreatinínu u týchto pacientov (pozri časť 5.2). Preto sa odporúča vyšetriť funkciu obličiek všetkým pacientom pred začatím liečby ribavirínom. Pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/minútu sa ribavirínom nesmú liečiť (pozri časť 4.3). Jedincov s poruchou funkcie obličiek treba starostlivejšie sledovať kvôli možnosti vzniku anémie. Ak sa hladina kreatinínu v sére zvýši na > 2,0 mg/dl (**Tabuľka 3**), podávanie Ribavirinu BioPartners a interferónu alfa-2b sa musí ukončiť.

Použitie pri poruche funkcie pečene: Medzi ribavirínom a funkciou pečene zrejme nedochádza k žiadnej farmakokinetickej interakcii Ribavirinu BioPartners (pozri časť 5.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene preto nie je potrebná úprava dávky ribavirínu. Použitie ribavirínu je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením pečene alebo s dekompenzovanou cirhózou (pozri časť 4.3).

Použitie u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov): Vek zrejme nemá žiaden významný vplyv na farmakokinetiku ribavirínu. Pred začiatkom podávania Ribavirinu sa však, rovnako ako u mladších pacientov, musí skontrolovať funkcia obličiek (pozri časť 5.2).

Použitie u pacientov mladších ako 18 rokov: Ribavirín sa môže používať v kombinácii s interferónom alfa-2b u detí vo veku 3 rokov a starších a dospelávajúcich. Výber liekovej formy závisí od individuálnych charakteristík pacienta (pozri časť 4.1). Bezpečnosť a účinnosť ribavirínu s inými formami interferónu (t.j. inými ako alfa-2b) sa u týchto pacientov nehodnotila.

Pacienti súbežne infikovaní HCV/HIV: Pacienti, ktorí sú liečení nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (NRTI) súbežne s ribavirínom a interferónom alfa-2b, môžu byť vystavení zvýšenému

riziku mitochondriálnej toxicity, laktátovej acidózy a dekompenzácie pečene (pozri časť 4.4).
Prečítajte si, prosím, aj príslušné informácie o predpisovaní antiretrovírusových liekov.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Gravidné ženy (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.3). Ribavirin BioPartners sa nesmie začať podávať, pokiaľ sa tesne pred začiatkom liečby nezíska negatívny výsledok tehotenského testu.
- Laktácia.
- Anamnéza závažného už jestvujúceho ochorenia srdca, vrátane nestabilného alebo neliečeného ochorenia srdca počas predchádzajúcich šiestich mesiacov (pozri časť 4.4).
- Pacienti so závažnými ochoreniami oslabujúcimi organizmus.
- Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek, pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/minútu a/alebo liečení hemodialýzou.
- Závažné poškodenie pečene (stupeň B alebo C Childovej-Pughovej klasifikácie) alebo dekompenzovaná cirhóza pečene.
- Hemoglobínopatie (napr. talasémia, kosáčikovitá anémia).
- Začatie liečby peginterferónom alfa-2b je kontraindikované u HCV/HIV koinfikovaných pacientov s cirhózou a Child-Pughovým skóre ≥ 6 .

Deti a dospelávajúci:

- Jestvujúce alebo prekonané závažné psychiatrické ochorenie, najmä ťažká depresia, samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu.

Vzhľadom na súbežné podávanie peginterferónu alfa-2b alebo interferónu alfa-2b:

- Autoimúna hepatitída alebo anamnéza autoimúneho ochorenia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na psychiku a centrálny nervový systém (CNS):

Počas kombinovanej liečby ribavirínom a peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b a po jej ukončení, najmä počas 6-mesačného obdobia následného sledovania, sa u niektorých pacientov pozorovali závažné účinky na CNS, hlavne depresia, samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu. Počas liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe boli u detí a dospelávajúcich, liečených ribavirínom v kombinácii s interferónom alfa-2b, samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu hlásené častejšie ako u dospelých pacientov (2,4 % oproti 1 %). U detí a dospelávajúcich sa, rovnako ako u dospelých, vyskytli aj ďalšie psychiatrické nežiaduce reakcie (napr. depresia, emocionálna labilita a somnolencia). Počas liečby interferónmi alfa sa pozorovali aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým osobám, ako sú vražedné myšlienky), bipolárnej poruchy, mánie, zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacientov treba prísne sledovať kvôli akýmkoľvek znakom alebo príznakom psychiatrických porúch. Ak sa takéto príznaky vyskytnú, ošetrojúci lekár musí vziať do úvahy možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a zvážiť potrebu ich adekvátnej liečby. Ak psychiatrické príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú, alebo ak sa spozorujú samovražedné myšlienky, treba liečbu Ribavirínom a peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b ukončiť a pacienta odporučiť do náležitej psychiatrickej starostlivosti.

Pacienti s jestvujúcim alebo prekonaným závažným psychiatrickým ochorením: Ak sa liečba Ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b považuje za nutnú u dospelých pacientov s jestvujúcim alebo prekonaným závažným psychiatrickým ochorením, môže sa začať až po zaistení náležitej individuálnej diagnostiky a liečby psychiatrického ochorenia. Použitie Ribavirínu a interferónu alfa-2b alebo peginterferónu alfa-2b je u detí a dospelávajúcich s jestvujúcim alebo prekonaným závažným psychiatrickým ochorením kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pacienti s užívaním/zneužívaním návykových látok:

Pacienti infikovaní HCV, u ktorých sa súčasne vyskytuje porucha v súvislosti s užívaním návykových látok (alkohol, konope, atď.), majú zvýšené riziko rozvoja psychických porúch alebo zhoršenia už

existujúcich psychických porúch, keď sa liečia interferónom alfa. Ak je u týchto pacientov liečba interferónom alfa považovaná za nevyhnutnú, prítomnosť psychických komorbidít a potenciál pre ďalšie užívanie návykových látok majú byť dôkladne posúdené a primerane zvládnuté pred začatím liečby. Ak je to nevyhnutné, má sa na posúdenie, liečbu a sledovanie pacienta zväziť interdisciplinárny prístup vrátane poskytovateľa zdravotnej starostlivosti v odbore psychiatria alebo špecialistu na liečbu závislosti. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní počas liečby a aj po skončení liečby. V prípade opätovného výskytu alebo rozvoja psychických porúch a užívania návykových látok sa odporúča včasná intervencia.

Rast a vývin (deti a dospievajúci):

Počas trvania kombinovanej liečby interferónom (štandardný a pegylovaný)/ribavirínom, trvajúcej 48 týždňov u pacientov vo veku 3 až 17 rokov, bola strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu častá (pozri časti 4.8 a 5.1). Dlhodobejšie údaje dostupné u detí liečených kombinovanou liečbou so štandardným interferónom/ribavirínom tiež ukazujú na značnú retardáciu rastu (zníženie percentilu telesnej výšky o > 15 percentilov v porovnaní na začiatku) u 21 % detí napriek tomu, že boli viac ako 5 rokov bez liečby.

Hodnotenie prínosu/rizika u detí pre každý prípad:

Očakávaný prínos liečby sa má starostlivo zväziť vzhľadom na bezpečnostné zistenia, pozorované u detí a dospievajúcich v klinických skúšaníach (pozri časti 4.8 a 5.1).

- Je dôležité zväziť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorej reverzibilita nie je jasná.
- Toto riziko sa má zväziť vzhľadom na charakteristiku ochorenia dieťaťa, ako sú známky progresie ochorenia (významná fibróza), súbežné ochorenia, ktoré môžu negatívne ovplyvniť progresiu ochorenia (ako je koinfekcia HIV), ako aj prognostické faktory odpovede (HCV genotyp a záťaž vírusom).

Vždy, keď je to možné, má sa dieťa liečiť po náhlom raste v puberte, aby sa znížilo riziko inhibície rastu. Nie sú dostupné údaje o dlhodobých účinkoch na pohlavné dospievanie.

Z výsledkov klinických štúdií vyplýva, že použitie ribavirínu v monoterapii nie je účinné, a že Ribavirin sa nesmie užívať samotný. Bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby sa preukázala iba pri použití ribavirínu spolu s injekčným roztokom peginterferónu alfa-2b alebo interferónu alfa-2b.

Všetkým pacientom, ktorí sa zúčastnili na vybraných štúdiách chronickej hepatitídy C, sa pred zaradením do štúdie vykonala biopsia pečene, ale v niektorých prípadoch (t.j. u pacientov s genotypom 2 a 3) je liečba možná bez histologického overenia. V aktuálnych odporúčaníach pre liečbu si treba overiť, či je biopsia pečene pred začatím liečby potrebná.

Hemolýza: V klinických štúdiách sa pokles hladín hemoglobínu na < 10 g/dl pozoroval až u 14 % dospelých pacientov a 7 % detí a dospievajúcich, ktorí sa liečili ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b. Hoci ribavirín nemá priame účinky na kardiovaskulárny systém, anémia súvisiaca s liečbou ribavirínom môže viesť k zhoršeniu funkcie srdca alebo k exacerbácii príznakov koronárneho ochorenia, prípadne k obom. Ribavirín sa preto musí podávať opatrne pacientom s už jestvujúcim ochorením srdca (pozri časť 4.3). Funkčný stav srdca sa musí vyhodnotiť ešte pred začiatkom liečby a klinicky monitorovať počas nej; ak dôjde k akémukoľvek zhoršeniu, liečba sa musí ukončiť (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárny systém: Dospelých pacientov s anamnézou kongestívneho srdcového zlyhania, infarktu myokardu a/alebo s minulými alebo súčasnými poruchami srdcového rytmu je nutné prísne sledovať. Pred začiatkom liečby, ako aj počas nej, sa odporúča urobiť pacientom s už jestvujúcimi kardiálnymi abnormalitami elektrokardiogram. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne priaznivo reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať ukončenie liečby. Údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca nie sú k dispozícii.

Akútna precitlivosť: Ak vznikne akútna reakcia z precitlivosti (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia), musí sa liečba Ribavirinom ihneď ukončiť a začať náležitá medikamentózna liečba. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Očné zmeny: Ribavirín sa používa v kombinovanej liečbe s alfa interferónmi. V kombinovanej liečbe s alfa interferónmi sa v zriedkavých prípadoch hlásila retinopatia vrátane retinálneho krvácania, retinálne exsudáty, papiloedém, neuropatiu očného nervu a oklúziu retinálnej tepny alebo žily, čo môže mať za následok stratu videnia. Všetkým pacientom sa musí pred začiatkom liečby urobiť očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zhoršenie alebo stratu videnia, musí podstúpiť bezodkladné a kompletne očné vyšetrenie. Pacienti s už jestvujúcimi oftalmologickými poruchami (napr. s diabetickou alebo hypertenznou retinopatiou) musia počas kombinovanej liečby s alfa interferónmi podstupovať pravidelné oftalmologické vyšetrenia. Kombinovaná liečba s alfa interferónmi sa má ukončiť u pacientov, u ktorých vzniknú nové alebo sa zhoršia jestvujúce oftalmologické poruchy.

Funkcia pečene: Všetkých pacientov, u ktorých počas liečby vzniknú významné funkčné abnormality pečene, je nutné prísne sledovať. Liečbu treba ukončiť u pacientov, u ktorých sa predlžujú markery koagulácie, čo môže poukazovať na dekompenzáciu pečene.

Potenciál pre exacerbáciu imunosupresie: V literatúre sú hlásenia o výskyte pancytopenie a o útlme kostnej drene, ku ktorým došlo v priebehu 3 až 7 týždňov po podaní peginterferónu a ribavirínu podaného súbežne s azatioprinom. Táto myelotoxicita bola reverzibilná do 4 až 6 týždňov po vysadení antivirotickej terapie proti hepatitíde C a súčasne podávaného azatioprinu a neobnovila sa po opätovnom zavedení ktoréhokoľvek z týchto liečiv podávaných v monoterapii (pozri časť 4.5).

Špecifické doplnkové sledovanie štítnej žľazy u detí a dospelých:

Približne u 12 až 21 % detí liečených ribavirinom a interferénom alfa-2b (pegylovaným a nepegylovaným) došlo k vzostupu hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). U ďalších približne 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu referenčného rozpätia. Hladiny TSH sa musia vyšetriť pred začiatkom liečby interferénom alfa-2b a všetky v tom čase zistené funkčné abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnými liekmi. Liečba interferénom alfa-2b (pegylovaným a nepegylovaným) sa môže začať, ak je možné hladiny TSH liekmi udržiavať v referenčnom rozpätí. Počas liečby ribavirinom a interferénom alfa-2b a počas liečby ribavirinom a peginterferénom alfa-2b sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa zistia funkčné abnormality štítnej žľazy, má sa stav štítnej žľazy pacienta vyšetriť a liečiť tak, ako je to klinicky vhodné. Deti a dospelí sa majú každé 3 mesiace monitorovať kvôli dôkazu dysfunkcie štítnej žľazy (napr. hladiny TSH).

