

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Medicinal product no longer authorised

1. IME ZDRAVILA

Ribavirin BioPartners 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ribavirin BioPartners vsebuje 200 mg ribavirina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Okrogle, bele, bikonveksne filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ribavirin BioPartners je indicirano za zdravljenje kroničnih okužb z virusom hepatitisa C (HCV) pri odraslih, otrocih starejših od 3 let in mladostnikih in ga morate uporabljati izključno v kombinaciji z interferonom alfa-2b. Zdravila Ribavirin ne smete uporabljati v monoterapiji.

Ni podatkov o varnosti ali učinkovitosti uporabe zdravila Ribavirin skupaj z drugimi oblikami interferona (to je ne alfa-2b).

Predhodno nezdravljeni bolniki

Odrasli bolniki: Zdravilo Ribavirin BioPartners je indicirano v kombinaciji s interferonom alfa-2b za zdravljenje odraslih bolnikov kroničnega hepatitisa C katerekoli vrste razen genotipa 1, ki predhodno še niso bili zdravljeni, nimajo jetrne dekompenzacije, imajo zvišano vrednost alanin-aminotransferaze (ALT) in so pozitivni na ribonukleinsko kislino virusa hepatitisa C RNA-HCV (glejte poglavje 4.4).

Otroci stari 3 leta ali več in mladostniki: Zdravilo Ribavirin BioPartners je namenjeno za uporabo v kombinirani terapiji z interferonom alfa-2b za zdravljenje otrok, starih 3 leta ali več in mladostnikov, ki imajo predhodno nezdravljen kronični hepatitis C katerekoli vrste razen genotipa 1, brez jetrne dekompenzacije in pozitiven izvid na RNA-HCV.

Ko se odločate, ali boste pri posameznem bolniku uvedli ali odložili zdravljenje do odrasle dobe, je pomembno upoštevati, da kombinirana terapija povzroči zastoj rasti. Ni gotovo, da bo omenjena zavora rasti reverzibilna.

Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta za vsak primer posebej (glejte poglavje 4.4).

Predhodno neuspešno zdravljeni bolniki

Odrasli bolniki: Zdravilo Ribavirin BioPartners je indicirano v kombinaciji z interferonom alfa-2b za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so se predhodno odzvali (z normalizacijo vrednosti ALT na koncu zdravljenja) na monoterapijo z interferonom alfa, a se je bolezen kasneje ponovila (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in spremljati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s kroničnim hepatitisom C.

Zdravilo Ribavirin BioPartners morate uporabljati v kombinaciji z interferonom alfa 2-b.

Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za interferon alfa-2b za specifične informacije za predpisovanje tega zdravila (Summary of Product Characteristics- SPC).

Dajanje odmerka

Odmerek zdravila Ribavirin BioPartners se določi na podlagi bolnikove telesne mase. Tablete zdravila Ribavirin BioPartners naj jemlje bolnik peroralno vsak dan v dveh deljenih odmerkih (zjutraj in zvečer) s hrano.

Odrasli bolniki:

Odmerek zdravila Ribavirin BioPartners se določi na podlagi bolnikove telesne mase (**preglednica 1**). Zdravilo Ribavirin BioPartners morate uporabljati v kombinaciji z interferonom alfa-2b (3 milijone mednarodnih enot (mio i.e.) trikrat na teden). Izbira režima kombiniranega zdravljenja je odvisna od značilnosti bolnika, izbira terapevtske sheme pa mora temeljiti na pričakovani učinkovitosti in varnosti kombinirane terapije za vsakega posameznega bolnika (glejte poglavje 5.1).

Telesna masa bolnika (kg)	Dnevni odmerek zdravila Ribavirin BioPartners	Število 200 mg filmsko obloženih tablet
< 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 zjutraj, 2 zvečer

b: 2 zjutraj, 3 zvečer

c: 3 zjutraj, 3 zvečer

d: 3 zjutraj, 4 zvečer

Filmsko obložene tablete zdravila Ribavirin BioPartners v kombinaciji z interferonom alfa-2b:

Na podlagi izsledkov kliničnih preskušanj je priporočljivo zdraviti bolnike vsaj šest mesecev. V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolnike zdravili eno leto, se je izkazalo, da je pri bolnikih, pri katerih po šestih mesecih zdravljenja ni virološkega odziva (serumska RNA-HCV pod spodnjo mejo detekcije), zelo malo verjetno, da bodo razvili trajen virološki odziv (serumska RNAHCV pod spodnjo mejo detekcije šest mesecev po prekinitvi zdravljenja).

Dolžina zdravljenja – predhodno nezdravljeni bolniki

- **Genotipi ne-1:** Odločitev o podaljšanju terapije na eno leto pri bolnikih z negativno vrednostjo serumske RNA-HCV po šestih mesecih zdravljenja mora temeljiti na drugih prognostičnih dejavnikih (npr. starost > 40 let, moški spol, premostitvena fibroza).

Dolžina zdravljenja – ponovno zdravljenje

- **Genotip 1:** Pri bolnikih, ki imajo po šestih mesecih zdravljenja negativno vrednost serumske RNA-HCV, morate z zdravljenjem nadaljevati še šest mesecev (to je skupaj eno leto).
- **Genotip ne-1:** Odločitev o podaljšanju terapije na eno leto pri bolnikih z negativno vrednostjo serumske RNA-HCV po šestih mesecih zdravljenja mora temeljiti na drugih prognostičnih dejavnikih (npr. starost > 40 let, moški spol, premostitvena fibroza).

Otroci, stari tri leta in več in mladostniki:

Opomba: Za bolnike s telesno maso < 47 kg ali tiste, ki ne morejo pogoltniti tablete, je na voljo ribavirin peroralna raztopina, ki jo je treba ustrezno uporabiti.

Odmerek za otroke in mladostnike se za zdravilo Ribavirin BioPartners določi na podlagi bolnikov telesne mase in za interferon alfa-2b na podlagi bolnikove telesne površine.

Odmerki za dajanje pri kombinirani terapiji z interferonom alfa-2b:

V kliničnih študijah izvajanih s to populacijo sta se ribavirin in interferon alfa-2b uporabljala v odmerku 15 mg/kg/dan in 3 milijone mednarodnih enot (mio i.e.)/m² trikrat na dan (**preglednica 2**).

Preglednica 2 Odmerek zdravila Ribavirin BioPartners na podlagi telesne mase, ko se uporablja v kombinirani terapiji z interferonom alfa-2b pri otrocih in mladostnikih		
Telesna masa bolnika (kg)	Dnevni odmerek zdravila Ribavirin BioPartners	Število 200 mg tablet
47-49	600 mg	3 tablete ^a
50-65	800 mg	4 tablete ^b
> 65	Glejte preglednico odmerjanja pri odraslih bolnikih (preglednica 1)	

^a: 1 zjutraj, 2 zvečer

^b: 2 zjutraj, 2 zvečer

Dolžina zdravljenja pri otrocih in mladostnikih

- **Genotip 2 ali 3:** Priporočena dolžina zdravljenja je 24 tednov.

Prilagajanje odmerka za vse bolnike

Če se med zdravljenjem z zdravilom ribavirin in interferonom alfa-2b pojavijo hudi neželeni učinki ali nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav, odmerek vsakega zdravila po potrebi prilagajajte, dokler neželene reakcije ne izginejo. V kliničnih preskušanjih so pripravili smernice za prilagajanje odmerka (glejte Smernice za prilagajanje odmerka, **preglednica 3**). Ker je upoštevanje terapije lahko pomembno za izid zdravljenja, naj bo odmerek čim bližje priporočenemu standardnemu odmerku, saj ni mogoče izključiti morebitnega negativnega vpliva zmanjšanja odmerka ribavirina na učinkovitost zdravljenja.

Preglednica 3 Smernice za prilagajanje odmerka, ki temeljijo na laboratorijskih vrednostih			
Laboratorijske vrednosti	Zmanjšajte le dnevni odmerek zdravila Ribavirin BioPartners (glejte opombo 1), če:	Zmanjšajte le odmerek interferona alfa-2b (glejte opombo 2), če:	Prekinite kombinirano zdravljenje, če poročajo o spodnjih vrednostih testov **
Hemoglobin	< 10 g/dl	–	< 8,5 g/dl
Odrasli: Hemoglobin pri bolnikih s stabilno srčno boleznijo v anamnezi Otroci in mladostniki: navedba smiselno ni potrebna (glejte poglavje 4.4)	≥ 2 g/dl zmanjšanje vrednosti hemoglobina med katerimkoli 4-tedenskim obdobjem med zdravljenjem (stalno zmanjšanje odmerka)		< 12 g/dl po 4 tednih zmanjševanja odmerka
Levkociti	–	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Nevtrofilci	–	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Krvne ploščice	–	< 50 x 10 ⁹ /l (odrasli) < 70 x 10 ⁹ /l (otroci in mladostniki)	< 25 x 10 ⁹ /l (odrasli) < 50 x 10 ⁹ /l (otroci in mladostniki)
Bilirubin – direktni	–	–	2,5 x ZMN*

Bilirubin – indirektni	> 5 mg/dl	–	> 4 mg/dl (odrasli) > 5 mg/dl (za > 4 tedne) (otroci in mladostniki, zdravljeni z interferonom alfa- 2b)
Kreatinin v serumu	–	–	> 2,0 mg/dl
Alaninaminotransferaza (ALT) ali aspartataminotransferaza (AST)	–	–	2 x začetna vrednost in > 10 x ZMN* ali 2 x začetna vrednost in > 10 x ZMN*

* Zgornja meja normale

** Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za interferon alfa-2b za prilagajanje odmerka in prekinitev zdravljenja.