Súbežná infekcia HCV/HIV:

Mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza:

U HIV-pozitívnych jedincov súbežne infikovaných HCV, ktorí dostávajú liečbu nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI) (najmä ddI a d4T) a kombinovanú liečbu interferénom alfa-2b/ribavirinom, je potrebná opatrnosť. Lekári majú pri podávaní ribavirínu HIV-pozitívnym pacientom liečeným NRTI dôkladne sledovať markery mitochondriálnej toxicity a laktátovej acidózy. Zvlášť:

- sa neodporúča súbežné podávanie Ribavirinu BioPartners a didanozínu, a to kvôli riziku mitochondriálnej toxicity (pozri časť 4.5).
- sa treba vyhnúť súbežnému podávaniu Ribavirinu BioPartners a stavudínu, aby sa minimalizovalo riziko prekrývajúcej sa mitochondriálnej toxicity.

Dekompenzácia pečene u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV s pokročilou cirhózou:

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou, ktorí dostávajú vysoko aktívnu antiretrovírusovú liečbu (HAART), môžu byť vystavení zvýšenému riziku dekompenzácie pečene a smrti. Pridanie liečby alfa interferónmi, samotnými alebo v kombinácii s ribavirinom, môže v tejto podskupine pacientov uvedené riziko ešte viac zvýšiť. Ďalšie predliečebné faktory u koinfikovaných pacientov, ktoré sa môžu spájať s vyšším rizikom dekompenzácie pečene, zahŕňajú liečbu didanozínom a zvýšené

koncentrácie bilirubínu v sére.

Koinfikovaných pacientov, ktorí sú liečení tak antiretrovirotikami (ARV), ako aj liekmi proti hepatitíde, treba prísne sledovať a počas liečby vyhodnocovať ich Childovo-Pughovo skóre.

U pacientov, u ktorých dôjde k dekompenzácii pečene, sa má liečba proti hepatitíde ihneď ukončiť a liečba ARV prehodnotiť.

Hematologické abnormality u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV:

Pacienti súbežne infikovaní HCV/HIV, ktorí dostávajú liečbu peginterferónom alfa-2b/ribavirínom a HAART, môžu byť vystavení zvýšenému riziku vzniku hematologických abnormalít (ako je neutropénia, trombocytopenia a anémia) v porovnaní s pacientmi infikovanými iba HCV. Hoci väčšina prípadov sa dá zvládnuť znížením dávky, v tejto skupine pacientov sa má pristúpiť k prísnemu sledovaniu hematologických parametrov (pozri časť 4.2 a nižšie „Laboratórne vyšetrenia“ a časť 4.8).

Pacienti liečení ribavirínom a zidovudínom sú vystavení zvýšenému riziku vzniku anémie; preto sa súbežné používanie ribavirínu a zidovudínu neodporúča (pozri časť 4.5).

Pacienti s nízkym počtom CD4 buniek:

U pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV sú k dispozícii obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti (N = 25) u jedincov s počtom CD4 buniek nižším ako 200 buniek/μl. Preto je pri liečbe pacientov s nízkym počtom CD4 buniek nutná opatrnosť.

Prečítajte si, prosím, príslušný súhrn charakteristických vlastností antiretrovírusových liekov, ktoré sa majú užívať súbežne s liečbou HCV, aby ste dokázali rozpoznať a zvládnuť toxicitu špecifickú pre jednotlivé lieky a možné prekryvanie sa toxicity s Ribavirínom BioPartners a peginterferónom alfa-2b.

Dentálne a periodontálne ochorenia: U pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú liečbu ribavirínom a peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b, sa hlásili dentálne a periodontálne ochorenia, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Suchosť v ústach môže mať navyše škodlivý účinok na zuby a sliznicu úst počas dlhodobej liečby kombináciou ribavirínu a peginterferónu alfa-2b alebo interferónu alfa-2b. Pacienti si majú dvakrát denne dôkladne čistiť zuby a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti môžu navyše trpieť vracaním. Ak sa takáto reakcia vyskytne, treba im odporučiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne vyšetrenia: Pred začiatkom liečby sa musia u všetkých pacientov vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia (kompletný krvný obraz [complete blood count, CBC] a diferenciálny krvný obraz, počet trombocytov, hladiny elektrolytov, hladina kreatinínu v sére, funkčné vyšetrenia pečene, hladina kyseliny močovej). Pred začatím liečby Ribavirínom sa môžu považovať za prijateľné nasledujúce predliečebné hodnoty:

- Hemoglobín Dospelí: ≥ 12 g/dl (ženy); ≥ 13 g/dl (muži)
Deti a dospelávajúci: ≥ 11 g/dl (dievčatá); ≥ 12 g/dl (chlapci)
- Trombocyty $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Počet neutrofilov $\geq 1\,500/\text{mm}^3$

Laboratórne vyšetrenia sa majú vykonať v 2. a 4. týždni liečby a potom v pravidelných intervaloch podľa klinickej potreby. HCV-RNA sa má počas liečby merať periodicky (pozri časť 4.2).

Ženy vo fertilnom veku: Pacientky sa musia podrobiť rutinnému tehotenskému testu každý mesiac počas liečby a ešte štyri mesiace po jej skončení. Partnerky pacientov sa musia podrobiť rutinnému tehotenskému testu každý mesiac počas liečby a ešte sedem mesiacov po jej skončení (pozri časť 4.6).

Počas liečby ribavirínom sa môže v dôsledku hemolýzy zvýšiť hladina kyseliny močovej; predisponovaní pacienti sa preto musia dôkladne sledovať kvôli možnému vzniku dny.

4.5 Liekové a iné interakcie

Výsledky štúdií *in vitro* na preparátoch mikrozómov ľudskej aj potkanej pečene ukázali, že

metabolizmus ribavirínu nie je sprostredkovaný enzýmami cytochrómu P450. Ribavirín neinhibuje enzýmy cytochrómu P450.

Štúdie toxicity nepreukázali indukciu pečeneových enzýmov ribavirínom. Z tohto dôvodu existuje minimálna možnosť vzniku interakcií na úrovni enzýmu P450.

Ribavirín, keďže má inhibičný účinok na inozín-monofosfátdehydrogenázu, môže zasahovať do metabolizmu azatioprinu, čo eventuálne môže viesť ku kumulácii 6-metyltioinozín-monofosfátu (6-MTIMP), ktorý sa spája so vznikom myelotoxicity u pacientov liečených azatioprinom. Má sa vyhnúť použitiu pegylovaného interferónu alfa a ribavirínu podaného súbežne s azatioprinom. V jednotlivých prípadoch, ak prínos podávania ribavirínu súčasne s azatioprinom oprávňuje podstúpiť možné riziko, odporúča sa dôkladne monitorovať hematologické parametre počas súbežného podávania azatioprinu so zreteľom odhaliť známky myelotoxicity – v prípade, že k nej dôjde, treba liečbu týmito liekmi ukončiť (pozri časť 4.4).

Neuskutočnili sa štúdie interakcií medzi ribavirínom a inými liekmi, s výnimkou peginterferónu alfa-2b, interferónu alfa-2b a antacid.

Interferón alfa-2b: Vo farmakokinetickej štúdii s opakovaným podávaním sa nezažnamenali farmakokinetické interakcie medzi ribavirínom a peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b.

Antacidá: Biologická dostupnosť ribavirínu podaného v dávke 600 mg sa pri súbežnom podaní antacida s obsahom horčička, hliníka a simetikónu znížila; hodnota AUC₀₋₁₂ sa znížila o 14 %. Je možné, že znížená biologická dostupnosť v tejto štúdii bola dôsledkom predĺženého času pasáže ribavirínu alebo zmeny pH. Táto interakcia sa nepovažuje za klinicky významnú.

Analógy nukleozidov: Použitie analógov nukleozidov, samotných alebo v kombinácii s inými nukleozidmi, viedlo k vzniku laktátovej acidózy. Farmakologické údaje ukazujú, že ribavirín v podmienkach *in vitro* zvyšuje hladiny fosforylovaných metabolitov purínových nukleozidov. Táto aktivita môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy vyvolanej analógmi purínových nukleozidov (napr. didanozín alebo abakavir). Súbežné podávanie Ribavirinu BioPartners a didanozínu sa neodporúča. Hlásili sa prípady mitochondriálnej toxicity, najmä laktátovej acidózy a pankreatitídy, pričom niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Bola hlásená exacerbácia anémie spôsobená ribavirínom, keď bol zidovudín súčasťou terapeutického režimu používaného na liečbu HIV, aj keď presný mechanizmus ešte nie je objasnený. Súbežné používanie ribavirínu so zidovudínom sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku anémie (pozri časť 4.4). Má sa zvážiť nahradenie zidovudínu v režime kombinovanej antiretrovirusovej liečby, ak zidovudín už bol nasadený. Toto je obzvlášť dôležité u pacientov so známou anamnézou anémie vyvolanej zidovudínom.

V dôsledku dlhého polčasu pretrváva možnosť vzniku interakcií ešte 2 mesiace (päť polčasov ribavirínu) po ukončení liečby ribavirínom (pozri časť 5.2).

Nepreukázalo sa, že by ribavirín interagoval s nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy alebo s inhibítormi proteáz.

V literatúre sú protikladné zistenia o súbežnom podávaní abakaviru a ribavirínu. Niektoré údaje naznačujú, že u HIV/HCV koinfikovaných pacientov, ktorí dostávajú ARV obsahujúcu abakavir, môže byť riziko nižšej miery odpovede na liečbu pegylovaným interferónom/ribavirínom. Ak sa oba lieky podávajú súbežne, má sa postupovať s opatrnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Použitie Ribavirinu BioPartners je kontraindikované počas gravidity.

Predklinické údaje:

- Fertilita: V štúdiách na zvieratách vyvolal ribavirín reverzibilné účinky na spermatogézu (pozri časť 5.3).

- Teratogenita: Významný teratogénny a/alebo embryocídny potenciál ribavirínu sa preukázal u všetkých zvieracích druhov, na ktorých sa vykonali adekvátne štúdie, a vyskytoval sa už pri takých nízkych dávkach, ako je jedna dvadсятina dávky odporúčanej pre ľudí (pozri časť 5.3).
- Genotoxicita: Ribavirín indukuje genotoxicitu (pozri časť 5.3).

Pacientky ženského pohlavia: Ribavirin BioPartners nesmú používať gravidné ženy (pozri časti 4.3 a 5.3). Mimoriadna starostlivosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientok (pozri časť 5.3). Liečba Ribavirinu BioPartners sa nesmie zahájiť, kým sa neobdrží negatívny výsledok testu gravidity bezprostredne pred zahájením liečby. Ženy v plodnom veku musia počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. V tomto období sa raz mesačne musia rutinne vykonávať tehotenské testy. Ak pacientka otehotnie v priebehu liečby alebo počas nasledujúcich štyroch mesiacov po jej ukončení, musí byť poučená o významnom riziku teratogénneho účinku ribavirínu na plod.

Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky: Mimoriadna starostlivosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia partneriek mužov, ktorí užívajú Ribavirin BioPartners (pozri časti 4.3 a 5.3). Ribavirín sa akumuluje intracelulárne a z tela sa vylučuje len veľmi pomaly. Nie je známe, či ribavirín obsiahnutý v spermiiach uplatní svoje potenciálne teratogénne alebo genotoxické účinky na ľudské embryo/plod. Aj keď údaje o približne 300 prospektívne sledovaných gravidít, pri ktorých bol jeden z rodičov vystavený ribavirínu, neukázali zvýšené riziko malformácie oproti bežnej populácii, ani akýkoľvek špecifický typ malformácie, musia byť buď pacienti mužského pohlavia, alebo ich partnerky v plodnom veku poučení o nevyhnutnosti používania účinnej antikoncepcie v priebehu liečby Ribavirinu BioPartners a počas nasledujúcich siedmich mesiacov. Muži, ktorých partnerky sú gravidné, musia byť poučení o nutnosti používať kondóm, aby sa minimalizoval prenos ribavirínu na partnerku.

Dojčenie: Nie je známe, či sa ribavirín vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií u dojčených detí sa musí dojčenie pred začiatkom liečby ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ribavirin nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; peginterferón alfa-2b alebo interferón alfa-2b používaný v kombinovanej liečbe však takýto vplyv môže mať. Preto sa pacienti, u ktorých sa počas liečby vyskytne únava, somnolencia alebo zmätenosť, musia upozorniť na to, aby nevedli vozidlo ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Dospelí pacienti:

Bezpečnosť ribavirínu sa hodnotila na základe údajov zo štyroch klinických štúdií u pacientov bez predchádzajúcej expozície interferénom (pacienti predtým neliečení interferénom): dve štúdie skúmali ribavirín v kombinácii s interferénom alfa-2b, dve štúdie skúmali ribavirín v kombinácii s peginterferénom alfa-2b.

Pacienti, ktorí sú liečení interferénom alfa-2b a ribavirínom po relapse ochorenia po predchádzajúcej liečbe interferénom, alebo pacienti, ktorí sú liečení kratšiu dobu, pravdepodobne budú mať lepší bezpečnostný profil než je nižšie popísaný.