Opomba 1: Prvo zmanjšanje odmerka zdravila Ribavirin BioPartners pri odraslih bolnikih naj bo za 200 mg/dan (razen pri bolnikih, ki prejemajo 1.400 mg – pri njih odmerka zmanjšajte za 400 mg/dan). Če je potrebno, lahko opravite tudi drugo zmanjšanje odmerka zdravila Ribavirin BioPartners za dodatnih 200 mg/dan. Bolniki, katerih odmerka zdravila Ribavirin BioPartners je zmanjšana na 600 mg na dan, naj prejmejo po eno 200 mg tableto zjutraj in dve 200 mg tableti zvečer.

Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Ribavirin BioPartners in interferonom alfa-2b, pa odmerka zdravila Ribavirin BioPartners zmanjšajte na 7,5 mg/kg na dan.

Opomba 2: Pri odraslih bolnikih ter pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Ribavirin BioPartners in interferonom alfa-2b, zmanjšajte odmerka interferona alfa-2b na polovico.

Posebne skupine bolnikov

Uporaba pri ledvični okvari: Farmakokinetika ribavirina je spremenjena pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic zaradi zmanjšanja navideznega očistka kreatinina pri teh bolnikih (glejte poglavje 5.2). Zato je priporočljivo, da pri vseh bolnikih pred pričetkom jemanja ribavirina ovrednotite delovanje ledvic. Bolnikov, pri katerih je očistek kreatinina < 50 ml/min, ne smete zdraviti z ribavirinom (glejte poglavje 4.3). Pri preiskovancih z okvarjeno ledvično funkcijo je potrebno bolj skrbno spremljanje, da ugotovite morebiten nastanek anemije. Če se vrednost kreatinina v serumu zviša nad 2,0 mg/dl (**preglednica 3**), morate zdravljenje z zdravilom Ribavirin BioPartners in interferon alfa-2b prekiniti.

Uporaba pri jetrni okvari: Med ribavirinom in delovanjem jeter ni farmakokinetičnih interakcij (glejte poglavje 5.2), zato pri bolnikih z jetrno okvaro ni potrebno prilagajanje odmerka ribavirina. Uporaba ribavirina je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali dekompenzirano cirozo (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri starejših bolnikih (starost ≥ 65 let): Ni videti, da bi starost pomembno vplivala na farmakokinetiko ribavirina. Kot pri mlajših bolnikih pa morate pred začetkom uporabe ribavirina opraviti preiskave delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri bolnikih, mlajših od 18 let: Ribavirin se lahko uporablja v kombinaciji z interferonom alfa-2b pri otrocih, starih 3 leta in več, in mladostnikih. Farmacevtsko obliko izberemo glede na specifične lastnosti posameznega bolnika (glejte poglavje 4.1). Varnosti in učinkovitosti ribavirina z drugo obliko interferona (tj. ne alfa-2b) pri teh bolnikih niso ovrednotili.

Bolniki, ki imajo sočasno okužbo s HCV/HIV: Bolniki, ki prejemajo terapijo z zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor* - NRTI) skupaj z ribavirinom in

interferonom alfa-2b, imajo lahko povečano tveganje za nastanek toksičnosti za mitohondrije, laktacidoze in jetrne dekompenzacije (glejte poglavje 4.4). Preberite tudi ustrezne informacije o zdravlilu za antiretrovirusna zdravila.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov;
- noseče ženske (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.3). Zdravljenja z zdravilom Ribavirin BioPartners ne smete uvesti, dokler ne dobite negativnega izvida testa nosečnosti tik pred začetkom zdravljenja;
- dojenje;
- hude obstoječe srčne bolezni v anamnezi, vključno z nestabilno ali nenadzorovano srčno boleznijo v preteklih šestih mesecih (glejte poglavje 4.4);
- hude bolezni, ki bolnika onesposobijo;
- bolniki s kronično ledvično odpovedjo in očiščkom kreatinina < 50 ml/min in/ali hemodializo;
- huda okvara delovanja jeter (razvrstitev B ali C po Child-Pughu) ali dekompenzirana jetrna ciroza;
- hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih celic);
- uvedba peginterferona alfa-2b je kontraindicirana pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV in HIV ter imajo cirozo jeter z oceno ≥ 6 po Child-Pughu.

Otroci in mladostniki:

- Obstoječa huda duševna bolezen ali huda duševna bolezen v anamnezi, še posebej huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora.