Nežiaduce reakcie uvedené v **tabuľke 4** vychádzajú zo skúseností z klinických štúdií u predtým neliečených dospelých pacientov liečených 1 rok a z obdobia po uvedení lieku na trh. V **tabuľke 4** sa kvôli úplnosti uvádzajú aj niektoré nežiaduce reakcie, ktoré sa zvyčajne pripisujú liečbe interferénom, ale ktoré sa hlásili v súvislosti s liečbou hepatitídy C (v kombinácii s ribavirínom). Kvôli nežiaducim reakciám, ktoré možno pripísať monoterapii interferónmi, si taktiež treba prezrieť SPC pre lieky s obsahom peginterferónu alfa-2b a interferónu alfa-2b. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$);

veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie hlásené počas klinických štúdií alebo v období po uvedení lieku na trh pri podávaní ribavirínu s pegylovaným interferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída
Časté:	Bakteriálna infekcia (vrátane sepsy), plesňová infekcia, chrípka, infekcia dýchacích ciest, bronchitída, herpes simplex, sínusitída, otitis media, rinitída, infekcia močového traktu
Menej časté:	Infekcia v mieste podania injekcie, infekcia dolných dýchacích ciest
Zriedkavé:	Pneumónia*
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Nešpecifikovaný novotvar
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, neutropénia
Časté:	Hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopenia, lymfadenopatia, lymfopénia
Veľmi zriedkavé:	Aplastická anémia*
Neznáme:	Izolovaná aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	Precitlivosť na liek
Zriedkavé:	Sarkoidóza*, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená)
Neznáme:	Vogtov-Koyanagijo-Haradov syndróm, systémový lupus erythematosus, vaskulitída, akútne reakcie z precitlivosti zahŕňajúce urtikáriu, angioedém, bronchokonstrikciu, anafylaxiu
Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Anorexia
Časté:	Hyperglykémia, hyperurikémia, hypokalciémia, dehydratácia, zvýšená chuť do jedla
Menej časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridémia*
Psychické poruchy	
Veľmi časté:	Depresia, úzkosť, emocionálna labilita, insomnie
Časté:	Samovražedné myšlienky, psychóza, agresívne správanie, zmätenosť, agitácia, hnev, zmena nálady, porucha správania, nervozita, porucha spánku, znížené libido, apatia, abnormálne sny, plač
Menej časté:	Samovražedné pokusy, záchvaty paniky, halucinácie
Zriedkavé:	Bipolárna porucha
Veľmi zriedkavé:	Samovražda*
Neznáme:	Vražedné myšlienky*, mánia*, zmena duševného stavu
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závraty, suchosť v ústach, zhoršená koncentrácia
Časté:	Amnézia, poruchy pamäti, synkopa, migréna, ataxia, parestézia, porucha hlasu, strata chuti, hypoestézia, hyperestézia, hypertónia, somnolencia, porucha pozornosti, tremor, porucha chuti

Menej časté:	Neuropatia, periférna neuropatia
Zriedkavé:	Záchvat (krčče)*
Veľmi zriedkavé:	Cerebrovaskulárne krvácanie*, cerebrovaskulárna ischémia*, encefalopatia*, polyneuropatia*
Neznáme:	Faciálna paralýza, mononeuropatie
Poruchy oka	
Časté:	Porucha zraku, rozmazané videnie, konjunktivitída, podráždenie oka, bolesť oka, poruchy videnia, porucha slznej žľazy, suchosť oka
Zriedkavé:	Retinálne krvácania*, retinopatie (vrátane makulárneho edému)*, oklúzia retinálnej tepny*, oklúzia retinálnej žily*, optická neuritída*, papilloedém*, strata zrakovej ostrosti alebo zrakového poľa*, retinálne exsudáty
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo, zhoršenie/strata sluchu, tinitus, bolesť ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Palpitácie, tachykardia
Menej časté:	Infarkt myokardu
Zriedkavé:	Kardiomyopatia, arytmia*
Veľmi zriedkavé:	Kardiálna ischémia*
Neznáme:	Perikardiálna efúzia*, perikarditída*
Poruchy ciev	
Časté:	Hypotenzia, hypertenzia, sčervenanie
Zriedkavé:	Vaskulitída
Veľmi zriedkavé:	Periférna ischémia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Dyspnoe, kašeľ
Časté:	Epistaxa, poruchy dýchania, kongescia v dýchacích cestách, kongescia v sínusoch, nazálna kongescia, rinorea, zvýšená sekrécia v horných dýchacích cestách, faryngolaryngeálna bolesť, neproduktívny kašeľ
Veľmi zriedkavé:	Plúcne infiltráty*, pneumonitída*, intersticiálna pneumonitída*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha
Časté:	Ulcerózna stomatitída, stomatitída, ulcerácie v ústach, kolitída, bolesť vrchného pravého kvadrantu, dyspepsia, gastroezofageálny reflux*, glositída, cheilitída, abdominálna distenzia, krvácanie z ďasien, gingivitída, riedka stolica, poruchy zubov, zápcha, plynatosť
Menej časté:	Pankreatitída, bolesť v ústach
Zriedkavé:	Ischemická kolitída
Veľmi zriedkavé:	Ulcerózna kolitída*
Neznáme:	Periodontálne ochorenie, dentálne ochorenie
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Hepatomegália, žltáčka, hyperbilirubinémia*
Veľmi zriedkavé:	Hepatotoxicita (vrátane úmrtí)*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, pruritus, suchosť kože, vyrážka
Časté:	Psoriáza, zhoršená psoriáza, ekzém, fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, nočné potenie, hyperhidróza, dermatitída, akné, furunkula, erytém, urtikária, kožné ochorenie, krvná podliatina, zvýšené potenie, nezvyčajná štruktúra vlasov, ochorenie nechtov*

Zriedkavé:	Sarkoidóza kože
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza*, multiformný erytém*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletárna bolesť
Časté:	Artritída, bolesť chrbtice, svalové spazmy, bolesť v končatine
Menej časté:	Bolesti kostí, svalová slabosť
Zriedkavé:	Rabdomyolýza*, myozitída*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Časté močenie, polyúria, abnormálny moč
Zriedkavé:	Zlyhanie obličiek, renálna insuficiencia*
Veľmi zriedkavé:	Nefrotický syndróm*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, porucha menštruácie, dysmenorea, bolesť prsníkov, ochorenie vaječníka, ochorenie pošvy. <u>Muži</u> : impotencia, prostatitída, erektilná dysfunkcia. Sexuálna dysfunkcia (nešpecifikovaná)*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Zápal v mieste vpichu, reakcia v mieste vpichu, únava, stuhnutosť, pyrexia, ochorenie podobné chrípke, asténia, podráždenosť
Časté:	Bolesť na hrudníku, diskomfort na hrudníku, periférny edém, nevoľnosť, bolesť v mieste vpichu, abnormálne cítenie sa, smäd
Menej časté:	Edém tváre
Zriedkavé:	Nekróza v mieste vpichu
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Zníženie telesnej hmotnosti
Časté:	Srdcový šelest

* Keďže ribavirín sa vždy predpisuje s liekom s obsahom alfa interferónu a uvedené nežiaduce reakcie na liek zahŕňajú aj tie, ktoré boli hlásené v období po uvedení lieku na trh a pri ktorých nie je možné presne kvantifikovať frekvenciu, vyššie uvedená frekvencia pochádza z klinických štúdií, v ktorých sa používal ribavirín v kombinácii s interferénom alfa-2b (pegylovaným alebo nepegylovaným).

Pokles koncentrácií hemoglobínu > 4 g/dl sa pozoroval u 30 % pacientov liečených ribavirínom a peginterferénom alfa-2b a u 37 % pacientov liečených ribavirínom a interferénom alfa-2b. Hladiny hemoglobínu klesli pod 10 g/dl až u 14 % dospelých pacientov a 7 % detí a dospievajúcich liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b.

Prípady anémie, neutropénie a trombocytopenie boli väčšinou mierne (1. alebo 2. stupeň podľa klasifikácie WHO). U pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferénom alfa-2b sa vyskytlo niekoľko prípadov závažnejšej neutropénie (3. stupeň podľa WHO: u 39 zo 186 [21 %]; a 4. stupeň podľa WHO: u 13 zo 186 [7 %]); v tejto liečebnej skupine bola u 7 pacientov hlásená aj leukopénia 3. stupňa podľa WHO.

V klinických štúdiách sa u niektorých pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b pozorovalo zvýšenie hodnôt kyseliny močovej a nepriameho (nekonjugovaného) bilirubínu, čo súviselo s hemolýzou, ale hodnoty týchto parametrov sa vrátili na predliečebné hodnoty do štyroch týždňov po ukončení liečby. U pacientov so zvýšenými hladinami kyseliny močovej sa len u veľmi malého počtu pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu, vyvinuli klinické znaky dny, pričom žiaden z týchto pacientov nevyžadoval úpravu liečby či vyradenie z klinických štúdií.

Pacienti súbežne infikovaní HCV/HIV:

U pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b sa vyskytli aj ďalšie nežiaduce reakcie (ktoré neboli hlásené u pacientov iba s jednou infekciou), ktoré boli v štúdiách hlásené s > 5 % frekvenciou: kandidóza ústnej dutiny (14 %), získaná lipodystrofia (13 %), pokles počtu CD4 lymfocytov (8 %), znížená chuť do jedla (8 %), zvýšené hladiny gamaglutamyltransferázy (9 %), bolesť chrbta (5 %), zvýšené hladiny amylázy v krvi (6 %), zvýšené hladiny kyseliny mliečnej v krvi (5 %), cytolytická hepatitída (6 %), zvýšené hladiny lipázy (6 %) a bolesť končatiny (6 %).

Mitochondriálna toxicita:

U HIV-pozitívnych pacientov, ktorí dostávali liečbu NRTI a kombinovanú liečbu ribavirínom pre súbežnú infekciu HCV, sa hlásila mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza (pozri časť 4.4).

Laboratórne hodnoty u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV:

Hoci sa hematologická toxicita, ako je neutropénia, trombocytopénia a anémia, vyskytovala častejšie u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV, väčšina prípadov sa dala zvládnuť úpravou dávky a v zriedkavých prípadoch bolo nutné predčasné ukončenie liečby (pozri časť 4.4). Hematologické abnormality boli u pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b hlásené častejšie ako u pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s interferónom alfa-2b. V štúdiu 1 (pozri časť 5.1) sa u pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b pozoroval pokles absolútneho počtu neutrofilov pod 500 buniek/mm³ u 4 % (8/194) pacientov a pokles počtu trombocytov pod 50 000/mm³ u 4 % (8/194) pacientov. Anémia (hemoglobín < 9,4 g/dl) bola hlásená u 12 % (23/194) pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b.

Pokles počtu CD4 lymfocytov:

Liečba ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b bola spojená s poklesom absolútneho počtu CD4+ buniek počas prvých 4 týždňov bez zníženia percenta CD4+ buniek. Pokles počtu CD4+ buniek bol po znížení dávky alebo ukončení liečby reverzibilný. Používanie ribavirínu v kombinácii s peginterferónom alfa-2b nemalo pozorovateľný negatívny vplyv na kontrolu HIV virémie počas liečby alebo následného sledovania. U koinfikovaných pacientov s počtom CD4+ buniek < 200/μl sú k dispozícii obmedzené údaje o bezpečnosti (N = 25) (pozri časť 4.4).

Prečítajte si, prosím, príslušný súhrn charakteristických vlastností antiretrovírusových liekov, ktoré sa majú užívať súbežne s liečbou HCV, aby ste dokázali rozpoznať a zvládnuť toxicitu špecifickú pre jednotlivé lieky a možné prekryvanie sa toxicity s ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b.

Deti a mladiství:

V kombinácii s peginterferónom alfa-2b

V klinickom skúšaní so 107 deťmi a dospelými pacientmi (vo veku 3 až 17 rokov) liečenými kombinovanou liečbou s peginterferónom alfa-2b a ribavirínom si úpravu dávky vyžadovalo 25 % pacientov, najčastejšie kvôli anémii, neutropénii a strate telesnej hmotnosti. Profil nežiaducich reakcií u detí a dospelých bol vo všeobecnosti podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých, i napriek tomu, že tu je špecifická pediatrická obava ohľadom inhibície rastu. Počas kombinovanej liečby trvajúcej až do 48 týždňov s pegylovaným interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorej reverzibilita nie je jasná (pozri časť 4.4). Strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu boli počas liečby veľmi časté (na konci liečby bol priemerný pokles percentilu telesnej hmotnosti o 15 percentilov a percentilu telesnej výšky o 8 percentilov oproti počiatočnému stavu) a rýchlosť rastu bola inhibovaná (< 3. percentil u 70 % pacientov).