Zaradi sočasne uporabe peginterferona alfa-2b ali interferona alfa-2b pa še:

- avtoimunski hepatitis ali avtoimunska bolezen v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem (CŽS):

Pri nekaterih bolnikih so med kombinirano terapijo z ribavirinom in peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b opažali hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in tudi poskus samomora, celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja. Pri otrocih in mladostnikih zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji z interferonom alfa-2b, so pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusu samomora kot pri odraslih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v času 6-mesečnega spremljanja bolnikov po zdravljenju. Tako kot pri odraslih bolnikih so tudi pri otrocih in mladostnikih opazili druge psihiatrične neželene reakcije (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost). Opažali so tudi druge učinke interferonov alfa na CŽS, vključno z agresivnostjo (ki je včasih usmerjena proti drugim kot je ideja o umoru), bipolarna motnja, manija, zmedenostjo in spremembami duševnega statusa. Bolnike skrbno spremljajte, da ugotovite morebitne znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se pojavijo takšni simptomi, mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, upoštevati potencialno resnost teh neželenih učinkov in mora po potrebi uvesti ustrezno terapijo. Če psihiatrični simptomi ne prenehajo ali se celo poslabšajo, ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne misli, je priporočljivo, da prekinete zdravljenje z ribavirinom in peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b in bolnika spremljate, po potrebi tudi s psihiatrično intervencijo.

Bolniki s hudimi psihiatričnimi motnjami v sedanji ali pretekli anamnezi: Če ocenite, da je potrebno zdravljenje z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b pri odraslih bolnikih z obstoječimi hudimi psihiatričnimi motnjami ali s hudimi psihijatričnimi motnjami v anamnezi, ga smete uvesti šele potem, ko ste zagotovili ustrezno individualno diagnostično in terapevtsko obravnavo psihiatrične motnje.

Uporaba ribavirina in interferona alfa-2b ali peginterferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih z obstoječimi hudimi psihiatričnimi motnjami ali s hudimi psihiatričnimi motnjami v anamnezi je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, ki uživajo/zlorabljajo opojne substance:

Bolniki, okuženi s HCV, ki sočasno uživajo tudi opojne substance (alkohol, marihuano, itd.), imajo med zdravljenjem z interferonom alfa povečano tveganje za nov pojav psihiatričnih motenj ali za poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj. Če ocenite, da je pri takšnih bolnikih potrebno zdravljenje z interferonom alfa, morate pri njih skrbno preveriti, ali imajo morda kakšno sočasno psihiatrično motnjo in če obstaja nevarnost uživanja opojnih substanc. V tem primeru jih je treba skrbno obravnavati in ustrezno zdraviti še pred uvedbo zdravila. Če je potrebno, uporabite interdisciplinarni pristop, skupaj z vključitvijo specialista s področja duševnega zdravja ali odvisnosti za oceno stanja, zdravljenje in spremljanje takega bolnika. Bolnike je treba natančno spremljati med zdravljenjem in celo po ukinitvi zdravljenja. V primeru ponovnega pojava ali novega nastanka psihiatričnih motenj in uživanja opojnih substanc je priporočljivo zgodnje ukrepanje.

Rast in razvoj (otroci in mladostniki):

Med kombinirano terapijo z interferonom (standardnim in pegiliranim) ter ribavirinom, ki traja do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, hušanje in zavora rasti pogosta (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Dolgoročnejši podatki, ki so na voljo pri otrocih, zdravljenih s kombinirano terapijo s standardnim interferonom in ribavirinom, so tudi pokazali znatno zaostajanje v rasti (zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov v primerjavi z osnovno vrednostjo) pri 21 % otrok, kljub temu, da se ti že več kot 5 let niso zdravili s tem zdravilom.

Individualna ocena razmerja med koristmi in tveganji pri otrocih:

Pričakovano korist zdravljenja je treba skrbno pretehtati glede na znane izsledke kliničnih preskušanj o varnosti zdravila pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

- Pomembno je upoštevati, da kombinirana terapija povzroči zastoj rasti, za katerega ne moremo zagotovo reči, ali je reverzibilen.
- To tveganje je treba pretehtati glede na značilnosti bolezni pri otroku, na primer glede na znake napredovanja bolezni (predvsem fibrozo), druge sočasne bolezni, ki bi lahko negativno vplivale na napredovanje bolezni (npr. sočasno okužbo s HIV), pa tudi prognostične dejavnike odziva na zdravljenje (genotip HCV in virusno breme).

Kadarkoli je mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zavoro rasti. Ni podatkov o dolgoročnih učinkih zdravila na spolno zorenje.