Na konci 24. týždňa následného sledovania po liečbe bol priemerný pokles percentilu telesnej hmotnosti a telesnej výšky od začiatku o 3 percentily a 7 percentilov v tomto poradí a u 20 % detí pokračovala inhibícia rastu (rýchlosť rastu < 3. percentil). Na základe predbežných údajov z dlhodobého následného sledovania časti tejto štúdie malo 22 % (16/74) detí zníženie percentilu výšky o > 15 percentilov, z ktorých 3 (4 %) deti mali zníženie o > 30 percentilov aj napriek tomu, že sa už neliečili dlhšie ako 1 rok. Priemerný pokles percentilu telesnej výšky v 1. roku dlhodobého následného sledovania bol najvýraznejší najmä u detí prepupertálneho veku (pozri časť 4.4).

V tejto štúdii boli najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie u všetkých jedincov pyrexia (80 %), bolesť hlavy (62 %), neutropénia (33 %), únava (30 %), anorexia (29 %) a erytém v mieste podania injekcie (29 %). Iba jeden jedinec ukončil liečbu kvôli nežiaducej reakcii (trombocytopenia). Väčšina nežiaducich reakcií hlásených v štúdii bola mierna alebo stredne závažná. Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 7 % (8/107) zo všetkých jedincov a zahŕňali bolesť v mieste podania injekcie (1 %), bolesť v končatine (1 %), bolesť hlavy (1 %), neutropéniu (1 %) a pyrexiu (4 %). Významné nežiaduce reakcie vyžadujúce si naliehavú liečbu, ktoré sa objavili v tejto populácii pacientov, boli nervozita (8 %), agresivita (3 %), hnev (2 %), depresia/depresívna nálada (4 %) a hypotyreóza (3 %) a 5 pacientov podstúpilo liečbu levotyroxínom kvôli hypotyreóze/zvýšenej hladine TSH.

V kombinácii s interferónom alfa-2b

V klinických skúšaníach na 118 deťoch a dospievajúcich vo veku od 3 do 16 rokov, liečených kombinovanou liečbou interferónom alfa-2b a ribavirínom, ukončilo liečbu kvôli nežiaducim reakciám 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich reakcií v limitovanej študovanej populácii detí a dospievajúcich podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu o 9 percentilov) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 percentilov), pozorované počas liečby. Počas 5-ročného obdobia následného sledovania po liečbe mali deti priemernú výšku 44. percentil, čo bolo pod priemerom normatívnej populácie a menej ako ich priemerná počiatočná výška (48. percentil). Dvadsať (21 %) z 97 detí malo > 15 percentilové zníženie v percentile výšky, z ktorých 10 z 20 detí malo > 30 percentilové zníženie v ich percentile výšky od začiatku liečby do konca dlhodobého následného sledovania (až 5 rokov). Počas až 48 týždňovej kombinovanej liečby s interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorej reverzibilita nie je jasná. Zníženie priemerného percentilu výšky od začiatku až do konca dlhodobého následného sledovania bolo obzvlášť nápadné u detí v prepubertálnom veku (pozri časť 4.4).

Počas liečby a 6-mesačného následného sledovania po liečbe boli okrem toho častejšie ako u dospelých (2,4 % oproti 1 %) hlásené samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu. Tak ako u dospelých pacientov, aj u detí a dospievajúcich sa vyskytovali ďalšie psychiatrické nežiaduce reakcie (napr. depresia, emocionálna labilita a somnolencia) (pozri časť 4.4). U detí a dospievajúcich sa v porovnaní s dospelými pacientmi navyše častejšie vyskytovali komplikácie v mieste vpichu, pyrexia, anorexia, vracanie a emocionálna labilita. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie kvôli anémii a neutropénii.

Hlásené nežiaduce účinky uvedené v **tabuľke 5** vychádzajú zo skúseností z dvoch multicentrických klinických skúšaní u detí a dospievajúcich, kde sa používal ribavirín s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často, často a menej často počas klinických skúšaní ribavirínu v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b u detí a dospievajúcich	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída
Časté:	Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, nasofaryngitída, streptokoková faryngitída, otitis media, sínusitída, zubný absces, chrípka, herpes úst, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída

Menej časté:	Pneumónia, askarióza, enterobióza, herpes zoster, celulitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Nešpecifikovaný novotvar
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, neutropénia
Časté:	Trombocytopénia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi časté:	Hypotyreóza
Časté:	Hypertyreóza, virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Anorexia, zvýšená chuť do jedla, znížená chuť do jedla
Časté:	Hypertriglyceridémia, hyperurikémia
Psychické poruchy	
Veľmi časté:	Depresia, insomniá, emocionálna labilita
Časté:	Samovražedné myšlienky, agresivita, zmätenosť, náchylnosť k afektom, porucha správania, agitovanosť, somnambulizmus, úzkosť, zmena nálady, nepokojnosť, nervozita, porucha spánku, nezvyčnané sny, apatia
Menej časté:	Abnormálne správanie, depresívna nálada, emocionálna porucha, strach, nočné mory
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závraty
Časté:	Hyperkinéza, tremor, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršená koncentrácia, somnolencia porucha pozornosti, nekvalitný spánok
Menej časté:	Neuralgia, letargia, psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, poruchy videnia, porucha slznej žľazy
Menej časté:	Hemorágia spojovky, pruritus oka, keratitída, rozmazané videnie, fotofóbia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Srdcové poruchy	
Časté:	Tachykardia, palpitácie
Poruchy ciev	
Časté:	Bledosť, návaly tepla
Menej časté:	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxa, kašeľ, kongescia nosovej sliznice, podráždenie nosovej sliznice, rinorea, kýchanie, faryngolaryngeálna bolesť
Menej časté:	Dýchavičnosť, diskomfort v nose
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Abdominálna bolesť, horná abdominálna bolesť, vracanie, hnačka, nauzea
Časté:	Ulcerácia v ústnej dutine, ulcerózna

	stomatitída, stomatitída, aftózna stomatitída, dyspepsia, cheilóza, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov, žalúdočné ťažkosti, bolesť v ústach
Menej časté:	Gingivitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Porucha funkcie pečene
Menej časté:	Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, vyrážka
Časté:	Pruritus, fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, hyperhydróza, akné, kožné ochorenie, ochorenie nechtov, zmena sfarbenia kože, suchosť kože, erytém, krvná podliatina
Menej časté:	Porucha pigmentácie, atopická dermatitída, odlupovanie kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletárna bolesť
Časté:	Bolesť v končatine, bolesť chrbta, svalová kontraktúra
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Enuréza, porucha močenia, urinálna inkontinencia, proteinúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, porucha menštruácie, ochorenie pošvy. <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Menej časté:	<u>Ženy</u> : <u>bolestivá menštruácia</u>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Zápál v mieste vpichu, reakcia v mieste vpichu, erytém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste vpichu, únava, stuhnutosť, pyrexia, choroba podobná chrípke, asténia, malátnosť, podráždenosť
Časté:	Bolesť na hrudníku, edém, bolesť, pruritus v mieste podania injekcie, vyrážka v mieste podania injekcie, suchosť v mieste podania injekcie, pocit chladu
Menej časté:	Diskomfort na hrudníku, bolesť tváre, indurácia v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Spomalenie rýchlosti rastu (nižšia výška a/alebo telesná hmotnosť vzhľadom na daný vek)
Časté:	Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zvýšenie hladiny tyreoglobulínu
Menej časté:	Pozitívne anti-tyroidné protilátky
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	

Časté:	Lacerácia kože
Menej časté:	Kontúzia

Väčšina zmien laboratórnych hodnôt v klinickom skúšaní s ribavirínom/peginterferónom alfa-2b bola mierna alebo stredne závažná. Zníženie hemoglobínu, bielych krviniek, krvných doštičiek, neutrofilov a zvýšenie bilirubínu si môže vyžadovať zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.2). Zatiaľ čo boli počas klinického skúšania pozorované zmeny v laboratórnych hodnotách u niektorých pacientov liečených ribavirínom použitým v kombinácii s peginterferónom alfa-2b, hodnoty sa hodnoty vrátili na začiatkové hladiny počas niekoľkých týždňov po ukončení liečby.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách s ribavirínom používaným v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b bolo pri najväčšom hlásenom predávkovaní použitá celková dávka 10 g ribavirínu (50 x 200 mg) a 39 MIU interferónu alfa-2b (13 subkutánných injekcií, každá po 3 MIU), a to v priebehu jedného dňa pri pokuse pacienta o samovraždu. Pacient bol dva dni pozorovaný na pohotovosti a v tomto období sa u neho nezaznamenali žiadne nežiaduce reakcie z predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Priamo účinkujúce antivirotiká, nukleozidy a nukleotidy okrem inhibítorov reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AB04.

Ribavirín je syntetický analóg nukleozidov, ktorý *in vitro* vykazuje aktivitu proti niektorým RNA a DNA vírusom. Mechanizmus, ktorým ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b účinkuje proti HCV, je neznámy. V niekoľkých klinických štúdiách sa skúmalo podávanie perorálnych liekových foriem ribavirínu v monoterapii chronickej hepatitídy C. Výsledky týchto štúdií ukázali, že ribavirín v monoterapii nemal žiaden účinok na elimináciu vírusu hepatitídy (HCV-RNA) ani na zlepšenie histologického nálezu v pečeni po 6 až 12 mesiacoch liečby a po 6 mesiacoch následného sledovania.

Klinické štúdie s ribavirínom u dospelých

Použitie ribavirínu v kombinovanej liečbe s interferónom alfa-2b sa hodnotilo v niekoľkých klinických štúdiách. Pacienti vhodní pre zaradenie do týchto štúdií mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym vyšetrením HCV-RNA polymerázovou reťazovou reakciou („polymerase chain reaction assay“, PCR) (> 30 IU/ml), výsledok biopsie pečene zodpovedajúci histologickej diagnóze chronickej hepatitídy nespôsobenej inou príčinou a abnormálne hladiny ALT v sére.

Predtým neliečení pacienti

Tri štúdie skúmali použitie interferónu u predtým neliečených pacientov, v dvoch z nich sa podával ribavirín + interferón alfa-2b (C95-132 a I95-143) a v jednej ribavirín + peginterferón alfa-2b (C/I98-580). Vo všetkých prípadoch sa jednalo o liečbu v trvaní jedného roka a šesťmesačné následné sledovanie. Pridanie ribavirínu k interferónu alfa-2b viedlo k významnému zvýšeniu miery trvalej odpovede na konci obdobia následného sledovania (41 % oproti 16 %, $p < 0,001$).

V klinických štúdiách C95-132 a I95-143 sa preukázalo, že kombinovaná liečba ribavirínom + interferónom alfa-2b je významne účinnejšia ako interferón alfa-2b v monoterapii (zdvojnásobenie miery trvalej odpovede). Kombinovaná liečba znížila aj mieru relapsov.

V klinickej štúdiu C/I98-580 bolo 1 530 predtým neliečených pacientov liečených jeden rok jedným z nasledujúcich kombinovaných režimov:

- Ribavirín (800 mg/deň) + peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týždeň) (n = 511).
- Ribavirín (1 000/1 200 mg/deň) + peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týždeň počas jedného mesiaca a následne 0,5 mikrogramu/kg/týždeň počas 11 mesiacov) (n = 514).

- Ribavirín (1 000/1 200 mg/deň) + interferón alfa-2b (3 MIU trikrát týždenne) (n = 505).

V tejto štúdií bola kombinácia ribavirínu a peginterferónu alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týždeň) významne účinnejšia ako kombinácia ribavirínu a interferónu alfa-2b, najmä u pacientov infikovaných genotypom 1. Trvalá odpoveď sa hodnotila mierou odpovede po šiestich mesiacoch od ukončenia liečby.

Genotyp HCV a vírusová záťaž pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých je známe, že ovplyvňujú mieru odpovede. V tejto štúdií sa však dokázalo, že miera odpovede je závislá aj od dávky ribavirínu podávaného v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b. U pacientov, ktorí užívali ribavirín v dávke > 10,6 mg/kg (800 mg dávka u typického 75 kg pacienta), bola miera odpovede, bez ohľadu na genotyp alebo vírusovú záťaž, významne vyššia ako u pacientov, ktorí užívali ribavirín v dávke ≤ 10,6 mg/kg (**tabuľka 6**), pričom miera odpovede u pacientov užívajúcich ribavirín v dávke > 13,2 mg/kg bola ešte vyššia.

Tabuľka 6 Častosti pretrvávajúcej odpovede pri Ribavirine + peginterferóne alfa-2b (podľa dávky ribavirínu [mg/kg], genotypu a záťaže vírusom)				
HCV genotyp	Dávka Ribavirínu (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Všetky genotypy	Všetci	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Všetci	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600 000 IU/ml	Všetci	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600 000 IU/ml	Všetci	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Všetci	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Ribavirín (800 mg) + peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg)

P0,5/R Ribavirín (1 000/1 200 mg) + peginterferón alfa-2b (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg)

I/R Ribavirín (1 000/1 200 mg) + interferón alfa-2b (3 MIU)

Pacienti súbežne infikovaní HCV/HIV

Dve štúdie sa vykonali u pacientov súbežne infikovaných HIV a HCV. Odpoveď na liečbu dosiahnutá v oboch štúdiách je uvedená v **tabuľke 7**. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí boli súbežne infikovaní HIV. Pacientom sa náhodne prideliť liečba ribavirínom (800 mg/deň) plus peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň), alebo liečba ribavirínom (800 mg/deň) plus interferónom alfa-2b (3 MIU trikrát týždenne), a to v trvaní 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná štúdia vykonaná v jednom centre, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí boli súbežne infikovaní HIV. Pacientom sa náhodne prideliť liečba ribavirínom (800 – 1 200 mg/deň podľa telesnej hmotnosti) plus peginterferónom alfa-2b (100 alebo 150 µg/týždeň podľa telesnej hmotnosti), alebo liečba ribavirínom (800 – 1 200 mg/deň podľa telesnej hmotnosti) plus interferónom alfa-2b (3 MIU trikrát týždenne). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, s výnimkou pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a vírusovou záťažou < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí boli liečení 24 týždňov a následne sledovaní 6 mesiacov.

Tabuľka 7 Trvalá virologická odpoveď podľa genotypu po liečbe ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV						
	Štúdia 1¹			Štúdia 2²		
	Ribavirín (800 mg/deň) + peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň)	Ribavirín (800 mg/deň) + interferón alfa-2b (3 MIU TIW)	p-hodnota ^a	Ribavirín (800 – 1 200 mg/deň) ^d + peginterferón alfa-2b (100 alebo 1 50 ^c µg/týždeň)	Ribavirín (800 – 1 200 mg/deň) ^d + interferón alfa-2b (3 MIU TIW)	p-hodnota ^b
Všetci	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 = milión medzinárodných jednotiek; TIW = trikrát týždenne.

a: p-hodnota podľa Cochran-Mantel Haenszelovho chi-kvadrát testu.

b: p-hodnota podľa chi-kvadrát testu.

c: jedinci < 75 kg dostávali peginterferón alfa-2b v dávke 100 µg/týždeň a jedinci ≥ 75 kg dostávali peginterferón alfa-2b v dávke 150 µg/týždeň.

d: Dávka ribavirínu bola 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1 000 mg pre pacientov 60 – 75 kg a 1 200 mg pre pacientov > 75 kg.

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

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

Histologická odpoveď

V štúdiu 1 sa pred začatím liečby a po jej ukončení vykonala biopsia pečene a jej výsledky boli k dispozícii u 210 zo 412 jedincov (51 %). U jedincov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b došlo k poklesu tak METAVIR skóre, ako aj Ishakovho skóre. Tento pokles bol u pacientov, ktorí na liečbu odpovedali, významný (-0,3 pri METAVIR skóre a -1,2 pri Ishakovom skóre) a u pacientov, ktorí na liečbu neodpovedali, bol stabilný (-0,1 pri METAVIR skóre a -0,2 pri Ishakovom skóre). Pokiaľ ide o aktivitu ochorenia, približne u jednej tretiny pacientov s trvalou odpoveďou došlo k zlepšeniu a u žiadneho nedošlo k zhoršeniu. V tejto štúdiu sa nepozorovalo žiadne zlepšenie pokiaľ ide o fibrózu.

U pacientov infikovaných HCV genotypu 3 došlo k významnému zlepšeniu steatózy.

Opakovaná liečba interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s relapsom ochorenia

Dve štúdie skúmali použitie kombinovanej liečby ribavirínom a interferónom alfa-2b u pacientov s relapsom ochorenia (C95-144 a I95-145); 345 pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých došlo k relapsu ochorenia po predchádzajúcej liečbe interferónom, bolo šesť mesiacov liečených a šesť mesiacov následne sledovaných. Kombinovaná liečba ribavirínom a interferónom alfa-2b viedla k miere trvalej virologickej odpovede, ktorá bola desaťkrát vyššia ako pri liečbe samotným interferónom alfa-2b (49 % oproti 5 %, p < 0,0001). Tento priaznivý účinok sa zachoval bez ohľadu na štandardné predpovedné faktory odpovede na liečbu interferónom alfa-2b, ako sú hladina vírusu, genotyp HCV a histologické štádium.

Údaje o dlhodobej účinnosti – dospelí

Do dvoch rozsiahlych štúdií zameraných na dlhodobé následné sledovanie bolo zaradených 1 071 pacientov, ktorí boli v predchádzajúcej štúdiu liečení nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho), respektíve 567 pacientov, ktorí boli v predchádzajúcej štúdiu liečení pegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho). Cieľom týchto štúdií bolo

zhodnotiť udržateľnosť trvalej virologickej odpovede (SVR) a posúdiť vplyv stálej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné obdobie dlhodobého následného sledovania po liečbe absolvovalo 462 pacientov, respektíve 327 pacientov. V týchto štúdiách došlo k relapsu ochorenia u dvanástich zo 492 pacientov s trvalou odpoveďou, respektíve iba u 3 z 366 pacientov s trvalou odpoveďou.

Kaplanov-Meierov odhad stálej trvalej odpovede počas obdobia 5 rokov je 97 % (95 % IS: 95 - 99 %) pre pacientov liečených nepegylovaným interferénom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) a 99 % (95 % IS: 98 - 100 %) pre pacientov liečených pegylovaným interferénom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho).

SVR po liečbe chronickej HCV interferénom alfa-2b (pegylovaným a nepegylovaným, s ribavirínom alebo bez neho) má za následok dlhodobé odstránenie vírusu z organizmu, čo vedie k vymiznutiu infekcie pečene a klinickému „vyliečeniu“ chronickej HCV. To však nevylučuje výskyt hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Klinické skúšania s Ribavirínom na deťoch a dospelých:

Ribavirín v kombinácii s interferénom alfa-2b

Deti a dospelí vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Ribavirín v dávke 15 mg/kg denne plus interferón alfa-2b 3 MIU/m² 3-krát týždenne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. V dvoch multicentrických klinických skúšaniach boli miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospelých podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje v týchto dvoch multicentrických klinických skúšaniach u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **tabuľke 8**.

Tabuľka 8	Pretrvávajúca virologická odpoveď u predtým neliečených detí a dospelých
	Ribavirín 15 mg/kg/deň + interferón alfa-2b 3 MIU/m² 3-krát týždenne
Celková odpoveď ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientov

a. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detegovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

Údaje o dlhodobej účinnosti – deti a dospelí

Päťročná dlhodobá observačná štúdia následného sledovania zahŕňala 97 pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou C po liečbe v dvoch predtým spomenutých multicentrických skúšaniach. Túto štúdiu ukončilo sedemdesiat percent (68/97) všetkých zaradených jedincov, z ktorých 75 % (42/56) malo pretrvávajúcu odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania pretrvávajúcej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdiť dopad pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali pretrvávajúcu odpoveď 24 týždňov po liečbe po 48 týždňovej liečbe interferénom alfa-2b a ribavirínom. Po dokončení liečby interferénom alfa-2b a ribavirínom mali všetci až na jedného pediatrického pacienta pretrvávajúcu virologickú odpoveď počas dlhodobého následného sledovania. Kaplan-Meierov odhad pokračovania pretrvávajúcej virologickej odpovede počas 5 rokov je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] u pediatrických pacientov

liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom. Dodatočne u 98 % (51/52) s normálnymi hladinami ALT v 24. týždni následného sledovania sa udržali normálne hladiny ALT pri ich poslednej návšteve.

SVR po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b s ribavirínom vyústilo do dlhodobého klírensu vírusu hepatálnej infekcie a klinického „vyliečenia“ chronickej HCV. To však nezabráni výskytu hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ribavirín sa po perorálnom podaní jednorazovej dávky (priemerný T_{max} - 1,5 hodiny) rýchlo absorbuje, nasleduje fáza rýchlej distribúcie a fáza predĺženej eliminácie (po podaní jednorazovej dávky je polčas absorpcie 0,05 hodiny, distribúcie 3,73 hodiny a eliminácie 79 hodín). Absorpcia je rozsiahla a približne 10 % rádioaktívne značenej dávky sa vylúči stolicou. Absolútna biologická dostupnosť je však približne 45 % - 65 %, čo je zrejme zapríčinené metabolizmom pri prvom prechode pečeňou. Závislosť medzi dávkou a AUC_{0-t} po jednorazových dávkach 200 – 1 200 mg ribavirínu je lineárna. Distribučný objem je približne 5 000 l. Ribavirín sa neviaže na plazmatické bielkoviny.

Ribavirín vykazuje po perorálnom podaní jednorazovej dávky vysokú interindividuálnu a intraindividuálnu variabilitu farmakokinetiky (intraindividuálna variabilita je približne 30 % pre hodnoty AUC aj C_{max}), čo môže byť dôsledkom rozsiahleho metabolizmu pri prvom prechode pečeňou, ako aj prenosu látky v cirkulácii a mimo nej.

Prenos ribavirínu v priestore mimo plazmy sa v najväčšej miere skúmal v červených krvinkách a zistilo sa, že je sprostredkovaný predovšetkým ekvilibračným prenášačom nukleozidov typu e_s . Tento typ prenášača sa nachádza prakticky na všetkých druhoch buniek a môže byť zodpovedný za vysoký distribučný objem ribavirínu. Pomer koncentrácií ribavirínu v celej krvi a v plazme je približne 60:1; nadbytok ribavirínu v celej krvi tvoria ribavirínové nukleotidy sekvestrované v erytrocytoch.

Ribavirín má dve metabolické cesty: 1) cestu reverzibilnej fosforylácie; 2) cestu degradácie spočívajúcu v deribozylácii a hydrolýze amidov za vzniku metabolitov kyseliny triazolkarboxylovej. Ribavirín aj jeho metabolity, triazolový karboxamid a kyselina triazolkarboxylová, sa vylučujú obličkami.

Po opakovanom podávaní sa ribavirín intenzívne hromadí v plazme, pričom hodnota AUC_{12h} po opakovanom podávaní je šesťnásobne vyššia ako po podaní jednorazovej dávky. Po perorálnom podávaní dávky 600 mg dvakrát denne sa rovnovážny stav dosiahne približne do štyroch týždňov, pričom priemerné rovnovážne plazmatické koncentrácie sú približne 2 200 ng/ml. Po ukončení podávania ribavirínu bol polčas približne 298 hodín, čo pravdepodobne odráža jeho pomalú elimináciu z priestoru mimo plazmy.

Prestup do seminálnej tekutiny: Skúmal sa seminálny transfér ribavirínu. Koncentrácia ribavirínu v seminálnej tekutine je približne dvojnásobne vyššia v porovnaní so sérom. Po pohlavnom styku s liečeným pacientom sa však u partnerky systémová expozícia ribavirínu odhaduje a zostáva veľmi obmedzená v porovnaní s terapeutickou koncentráciou ribavirínu v plazme.

Vplyv jedla: Biologická dostupnosť jednorazovej perorálnej dávky ribavirínu sa zvýšila, keď sa podal súbežne s jedlom s vysokým obsahom tuku (hodnota AUC_{0-t} aj C_{max} sa zvýšila o 70 %). Je možné, že zvýšená biologická dostupnosť v tejto štúdií bola dôsledkom predĺženého času pasáže ribavirínu alebo zmeny pH. Klinický význam výsledkov tejto štúdie jednorazovej dávky nie je známy. V pivotnej klinickej štúdií overujúcej účinnosť sa dal pacientom pokyn, aby ribavirín užívali spolu s jedlom, kvôli dosiahnutiu maximálnej plazmatickej koncentrácie ribavirínu.

Funkcia obličiek: U pacientov s poruchou funkcie obličiek došlo v porovnaní s kontrolnými jedincami (klírens kreatinínu > 90 ml/minútu) k zmene farmakokinetiky ribavirínu po podaní jednorazovej dávky

(zvýšenie hodnoty AUC_{tf} a C_{max}). K tomuto zrejme dochádza v dôsledku zníženia zdanlivého klírensu u týchto pacientov. Koncentrácie ribavirínu sa hemodialýzou zásadne nemenia.

Funkcia pečene: U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň A, B alebo C Childovej-Pughovej klasifikácie) je farmakokinetika ribavirínu po podaní jednorazovej dávky podobná ako u zdravých jedincov.

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov): U starších jedincov sa nevykonalo špecifické hodnotenie farmakokinetiky. V populačnej farmakokinetickej štúdií však nebol vek kľúčovým faktorom v kinetike ribavirínu; určujúcim faktorom je funkcia obličiek.

Analýza populačnej farmakokinetiky sa vykonala pomocou hodnôt sérových koncentrácií z občasne odobratých vzoriek zo štyroch kontrolovaných klinických štúdií. Vzniknutý model klírensu ukázal, že hlavnými kovariantami boli telesná hmotnosť, pohlavie, vek a sérový kreatinín. U mužov bol klírens približne o 20 % vyšší ako u žien. Klírens sa zvyšoval v závislosti od telesnej hmotnosti a znižoval vo veku nad 40 rokov. Vplyv týchto kovariantov na klírens ribavirínu má zrejme obmedzený klinický význam, pretože model nezohľadňoval značnú reziduálnu variabilitu.