Na podlagi izsledkov kliničnih preskušanj vemo, da ribavirin v obliki monoterapije ni učinkovit, zato ga ne smete uporabljati samostojno. Varnost in učinkovitost te kombinacije je bila ugotovljena le pri uporabi ribavirina skupaj z raztopino za injiciranje peginterferona alfa-2b ali interferona alfa-2b.

Pri vseh bolnikih v izbranih študijah kroničnega hepatitisa C so opravili jetrno biopsijo pred vključitvijo v študijo, toda v nekaterih primerih (to je pri bolnikih z genotipoma 2 in 3), je lahko zdravljenje možno brez histološke potrditve. Pri odločanju, ali je pred začetkom zdravljenja potrebna jetrna biopsija, upoštevajte veljavne terapevtske smernice.

Hemoliza: V kliničnih preskušanjih so pri do 14 % odraslih bolnikov in 7 % otrok in mladostnikov, zdravljenih z zdravilom Ribavirin BioPartners v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b, opazili zmanjšanje vrednosti hemoglobina na < 10 g/dl. Čeprav ribavirin nima neposrednih srčnožilnih učinkov, lahko anemija zaradi zdravila Ribavirin BioPartners povzroči poslabšanje delovanja srca, poslabšanje simptomov koronarne bolezni ali oboje. Zato morate ribavirin pri bolnikih z obstoječo boleznijo srca uporabljati previdno (glejte poglavje 4.3). Pred začetkom zdravljenja morate ovrednotiti stanje srca in ga klinično spremljati med zdravljenjem. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje, morate zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Srčnožilni učinki: Odrasle bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem ali miokardnim infarktom v anamnezi oziroma s predhodnimi ali obstoječimi motnjami srčnega ritma morate strogo nadzorovati. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami delovanja srca je priporočljivo opravljati snemanje EKG pred in med zdravljenjem. Srčne aritmije (predvsem supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno zdravljenje, vendar lahko zahtevajo prekinitve zdravljenja. Ni podatkov o otrocih in mladostnikih s srčno boleznijo v anamnezi.

Akutna preobčutljivost: Če se razvije akutna preobčutljivostna reakcija (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksa), morate jemanje ribavirina takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Pri prehodnem izpuščaju ni potrebna prekinitev zdravljenja.

Očesne spremembe: Ribavirin uporabljamo za kombinirano terapijo z interferoni alfa. V redkih primerih so pri takšni kombinirani terapiji z interferoni alfa poročali o retinopatiji, vključno z mrežničnimi krvavitvami, eksudati na mrežnici, edemom papile, nevropatijo vidnega živca in okluzijo mrežnične arterije ali vene, ki lahko povzroči izgubo vida. Pri vseh bolnikih je treba opraviti osnovni pregled oči, pri tistih bolnikih, ki tožijo zaradi poslabšane vida ali zaradi izgube vida, pa je treba takoj opraviti celoten pregled oči.

Bolniki z obstoječimi očesnimi boleznimi (npr. diabetična ali hipertenzivna retinopatija) bi morali imeti med kombinirano terapijo z interferoni alfa občasno oftalmološki pregled. Kombinirano terapijo z interferoni alfa je treba ukiniti pri bolnikih, ki se jim pojavijo ali poslabšajo očesne težave.

Delovanje jeter: Vsakega bolnika, pri katerem se med zdravljenjem pojavijo pomembne motnje delovanja jeter, morate skrbno nadzorovati. Zdravljenje prekinite pri bolnikih s podaljšanimi vrednostmi parametrov koagulacije, ki bi lahko kazali na jetrno dekompenzacijo.

Možnost za poslabšanje imunosupresije: V literaturi so poročali o pancitopeniji in supresiji kostnega mozga, ki sta se pojavili v 3 do 7 tednih po dajanju peginterferona in ribavirina sočasno z azatioprinom. Mielotoksičnost je bila reverzibilna v 4 do 6 tednih po prekinitvi protivirusne terapije za HCV in sočasnega azatioprina in se po ponovni uvedbi enega od obeh zdravljenj ni ponovila (glejte poglavje 4.5).

Dodatno spremljanje delovanja ščitnice posebej za otroke in mladostnike:

Pri približno 12 do 21 % otrok, zdravljenih z ribavirinom in interferonom alfa-2b (pegiliranim in nepegiliranim), se je pojavilo povečanje vrednosti tiroidee stimulirajočega hormona (TSH). Dodatni približno 4 % so imeli prehodno zmanjšanje pod spodnjo mejo normale. Pred uvedbo terapije z interferonom alfa-2b morate ovrednotiti vrednost TSH in morebitne motnje v delovanju ščitnice, ki jih ugotovite v tem času, zdraviti z ustaljeno terapijo. Terapijo z interferonom alfa-2b (pegiliranim in nepegiliranim) lahko uvedete, če boste lahko z zdravili ohranjali vrednost TSH v normalnem razponu. Med zdravljenjem z ribavirinom in interferonom alfa-2b in med zdravljenjem z ribavirinom in peginterferonom alfa-2b so opažali motnje delovanja žleze ščitnice. Če ugotovite motnje v delovanju žleze ščitnice, ovrednotite bolnikov ščitnični status in ga zdravite, kot je klinično ustrezno. Otroke in mladostnike morate spremljati na vsake 3 mesece glede morebitnih znakov motenj delovanja žleze ščitnice (npr. TSH).