Deti a dospievajúci:

Ribavirin v kombinácii s interferónom alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti ribavirínu a interferónu alfa-2b po ich opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku od 5 do 16 rokov sú zhrnuté v **tabuľke 9**. Farmakokinetika ribavirínu a interferónu alfa-2b (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 9. Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre interferónu alfa-2b a ribavirínu po ich opakovanom podávaní deťom alebo dospievajúcim s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/deň rozdelených do 2 dávok (n = 17)	Interferón alfa-2b 3 MIU/m ² 3-krát týždenne (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)
Zdanlivý klírens l/hr/kg	0,27 (27)	Nehodnotené

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pre interferón alfa-2b

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ribavirin: Ribavirin je pre všetky zvieracie druhy, na ktorých boli vykonané štúdie, embryotoxický alebo teratogénny, prípadne oboje, a to v dávkach značne nižších ako je dávka odporúčaná pre ľudí. Zaznamenali sa malformácie lebky, podnebia, oka, čeľuste, končatín, kostry a gastrointestinálneho traktu. Incidencia a závažnosť teratogénnych účinkov sa zvyšovala so zvyšujúcou sa dávkou. Prežívanie plodov a potomstva bolo znížené.

V štúdií toxicity u mláďat potkanov, v ktorej sa ribavirin v dávke 10, 25 a 50 mg/kg podával mláďatám od 7. do 63. dňa po narodení, sa preukázalo od dávky závislé spomalenie celkového rastu, ktoré sa následne prejavilo miernym znížením telesnej hmotnosti, dĺžky temeno-kostrč a dĺžky kostí. Na konci obdobia rekonvalescencie boli zmeny na píšťale a stehennej kosti minimálne, hoci v porovnaní s kontrolnými zvieratami zvyčajne štatisticky významné, a to u samcov pri všetkých dávkach a u samíc pri podávaní dvoch najvyšších dávok. Nepozorovali sa žiadne histopatologické vplyvy na kostiach. Nezaznamenal sa vplyv ribavirínu na neurobehaviorálny

alebo reprodukčný vývoj. Plazmatické koncentrácie dosiahnuté u mláďat potkanov boli nižšie ako plazmatické koncentrácie dosiahnuté u ľudí po podaní terapeutickej dávky.

V štúdiách na zvieratách boli erytrocyty primárnym cieľom toxicity ribavirínu. Anémia sa objavuje v krátkom čase po začatí liečby, ale je rýchlo reverzibilná po ukončení liečby.

V 3- a 6-mesačných štúdiách na myšiach, ktoré skúmali ribavirínom vyvolané účinky na semenníky a spermú, sa abnormality spermy vyskytli pri dávkach 15 mg/kg a vyšších. Tieto dávky vyvolávajú u zvierat systémovú expozíciu značne nižšiu ako je expozícia, ktorá sa dosiahne u ľudí po podaní terapeutických dávok. Po ukončení liečby došlo v priebehu jedného až dvoch cyklov spermatogenézy v podstate k úplnému vymiznutiu znakov testikulárnej toxicity vyvolanej ribavirínom (pozri časť 4.6).

Štúdie genotoxicity preukázali, že ribavirín má určitú genotoxickú aktivitu. Ribavirín vykazoval aktivitu v teste bunkovej transformácie *in vitro* s použitím buniek Balb/3T3. Genotoxická aktivita sa pozorovala v teste na bunkách myšacieho lymfómu a pri dávkach 20 - 200 mg/kg v mikronukleovom teste na myšiach. Test dominantnej letality na potkanoch bol negatívny, čo svedčí o tom, že mutácie vzniknuté u potkanov neboli prenesené samčiami gamétami.

Obvyklé štúdie karcinogenity na hlodavcoch s nízkou expozíciou v porovnaní s expozíciou dosiahnutou u ľudí počas liečby (0,1-krát nižšia u potkanov a 1-krát nižšia u myší) neodhalili tumorogénne účinky ribavirínu. Okrem toho v 26-týždňovej štúdii karcinogenity s použitím modelu heterozygotných myší s génom p53(+/-) ribavirín nevyvolal nádory pri maximálnej tolerovanej dávke 300 mg/kg (plazmatická expozícia 2,5-krát vyššia ako expozícia u ľudí). Tieto štúdie poukazujú na to, že karcinogénny potenciál ribavirínu u ľudí je nepravdepodobný.

Ribavirín plus interferón: Pri použití v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b ribavirín nespôsobil iné účinky, než aké sa už predtým pozorovali pri samostatnom použití ktoréhokoľvek z týchto liečiv. Hlavná zmena súvisiaca s liečbou bola reverzibilná, mierna až stredne ťažká anémia, ktorej závažnosť bola vyššia ako pri samostatnom použití ktoréhokoľvek z týchto liečiv.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah filmom obalenej tablety:

Mikrokryštalická celulóza

Povidón K 25

Krospovidón

Koloidný silikát

Magnéziumstearát

Obal filmom obalenej tablety:

Hypromelóza (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety Ribavirinu BioPartners sú balené v blistroch zložených z polyvinylchloridu (PVC)/polyvinylidénchloridu (PVdC) a hliníkovej fólie.

Balenie obsahuje 84, 112, 140 a 168 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/10/626/001	84 filmom obalených tabliet
EU/1/10/626/002	112 filmom obalených tabliet
EU/1/10/626/003	140 filmom obalených tabliet
EU/1/10/626/004	168 filmom obalených tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. apríl 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Nemecko

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I. Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi, ako je opísaný vo verzii 5 z 27. apríla 2009 predloženej v rámci modulu 1.8.2 žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh žiadosti, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

Plán riadenia rizík

Neaplikovateľné. Žiadosť je založená na referenčnom lieku, pre ktorý neboli identifikované žiadne bezpečnostné obavy vyžadujúce ďalšie aktivity na minimalizáciu rizík.

PSUR

PSUR plán podaní musí nasledovať PSUR plán pre referenčný liek.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Medicinal product no longer authorised

A. OZNAČENIE OBALU

Medicinal product no longer authorised

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Ribavirin BioPartners 200 mg filmom obalené tablety

2. <LIEČIVO> <LIEČIVÁ>

Každá tableta Ribavirinu BioPartners obsahuje 200 mg ribavirínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

84 filmom obalených tabliet
112 filmom obalených tabliet
140 filmom obalených tabliet
168 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/626/001 (84 filmom obalených tabliet)
EU/1/10/626/002 (112 filmom obalených tabliet)
EU/1/10/626/003 (140 filmom obalených tabliet)
EU/1/10/626/004 (168 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ribavirin BioPartners

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Fólia blistra

1. NÁZOV LIEKU

Ribavirin Biopartners 200 mg

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BioPartners GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Medicinal product no longer authorised

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Ribavirin BioPartners 200 mg filmom obalené tablety ribavirín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Ribavirin BioPartners a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Ribavirin BioPartners
3. Ako užívať Ribavirin BioPartners
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ribavirin BioPartners
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE RIBAVIRIN BIOPARTNERS A NA ČO SA POUŽÍVA

Ribavirin BioPartners obsahuje liečivo ribavirín. Ribavirin BioPartners zastavuje rozmnožovanie mnohých druhov vírusov vrátane vírusu hepatitídy C. Ribavirin BioPartners sa nesmie používať bez interferónu alfa-2b, t. j. Ribavirin BioPartners sa nesmie používať samostatne.

Predtým neliečení pacienti:

Kombinácia Ribavirinu BioPartners s interferónom alfa-2b sa používa na liečbu pacientov vo veku 3 rokov a starších, ktorí majú chronickú infekčnú hepatitídu C (HCV), okrem genotypu 1. Pre deti a dospelujúcich, ktorí vážia menej ako 47 kg, je dostupná lieková forma roztoku.

Predtým liečení dospelí pacienti:

Kombinácia Ribavirinu BioPartners s interferónom alfa-2b sa používa na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí predtým reagovali na liečbu interferónom alfa samotným, ale u ktorých došlo k relapsu ochorenia.

Nie sú informácie o bezpečnosti alebo účinnosti použitia ribavirínu spolu s inými formami interferónu (t.j. inými ako je alfa-2b).

2. SKÔR AKO UŽIJETE RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Ribavirin BioPartners sa neodporúča používať u detí mladších ako 3 roky.

Neužívajte Ribavirin BioPartners

Ak sa Vás alebo Vášho dieťaťa, o ktoré sa staráte, čokoľvek z nasledovného týka, **neužívajte** Ribavirin BioPartners a **povedzte to svojmu lekárovi**, ak:

- ste alergický (precitlivenejší) na ribavirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tabliet Ribavirinu BioPartners (pozri časť 6, „Ďalšie informácie“),
- ste tehotná alebo tehotenstvo plánujete (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“),
- máte akékoľvek závažné ochorenie, ktoré Vás veľmi oslabuje, vrátane závažného ochorenia obličiek,
- dojčíte,

- ste mali v minulosti akékoľvek závažné problémy so srdcom alebo ste mali akékoľvek problémy so srdcom počas ostatných 6 mesiacov,
- ste mali závažné problémy s pečeňou, ktoré nesúvisia s hepatítidou C,
- ste mali nejaké ochorenie krvi, ako je anémia (nízky krvný obraz), talasémia alebo kosáčikovitá anémia,
- ste mali v minulosti autoimunitné ochorenie, ak máte autoimunitnú hepatítidu alebo užívate iné lieky, ktoré potláčajú Váš imunitný systém (ktorý Vás chráni pred infekciou a niektorými ochoreniami).

Deti a dospievajúci nesmú podstúpiť kombinovanú liečbu Ribavirinu BioPartners s interferénom alfa, ak pacient má alebo mal závažné nervové alebo duševné poruchy, ako je ťažká depresia, myšlienky na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Ak ste mali v minulosti nejaké iné závažné ochorenie, mali by ste to povedať svojmu lekárovi.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Neužívajte“ v písomnej informácii pre používateľov lieku s interferénom alfa-2b predtým, než začnete kombinovanú liečbu s Ribavirínom BioPartners.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Ribavirinu BioPartners

Ak sa u Vás objavia príznaky závažnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, dýchavičnosť, žihľavka) počas užívania tejto liečby, **ihneď** vyhľadajte lekársku radu.

Deti a dospievajúci, ktorí vážia menej ako 47 kg:

Užívanie tabliet Ribavirinu BioPartners sa neodporúča.

Máte **povedať svojmu lekárovi**, ak Vy alebo Vaše dieťa, o ktoré sa staráte:

- ste dospelý a máte alebo ste mali závažnú **nervovú alebo psychickú poruchu**, zmätenosť, bezvedomie, alebo ste mali **myšlienky na samovraždu** alebo ste sa o **samovraždu pokúsili**, alebo ste v **minulosti mali závislosť na návykových látkach** (napr. alkohol alebo drogy).
- ste niekedy mali **depresiu** alebo sa u Vás rozvinuli symptómy súvisiace s depresiou (napríklad pocit smútku, sklúčenosti a podobne) počas liečby Ribavirínom.
- ste žena v **plodnom** veku (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- ste **muž** a Vaša partnerka je v plodnom veku (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- ste v minulosti mali závažné ťažkosti so **srdcom** alebo ochorenie **srdca**.
- ste starší než **65 rokov** alebo máte problémy s **obličkami**.
- máte alebo ste mali nejaké **závažné ochorenie**.
- máte problémy so **štítnou žľazou**.

Počas liečby Ribavirínom v kombinovanej liečbe s interferénom alfa boli hlásené **poruchy zubov a ďasien**, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho sa počas dlhodobej liečby ribavirínom v kombinácii s interferénom alfa hlásilo **sucho v ústach**, ktoré môže pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu **vracať**. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

Počas liečby Ribavirínom BioPartners v kombinácii s interferénom alfa môžu pacienti zaznamenať **očné problémy** alebo v zriedkavých prípadoch stratu videnia. Ak dostávate ribavirín v kombinácii s interferénom alfa, musíte sa pred začiatkom liečby podrobiť očnému vyšetreniu. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zhoršenie alebo stratu videnia, sa musí podrobiť bezodkladnému a úplnému očnému vyšetreniu. Pacienti s už existujúcimi očnými poruchami (napr. diabetická alebo hypertenzná retinopatia) sa majú počas kombinovanej liečby ribavirínom a interferénom alfa podrobiť pravidelným očným vyšetreniam. Kombinovaná liečba s ribavirínom a interferénom alfa sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia poruchy očí.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Bud'te zvlášť opatrný“ v písomnej informácii pre používateľov lieku s interferénom alfa-2b predtým, než začnete kombinovanú liečbu.

Užívanie iných liekov

Oznámte, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak Vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte:

- užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.
- dostávate azatioprin v kombinácii s ribavirínom a pegylovaným interferénom alfa, a preto môžete mať zvýšené riziko vzniku závažných porúch krvi.
- ste infikovaný **vírusom ľudskej imunodeficiencie** (HIV-pozitívny) aj **vírusom hepatitídy C** (HCV) a liečíte sa anti-HIV liekom/liekmi [nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (**NRTI**) a/alebo vysoko aktívnou anti-retrovírusovou terapiou (**HAART**)]:
 - Užívanie Ribavirinu BioPartners v kombinácii s interferénom alfa a anti-HIV liekom/liekmi môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, zlyhania pečene a vznik krvných abnormalít (zníženie počtu červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík, niektorých bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii, a buniek zrážania krvi, nazývaných krvné doštičky).
 - V prípade **zidovudínu** alebo **stavudínu** nie je isté, či Ribavirin BioPartners neovplyvní spôsob, akým tieto lieky účinkujú. Preto Vám budú pravidelne vyšetrovať krv, aby sa zistilo, či sa infekcia HIV nezhoršuje. Ak sa zhoršuje, Váš lekár rozhodne, či Vaša liečba Ribavirinom BioPartners vyžaduje zmenu. Okrem toho pacienti, ktorí dostávajú **zidovudín** a **ribavirín** v kombinácii s **interferónmi alfa**, môžu mať zvýšené riziko rozvoja málokrvnosti (nízky počet červených krviniek). Preto sa používanie zidovudínu a ribavirínu v kombinácii s interferónmi alfa neodporúča.
 - Kvôli riziku laktátovej acidózy (tvorba kyseliny mliečnej v tele) a pankreatitídy sa používanie **ribavirínu a didanozínu** neodporúča a použitiu **ribavirínu a stavudínu** sa má vyhnúť.
 - Koinfikovaní pacienti s pokročilým ochorením pečene ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko zhoršenia pečeneových funkcií. Prídavná liečba samotným interferénom alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže zvýšiť riziko v tejto podskupine pacientov.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Užívanie iných liekov“ v písomnej informácii pre používateľov lieku s interferénom alfa-2b predtým, než začnete kombinovanú liečbu.

Užívanie Ribavirinu BioPartners s jedlom a nápojmi

Ribavirin BioPartners sa musí užívať s jedlom.

Tehotenstvo a dojčenie

Keď ste **tehotná**, nesmiete užívať Ribavirin BioPartners. Ribavirin BioPartners môže byť veľmi škodlivý pre Vaše nenarodené dieťa (embryo).

Preto musia pacienti aj pacientky vykonať osobitné preventívne **opatrenia** s ohľadom na ich sexuálnu aktivitu, ak existuje akákoľvek možnosť otehotnenia:

- **Dievča** alebo **žena** v plodnom veku:

Musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Toto treba prediskutovať s lekárom.

Muži:

Nesmiete mať pohlavný styk s tehotnou ženou bez **použitia kondómu**. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy.

Ak partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí sa testovať na tehotenstvo každý mesiac počas partnerovej liečby a ešte 7 mesiacov po jej skončení.

Vy alebo Vaša partnerka musíte obaja používať účinnú antikoncepciu počas doby užívania Ribavirinu BioPartners a po dobu 7 mesiacov po skončení liečby. Porozprávajte sa o tom s lekárom (pozri časť „Neužívajte Ribavirin BioPartners“).

Ak ste **dojčiaci** žena, nesmiete užívať Ribavirin BioPartners. Pred začatím užívania Ribavirinu BioPartners musíte prestať dojčiť.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Ribavirin BioPartners nemá žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Interferón alfa-2b však môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Preto nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne stroje, ak pociťujete únavu, ospalosť alebo zmätenosť z tejto liečby.

3. AKO UŽÍVAŤ RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Všeobecné informácie o užívaní Ribavirinu BioPartners:

Ak má dieťa, o ktoré sa staráte, **menej ako 3 roky**, nepodávajte mu tento liek.

Vždy užívajte Ribavirin BioPartners presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

Neužívajte viac než odporúčanú dávku a liek užívajte tak dlho, ako Vám predpísal lekár. Váš lekár určil správnu dávku Ribavirinu BioPartners Vám a dieťaťu, o ktoré sa staráte, na základe telesnej hmotnosti.

Na overenie funkcie Vašej krvi, obličiek a pečene podstúpite **štandardné krvné vyšetrenia**.

- Pravidelne sa budú vykonávať krvné testy, ktoré pomôžu Vašmu lekárovi zistiť, či táto liečba zaberá.
- V závislosti od výsledkov týchto vyšetrení Vám môže lekár zmeniť/upraviť počet tabliet, ktoré Vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte, budete užívať a môže Vám predpísať inú veľkosť balenia Ribavirinu BioPartners a/alebo môže zmeniť dĺžku trvania liečby.
- Ak máte alebo ak sa u Vás objavia závažné problémy s obličkami alebo pečeňou, liečba sa ukončí.

Zvyčajná dávka, určená podľa telesnej hmotnosti pacienta, je uvedená v tabuľke nižšie:

1. Pozrite si riadok, v ktorom sa uvádza telesná hmotnosť dospelého alebo dieťaťa/dospievajúceho.
Upozornenie: Ak má dieťa menej ako 3 roky, nepodávajte mu tento liek.
2. V tom istom riadku si prečítajte, koľko tabliet máte užívať.
Upozornenie: Ak sa pokyny Vášho lekára líšia od množstva uvedeného v tabuľke, dodržiavajte pokyny svojho lekára.
3. Ak máte akékoľvek otázky ohľadom dávkovania, opýtajte sa svojho lekára.

Filmom obalené tablety Ribavirinu BioPartners na perorálne použitie – dávka na základe telesnej hmotnosti		
Ak dospelý váži (kg)	Obvyklá denná dávka Ribavirinu BioPartners	Počet 200 mg filmom obalených tabliet
< 65	800 mg	2 tablety ráno a 2 tablety večer
65 – 80	1 000 mg	2 tablety ráno a 3 tablety večer
81 - 105	1 200 mg	3 tablety ráno a 3 tablety večer
> 105	1 400 mg	3 tablety ráno a 4 tablety večer
Ak dieťa/dospievajúci váži (kg)	Obvyklá denná dávka Ribavirinu BioPartners	Počet 200 mg filmom obalených tabliet
47 – 49	600 mg	1 tableta ráno a 2 tablety večer
50 – 65	800 mg	2 tablety ráno a 2 tablety večer

> 65	pozri dávkovanie pre dospelých a zodpovedajúci počet filmom obalených tabliet
------	---

Predpísanú dávku vložte do úst a zapite ju vodou počas jedla. Filmom obalené tablety nehryzte. Pre deti alebo dospelievajúcich, ktorí nedokážu prehltnúť filmom obalenú tabletu, je k dispozícii perorálny roztok ribavirínu.

Upozornenie: Ribavirin BioPartners sa smie používať na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C iba v kombinácii s interferónom alfa-2b. Úplné informácie si môžete prečítať v časti „Ako užívať“ v písomnej informácii pre používateľov lieku s obsahom interferónu alfa-2b.

Keď sa liek s interferónom podáva v kombinácii s Ribavirinom BioPartners, môže zapríčiniť nezvyčajnú únavu; ak si podávate injekcie tohto lieku sami alebo ich podávate dieťaťu, podávajte si ich pred spaním.

Ak užijete viac Ribavirinu BioPartners, ako máte

Čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť Ribavirin BioPartners

Ak si sám podávate liečbu, alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré užíva Ribavirin BioPartners v kombinácii s interferónom alfa-2b, užite/podajte vynechanú dávku čo najskôr, ako je to možné ešte v ten istý deň. Ak uplynul celý deň, poraďte sa so svojím lekárom. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Prečítajte si, prosím, časť „Možné vedľajšie účinky“ v písomnej informácii pre používateľov lieku s interferónom alfa-2b.

Tak ako všetky lieky, aj Ribavirin BioPartners užívaný v kombinácii s liekom s obsahom alfa interferónu môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Keď sa počas liečby s Ribavirinom BioPartners a interferónom alfa-2b vyskytnú ktorékoľvek z nasledovných vedľajších účinkov, okamžite to konzultujte so svojím lekárom:

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém:

Pri užívaní ribavirínu v kombinovanej liečbe s interferónom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia myšlienky o tom, že ohrozia život druhých, myšlienky na samovraždu alebo sa správali agresívne (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti dokonca spáchali samovraždu. Ak zistíte, že pociťujete depresiu alebo myslíte na samovraždu alebo sa nezvyčajne správate, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Možno bude užitočné požiadať člena rodiny alebo blízkeho priateľa, aby Vám pomohol postrehnúť príznaky depresie alebo zmeny vo Vašom správaní.

Deti a dospelievajúci sú počas liečby ribavirínom a interferónom alfa zvlášť náchylné na vznik depresie. Ak u dieťaťa spozorujete nezvyčajné správanie, príznaky depresie alebo úmysel ublížiť sebe alebo iným ľuďom, ihneď sa skontaktujte s lekárom.

Rast a vývin (deti a dospelievajúci):

V priebehu jedného roka liečby s ribavirínom v kombinácii s interferónom alfa 2b niektoré deti a dospelievajúci nerástli alebo nepriberali na telesnej hmotnosti tak, ako sa u nich očakávalo. Niektoré deti nedosiahli svoju predpokladanú výšku počas 1 – 5 rokov po ukončení liečby.

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, ak sa počas liečby s Ribavirinom BioPartners v kombinácii s liekom obsahujúcim interferón alfa vyskytnú ktorékoľvek z nasledovných vedľajších účinkov:

- bolesť v hrudi alebo pretrvávajúci kašeľ; zmeny srdcového rytmu, mdloba,
- zmätenosť, pocit depresie; samovražedné myšlienky alebo agresívne správanie, pokus o samovraždu, myšlienky o ohrození života druhých,
- pocity brnenia alebo straty citlivosti,
- ťažkosti so spánkom, myslením alebo sústredením,
- silná bolesť v žalúdku; čierna alebo smolovitá stolica; krv v stolici alebo moči, bolesť dolnej časti chrbta alebo boku,
- bolestivé alebo ťažké močenie,
- silné krvácanie z nosa,
- horúčka alebo zimnica objavujúca sa po niekoľkých týždňoch liečby,
- problémy so zrakom alebo sluchom,
- závažná kožná vyrážka alebo začervenanie kože.

Frekvencia výskytu nižšie uvedených možných vedľajších účinkov je určená pomocou nasledujúceho pravidla:

Veľmi časté	(postihujú viac ako 1 používateľa z 10)
Časté	(postihujú 1 až 10 používateľov zo 100)
Menej časté	(postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000)
Zriedkavé	(postihujú 1 až 10 používateľov z 10 000)
Veľmi zriedkavé	(postihujú menej ako 1 používateľa z 10 000)
Neznáme	(z dostupných údajov)

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené **u dospelých** užívajúcich ribavirín a liek obsahujúci interferón alfa:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky:

- pokles počtu červených krviniek (ktorý môže spôsobiť únavu, dychovú nedostatočnosť, závrat), pokles počtu neutrofilov (ktorý zvyšuje náchylnosť na rôzne infekcie),
- problémy s koncentráciou, pocit úzkosti alebo nervozity, zmeny nálady, pocit depresie alebo podráždenosti, pocit únavy, problémy so zaspávaním alebo so spánkom,
- kašeľ, sucho v ústach, faryngitída (bolesť v hrdle),
- hnačka, závrat, horúčka, symptómy podobné chrípke, bolesť hlavy, nevoľnosť, triaška, vírusová infekcia, vracanie, slabosť,
- strata chuti do jedla, chudnutie, bolesť žalúdka,
- suchá koža, podráždenie, bolesť alebo sčervenanie v mieste injekcie, strata vlasov, svrbenie, bolesť svalov, bolesť v kĺboch a svaloch, vyrážky.