Sočasna okužba z virusom HCV/HIV:

Toksičnost za mitohondrije in laktacidoza:

Pri bolnikih s pozitivnim izvidom na HIV in sočasno okužbo s HCV, ki prejemajo zaviralce nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI) v povezavi z zdravljenjem z interferonom alfa-2b in ribavirinom, je potrebna previdnost (posebno ddI in d4T). Pri bolnikih, pozitivnih na HIV, ki se zdravijo po shemi NRTI, mora zdravnik skrbno spremljati pokazatelje toksičnosti za mitohondrije in laktacidoze pri sočasnem zdravljenju z ribavirinom, še posebej:

– zaradi možnosti razvoja toksičnosti za mitohondrije ni priporočljivo sočasno dajanje zdravila Ribavirin BioPartners z didanozinom (glejte poglavje 4.5).

se je treba izogibati sočasni uporabi zdravila Ribavirin BioPartners in stavudina, da omejimo tveganje toksičnosti za mitohondrije zaradi prekrivanja učinkov obeh zdravil.

Jetrna dekompenzacija pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV in HIV in imajo napredovalo cirozo jeter:

Sočasno okuženi bolniki z napredovalo cirozo, ki prejemajo visoko aktivno protivirusno terapijo (*highly active anti-retroviral therapy* - HAART), imajo lahko povečano tveganje za nastanek jetrne dekompenzacije in smrt. Dodatek terapije z interferoni alfa, samimi ali v kombinaciji z ribavirinom, lahko poveča tveganje pri tej podskupini bolnikov. Med druge osnovne dejavnike pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV, ki bi lahko bili povezani z večjim tveganjem za jetrno dekompenzacijo, sodita tudi zdravljenje z didanozinom in zvišane serumske koncentracije bilirubina.

Sočasno okužene bolnike, ki prejemajo tako antiretrovirusno zdravljenje (ARV) kot zdravljenje hepatitisa, je treba skrbno spremljati in jim določiti oceno po Child-Pughu v teku zdravljenja. Če bolezen napreduje do jetrne dekompenzacije, je treba pri njih nemudoma ukiniti zdravljenje hepatitisa in ponovno oceniti učinkovitost antiretrovirusnega zdravljenja.

Hematološke motnje pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV:

Bolniki, ki so sočasno okuženi z virusom HCV in HIV ter se zdravijo s peginterferonom alfa-2b/ribavirinom in s terapijo HAART, imajo lahko povečano tveganje za nastanek hematoloških motenj (v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije) v primerjavi s tistimi, ki so okuženi samo s HCV. Čeprav bi lahko pri večini teh bolnikov stanje obvladali z zmanjšanjem odmerka, je pri tej skupini bolnikov potrebno skrbno spremljanje hematoloških parametrov (glejte poglavje 4.2, »Laboratorijske preiskave« v nadaljevanju in poglavje 4.8).

Bolniki, zdravljeni z ribavirinom in zidovudinom, imajo povečano tveganje za pojav anemije, zato pri njih sočasna uporaba ribavirina in zidovudina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z majhnim številom celic CD4:

Pri bolnikih sočasno okuženi s HCV in HIV, ki imajo število celic CD4 manjše od 200 celic/ μ l, je na voljo malo podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila (N = 25). Pri zdravljenju bolnikov z majhnim številom celic CD4 je torej potrebna previdnost.

Preberite si tudi ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravila za protiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj s terapijo za HCV, da bi se bolj zavedali toksičnih učinkov vsakega od teh zdravil ter da bi se zavedali potencialnega prekrivanja njihovih toksičnih učinkov z zdravilom Ribavirin BioPartners v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Zobne bolezni in bolezni parodonticija: Pri bolnikih, ki so prejemali ribavirin in peginterferon alfa-2b ali interferon alfa-2b v kombinirani terapiji, so poročali o zobnih boleznih in boleznih parodonticija, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo ribavirina in peginterferona alfa-2b ali interferona alfa-2b imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Bolniki naj si temeljito ščetkajo zobe dvakrat na dan in redno hodijo na preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, naj si potem temeljito sperejo usta.