Často hlásené vedľajšie účinky:

- pokles počtu buniek zrážania krvi nazývaných krvné doštičky, ktorý môže spôsobiť ľahké podliatiny a spontánne krvácanie, pokles počtu niektorých bielych krviniek nazývaných lymfocyty, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám, pokles aktivity štítnej žľazy (ktorý môže vyvolať pocit únavy, depresie, zvýšiť citlivosť na chlad a iné symptómy), prebytok cukru alebo kyseliny močovej (ako pri dne) v krvi, nízka hladina vápnika v krvi, závažná anémia, plesňové alebo bakteriálne infekcie, plač, agitácia, amnézia, zhoršená pamäť, nervozita, abnormálne správanie, agresívne správanie, hnev, pocit zmätenosti, nedostatok záujmu, duševná porucha, zmeny nálady, neobvyklé sny, snaha o sebapoškodzovanie, pocit ospalosti, problémy so spánkom, nedostatok záujmu o pohlavný styk alebo neschopnosť jeho vykonávania, strata rovnováhy (pocit točenia hlavy),
- rozmazané alebo abnormálne videnie, podráždenie, bolesť alebo infekcia očí, suché alebo slziace oči, zmeny sluchu alebo hlasu, zvonenie v ušiach, infekcia ucha, bolesť uší, opar (herpes simplex), zmena chuti, strata chuti, krvácanie z ďasien alebo pľuzgieriky v ústach, pocit pálenia na jazyku, pľuzgieriky na jazyku, zapálené ďasná, problém so zubami, migréna, infekcie dýchacích ciest, sinusitída, krvácanie z nosa, neproduktívny kašeľ, rýchle alebo ťažké dýchanie, upchatý nos alebo nádcha, smäd, ochorenie zubov,

- srdcový šelest (abnormálne zvuky srdcového rytmu), bolesť alebo tlak v hrudi, pocit mdloby, pocit choroby, návaly horúčavy, zvýšené potenie, neznášanlivosť tepla a nadmerné potenie, nízky alebo vysoký krvný tlak, palpitácie (búšenie srdca), rýchly srdcový rytmus,
- nadúvanie, zápcha, zažívacie problémy, črevná plynatosť (flatulencia), zvýšená chuť do jedla, podráždenie hrubého čreva, podráždenie prostaty, žltáčka (žltá koža), riedka stolica, bolesť na pravej strane okolo rebier, zväčšená pečeň, pokazený žalúdok, časté nutkanie na močenie, väčší objem moču než obvykle, infekcia močových ciest, abnormálny moč,
- silná, nepravidelná alebo chýbajúca menštruácia, abnormálne silná a dlhodobá menštruácia, bolestivá menštruácia, ochorenie vaječníkov alebo vagíny, bolesť prsníkov, problém s erekciou, abnormálna vlasová textúra, akné, artritída, podliatiny, ekzém (zapálená, červená, svrbiaca a suchá pokožka s možnými mokvavými léziami), žihľavka, zvýšená alebo znížená citlivosť na dotyk, ochorenie nechtov, svalové kŕče, strata citlivosti alebo pocit brnenia, bolesť končatín, bolesť v mieste injekcie, bolesť v kĺboch, trasenie rúk, psoriáza, opuch rúk a členkov, citlivosť na slnečné svetlo, vyrážky s vyvýšenými bodovými léziami, sčervenanie pokožky alebo porucha pokožky, opuch tváre, opuch žliaz (opuch lymfatických uzlín), zvýšený svalový tonus, nádorové ochorenie (nešpecifikované), nestabilita pri chôdzi, vodný deficit.

Menej často hlásené vedľajšie účinky:

- počutie zvukov alebo videnie vecí, ktoré neexistujú,
- infarkt myokardu, panický záchvat,
- reakcia z precitlivenosti na liečbu,
- zápal pankreasu, bolesť v kosti, diabetes mellitus,
- svalová slabosť.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky:

- záchvat (kŕče)
- pneumónia,
- reumatoidná artritída, problémy s obličkami,
- tmavá alebo krvavá stolica, silná bolesť brucha
- sarkoidóza (ochorenie charakterizované pretrvávajúcou horúčkou, úbytkom telesnej hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými léziami a opuchnutými žľazami),
- vaskulitída.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky:

- samovražda.

Vedľajšie účinky s neznámych frekvenciou:

- myšlienky o ohrození života druhých,
- mánia (nadmerný alebo neprimeraný entuziazmus),
- perikarditída (zápal osrdcovníka), perikardiálna efúzia (nahromadenie tekutiny medzi osrdcovníkom a samotným srdcom).

Pri kombinácii ribavirínu a lieku s interferónom alfa-2b boli hlásené u detí a dospelých nasledujúce vedľajšie účinky

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky:

- pokles počtu červených krviniek (ktorý môže spôsobiť únavu, dychovú nedostatočnosť, závrat),
- pokles počtu neutrofilov (ktorý zvyšuje náchylnosť na rôzne infekcie),
- pokles aktivity štítnej žľazy (ktorý môže vyvolávať pocit únavy, depresie, zvýšenie citlivosti na chlad a iné symptómy),
- pocit depresie alebo podráždenosti, napínanie na vracanie od žalúdka, pocit choroby, zmeny nálady, pocit únavy, problémy so zaspávaním alebo spánkom, vírusová infekcia, slabosť,
- hnačka, závrat, horúčka, symptómy podobné chrípke, bolesť hlavy, strata chuti do jedla alebo zvýšená chuť do jedla, chudnutie, pokles rýchlosti rastu (výška a hmotnosť), bolesť na pravej strane rebier, faryngitída (bolesť v hrdle), triaška, bolesť žalúdka, vracanie,
- suchá koža, strata vlasov, podráždenie, bolesť alebo sčervenanie v mieste injekcie, svrbenie, bolesť svalov, bolesť v kĺboch a svaloch, vyrážky.

Často hlásené vedľajšie účinky:

- pokles počtu buniek zrážania krvi nazývaných krvné doštičky (ktorý môže spôsobiť ľahké podliatiny a spontánne krvácanie),
- prebytok triglyceridov v krvi, prebytok kyseliny močovej (ako pri dne) v krvi, zvýšená aktivita štítnej žľazy (ktorá môže spôsobiť nervozitu, neznášanlivosť tepla a nadmerné potenie, chudnutie, palpitácia, trasenie),
- agitácia, hnev, agresívne správanie, porucha správania, problémy s koncentráciou, emočná nestabilita, mdloba, pocit úzkosti alebo nervozity, pocit chladu, pocit zmätenosti, pocit nepokoja, pocit ospalosti, nedostatok záujmu alebo pozornosti, zmeny nálady, bolesť, zlá kvalita spánku, námesačnosť, pokus o samovraždu, problémy so spánkom, neobvyklé sny, snaha o sebapoškodzovanie,
- bakteriálne infekcie, časté nachladnutie, plesňové infekcie, abnormálne videnie, suché alebo slziace oči, infekcia ucha, podráždenie, bolesť alebo infekcia očí, zmena chuti, zmeny hlasu, opar, kašeľ, zapálené d'asná, krvácanie z nosa, podráždenie nosa, bolesť v ústach, faryngitída (bolesť hrdla), rýchle dýchanie, infekcie dýchacích ciest, olupovanie pier a popraskané kútiky úst, dychová nedostatočnosť, sinusitída, kýchanie, pľuzgieriky v ústach, pľuzgieriky na jazyku, upchatý nos alebo nádcha, bolesť v hrdle, bolesť zubov, zubný absces, ochorenie zubov, strata rovnováhy (pocit točenia hlavy), slabosť,
- bolesť v hrudi, návaly horúčavy, palpitácie (búšenie srdca), rýchly srdcový rytmus,
- porucha funkcie pečene,
- pálenie záhy, bolesť chrbta, nočné pomočovanie, zápcha, gastroezofageálna alebo rektálna porucha, inkontinencia, zvýšená chuť do jedla, zápal sliznice žalúdka a čriev, pokazený žalúdok, riedka stolica,
- poruchy močenia, infekcia močových ciest,
- silná, nepravidelná alebo chýbajúca menštruácia, abnormálne silná a dlhodobá menštruácia, ochorenie vagíny, zápal vagíny, bolesť semenníkov, rozvoj mužských telesných znakov,
- akné, podliatiny, ekzém (zapálená, červená, svrbíaca a suchá pokožka s možnými mokvavými léziami), zvýšená alebo znížená citlivosť na dotyk, zvýšené potenie, zvýšený pohyb svalov, zvýšený svalový tonus, podráždenie alebo svrbenie v mieste injekcie, bolesť končatín, ochorenie nechtov, strata citlivosti alebo pocit brnenia, bledá pokožka, vyrážky s vyvýšenými bodovými léziami, trasenie rúk, sčervenanie pokožky alebo porucha pokožky, zmena sfarbenia pokožky, citlivosť pokožky na slnečné svetlo, rany na pokožke, opuch z dôvodu nahromadenia prebytočnej vody, opuch žliaz (opuch lymfatických uzlín), trasenie, nádorové ochorenie (nešpecifikované).

Menej často hlásené vedľajšie účinky:

- abnormálne správanie, emocionálna porucha, strach, nočné mory,
- krvácanie sliznice na vnútornom povrchu očných viečok, rozmazané videnie, ospalosť, svetloplachosť, svrbenie očí, bolesť tváre, zapálené d'asná,
- tlak v hrudi, ťažké dýchanie, infekcia pľúc, nepohodlie v nose, zápal pľúc, sipot,
- nízky krvný tlak,
- zväčšená pečeň,
- bolestivá menštruácia,
- svrbenie v análnej oblasti (mrle alebo škrkavka), pľuzgierikové vyrážky (pásový opak), znížená citlivosť na dotyk, svalové kŕče, bolesť kože, bledosť, olupovanie pokožky, sčervenanie, opuch.

Pokus o sebapoškodzovanie bol hlásený aj u dospelých, detí a dospievajúcich.

Ribavirin BioPartners v kombinácii s liekom obsahujúcim interferón alfa môže tiež spôsobovať tieto poruchy:

- aplastická anémia, čistá aplázia červených krviniek (stav, kedy telo zastaví alebo zníži produkciu červených krviniek); to spôsobuje závažnú anémiu, ktorej symptómy zahŕňajú neobvyklú únavu a nedostatok energie,
- bludy,
- infekcia horných a dolných dýchacích ciest,
- zápal pankreasu,

- závažné vyrážky, ktoré môžu byť spojené s pľuzgierikmi v ústach, nose, očiach a iných slizniciach (multiformný erytém, Stevens-Johnsonov syndróm), toxická epidermálna nekrolýza (tvorba pľuzgierikov a odlupovanie hornej vrstvy pokožky).

Pri kombinácii ribavirínu a lieku obsahujúceho interferón alfa boli tiež hlásené nasledujúce ďalšie vedľajšie účinky:

- nezvyčajné myšlienky, počutie zvukov alebo videnie vecí, ktoré neexistujú, zmena duševného stavu, dezorientácia,
- angioedém (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť problémy s prehĺtaním alebo dýchaním), cievna mozgová príhoda (mozgovo-cievne udalosti),
- Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitné zápalové ochorenie postihujúce oči, kožu a ušné blany, mozog a miechu),
- bronchokonštrikcia a anafylaxia (závažná, celotelová alergická reakcia), nepretržitý kašeľ,
- problémy s očami vrátane poškodenia sietnice, upchatia sietnicovej tepny, zápalu očného nervu, opuchu očí a vatovitých ložísk (biele usadeniny na sietnici),
- zväčšená oblasť brucha, pálenie záhy, problémy s črevnou peristaltikou alebo bolestivá črevná peristaltika,
- akútne reakcie z precitlivenosti, ako napríklad urtikária (žihľavka), podliatiny, silná bolesť v končatine, nohe alebo stehne, strata rozsahu pohybu, stuhnutosť, sarkoidóza (ochorenie charakterizované pretrvávajúcou horúčkou, úbytkom telesnej hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými léziami a opuchnutými žľazami).

Ribavirin BioPartners v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b môže spôsobiť aj nasledujúce vedľajšie účinky:

- tmavý, zakalený alebo nezvyčajne sfarbený moč.
- ťažkosti s dýchaním, zmenený tlkot srdca, bolesť na hrudníku, bolesť vyžarujúcu do ľavého ramena, bolesť čeľuste,
- strata vedomia,
- neschopnosť používať tvárové svaly, pokles tvárových svalov alebo strata sily tvárových svalov, strata citlivosti na dotyk,
- strata zraku.

Ak sa u Vás objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, Vy alebo Váš opatrovateľ musíte ihneď vyhľadať lekára.

Ak ste **dospelý pacient infikovaný súčasne HCV/HIV a dostávate liečbu proti HIV**, pridanie Ribavirinu BioPartners a peginterferónu alfa-2b môže u Vás zvýšiť riziko zhoršenia funkcie pečene vysoko účinnou antiretrovírusovou liečbou (HAART) a zvýšiť riziko acidózy z nahromadenia kyseliny mliečnej v tele, zlyhania pečene a vývoja krvných abnormalít (zníženie počtu červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík, určitých bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou, a krvných doštičiek, ktoré sú zodpovedné za zrážanie krvi) (NRTI).

Pri kombinácii ribavirínu a peginterferónu alfa-2b u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV podstupujúcich vysoko aktívnu antiretrovírusovú liečbu (HAART) sa vyskytovali nasledujúce ďalšie vedľajšie účinky (neuvedené vyššie vo vedľajších účinkoch u dospelých):

- znížená chuť do jedla,
- bolesť chrbta,
- pokles počtu CD4 lymfocytov,
- porucha metabolizmu tukov,
- hepatitída,
- bolesť končatín,
- orálna kandidóza (kvasinková infekcia úst),
- rôzne abnormálne hodnoty laboratórných krvných testov.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Ribavirin BioPartners po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Nepoužívajte Ribavirin BioPartners bez konzultácie s lekárom alebo lekárnikom, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade tabliet.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Ribavirin BioPartners obsahuje

Liečivo je ribavirín.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg ribavirínu.

Ďalšie zložky sú:

- jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, krospovidón, povidón K25, koloidný silikát, magnéziumstearát
- obal tablety: hypromelóza, makrogol, oxid titaničitý.

Ako vyzerá Ribavirin BioPartners a obsah balenia

Ribavirin BioPartners je okrúhla, biela, filmom obalená tableta, zaoblená na hornej a dolnej strane.

Ribavirin BioPartners je k dispozícii v rôznych veľkostiach balenia obsahujúcich 84, 112, 140 alebo 168 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen,

Nemecko

Tel.: +49 (0)7121 948 7756

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry:

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