Laboratorijske preiskave: Pred pričetkom zdravljenja morate pri vseh bolnikih opraviti standardne hematološke in biokemične preiskave krvi (celotno krvno sliko in diferencialno krvno sliko, število trombocitov, določanje vrednosti elektrolitov in serumskega kreatinina, jetrne funkcijske teste, določanje vrednosti sečne kisline). Sprejemljive začetne vrednosti, ki lahko služijo kot smernice pred uvedbo terapije z ribavirinom:

- | | |
|------------------------|---|
| • Hemoglobin | Odrasli: ≥ 12 g/dl (ženske); ≥ 13 g/dl (moški)
Otroci in mladostniki ≥ 11 g/dl (ženske); ≥ 12 g/dl (moški) |
| • Krvne ploščice | $\geq 100.000/\text{mm}^3$ |
| • Število nevtrofilcev | $\geq 1.500/\text{mm}^3$ |

Laboratorijske preiskave opravite v 2. in 4. tednu zdravljenja, kasneje pa redno glede na klinično stanje bolnika. Vrednost HCV-RNA morate med zdravljenjem meriti periodično (glejte poglavje 4.2).

Ženske v rodni dobi: Bolnice morajo rutinsko opravljati nosečnostni test vsak mesec med zdravljenjem in še štiri mesece po njem. Partnerke bolnikov morajo rutinsko opravljati nosečnostni test vsak mesec med zdravljenjem in še sedem mesecev po njem (glejte poglavje 4.6).

Koncentracija sečne kisline se lahko poveča pri zdravljenju z ribavirinom zaradi hemolize. Zato morate pri k temu nagnjenih bolnikih skrbno spremljati možnost nastanka protina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Izsledki študij *in vitro* z uporabo pripravkov človeških in podganjih jetrnih mikrosomov niso pokazali nikakršne presnove ribavirina prek encimov citokroma P450. Ribavirin ne zavira encimov citokroma P450. Raziskave toksičnosti niso pokazale nobenih znakov, da bi ribavirin morda induciral jetrne encime. Možnost interakcij prek encimov citokroma P450 je torej minimalna.

Zaradi inhibitornega učinka na inozin-monofosfat-dehidrogenazo lahko ribavirin vpliva na presnovo azatioprina, kar lahko privede do kopičenja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP). Le-tega so povezovali z mielotoksičnostjo pri bolnikih, ki so se zdravili z azatioprinom. Uporabi pegilirane alfa interferona in ribavirina sočasno z azatioprinom se je treba izogibati. V posameznih primerih, kjer je korist sočasnega zdravljenja z ribavirinom in azatioprinom večja kot možno tveganje, je med sočasnim zdravljenjem z azatioprinom priporočljivo skrbno spremljanje hematoloških parametrov, da se lahko ugotovijo znaki mielotoksičnosti. V primeru pojava znakov mielotoksičnosti je potrebno zdravljenje z obema zdraviloma prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Ni bilo opravljenih nobenih študij medsebojnega delovanja ribavirina z drugimi zdravili, razen za peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b in antacidi.

Interferon alfa-2b: V farmakokinetični študiji večkratnih odmerkov niso beležili nobenih farmakokinetičnih interakcij med ribavirinom in peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b.

Antacid: Biološka uporabnost ribavirina v odmerku 600 mg se je zmanjšala pri sočasni uporabi antacida z magnezijem, aluminijem in simetikonom. Vrednost AUC_{0-12} se je zmanjšala za 14 %. Možno je, da je bila zmanjšana biološka uporabnost v tej študiji posledica zakasnjene prehajanja ribavirina ali spremenjenega pH. Ta interakcija ni klinično pomembna.

Nukleozidni analogi: Uporaba nukleozidnih analogov, samih ali v kombinaciji z drugimi nukleozidi, je povzročila laktacidozo. Med farmakološke učinke zdravil Ribavirin BioPartners sodi tudi zvečanje količine fosforiliranih presnovkov purinskih nukleozidov *in vitro*. Takšno delovanje lahko poveča tveganje za pojav laktacidoze, ki jo povzročajo analogi purinskih nukleozidov (npr. didanozin ali abakavir). Sočasna uporaba ribavirina in didanozina ni priporočljiva. Objavljena so bila poročila o primerih mitohondrijske toksičnosti, še posebej v obliki laktacidoze in pankreatitisa, in nekateri od njih so vodili do bolnikove smrti (glejte poglavje 4.4).

Kadar je bil zidovudin vključen v shemo zdravljenja okužbe s HIV, so poročali o poslabšanju anemije zaradi jemanja ribavirina, čeprav natančen mehanizem tega pojava ni znan. Zaradi povečanega tveganja za anemijo torej sočasna uporaba ribavirina z zidovudinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Premislite, ali bi bilo treba pri zdravljenju z uveljavljeno kombinirano protivirusno shemo (ART) morda zamenjati zidovudin. To je lahko še posebej pomembno pri bolnikih, pri katerih je znano, da so imeli v preteklosti že anemijo zaradi jemanja zidovudina.

Zaradi dolge razpolovne dobe lahko do medsebojnega delovanja pride še do dva meseca (5 razpolovnih dob ribavirina) po koncu terapije z ribavirinom (glejte poglavje 5.2).

Ni dokazov o medsebojnem delovanju ribavirina z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze ali zaviralci proteaz.

V literaturi najdemo nasprotujoče izsledke o sočasni uporabi abakavirja in ribavirina. Nekateri podatki kažejo, da obstaja pri tistih bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusoma HIV in HCV ter prejema ART z abakavirjem, tveganje za manjšo stopnjo odziva na zdravljenje s pegiliranim interferonom in ribavirinom. Pri sočasni uporabi obeh zdravil je torej potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Ribavirin BioPartners je kontraindicirana v času nosečnosti.

Predklinični podatki:

- Plodnost: V študijah na živalih je ribavirin povzročil reverzibilne učinke na spermatogenezo (glejte poglavje 5.3).

- Teratogenost: Za ribavirin je bil dokazan pomemben teratogeni oziroma embriocidni potencial pri vseh živalskih vrstah, pri katerih so bile opravljene ustrezne študije. Tovrstni učinki so se pojavili že pri tako majhnih odmerkih kot je ena dvajsetina priporočenega odmerka za človeka (glejte poglavje 5.3).
- Genotoksičnost: Ribavirin povzroča genotoksične učinke (glejte poglavje 5.3).

Bolnice: Nosečnice ne smejo uporabljati ribavirina (glejte poglavja 4.3 in 5.3). Izjemno skrbno moramo paziti, da preprečimo zanositev bolnice med zdravljenjem (glejte poglavje 5.3). Zdravljenja z ribavirinom ne smete uvesti, dokler ne dobite negativnega izvida nosečnostinega testa tik pred začetkom zdravljenja. Ženska v rodni dobi mora uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem in še štiri mesece po njem. V tem času morate vsak mesec rutinsko opravljati nosečnostni test. Če bolnica med zdravljenjem ali v roku štirih mesecev po koncu zdravljenja kljub temu zanosi, jo morate opozoriti na veliko teratogenost ribavirina za plod.

Bolniki in njihove partnerke: Izjemno skrbno moramo paziti, da preprečimo zanositev pri partnerkah moških bolnikov, ki jemljejo ribavirin (glejte poglavja 4.3 in 5.3). Ribavirin se namreč kopiči intracelularno in se iz telesa izloča zelo počasi. Ni znano, ali bo ribavirin iz sperme povzročil svoje potencialne teratogene ali genotoksične učinke na človeški zarodek ali plod. Četudi podatki o približno 300 prospektivno spremljanih nosečnostih z izpostavljenostjo očeta ribavirinu niso pokazali ne povečanega tveganja za pojav malformacij v primerjavi s splošno populacijo ne specifičnega vzorca malformacij, morate moškemu bolniku ali njegovim partnerkam v rodni dobi svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z ribavirinom in še sedem mesecev po koncu zdravljenja. Moškemu z nosečo partnerko naročite, naj uporabljajo kondom, da se čimbolj zmanjša prehajanje ribavirina v partnerko.

Dojenje: Ni znano, ali se ribavirin pri ljudeh izloča v materino mleko. Zaradi nevarnosti za pojav neželenih učinkov pri dojenih dojenčkih je treba pred zdravljenjem prenehati z dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ribavirin nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, peginterferon alfa-2b ali interferon alfa-2b uporabljen v kombinirani terapiji pa imata lahko tovrsten učinek. Bolnike, ki so med zdravljenjem utrujeni, zaspani ali zmedeni, morate torej opozoriti, da ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Odrasli bolniki:

Varnost uporabe ribavirina so ovrednotili na podlagi izsledkov štirih kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki še niso bili izpostavljeni interferonu (predhodno nezdravljeni bolniki). V dveh preskušanjih so raziskovali ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2b, v dveh preskušanjih pa ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z interferonom alfa-2b in ribavirinom po predhodni ponovitvi bolezni po terapiji z interferonom, ali pri tistih, ki se zdravijo krajši čas, bo varnostni profil verjetno boljši od spodaj opisanega.

Neželeni učinki, ki so navedeni v **Preglednici 4**, so povzeti iz izkušenj, zbranih v kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih, ki se še niso zdravili s tem zdravilom in so jih z njim zdravili eno leto, ter iz obdobja trženja zdravila. V **Preglednici 4** je za primerjavo podano tudi nekaj neželenih učinkov, ki so jih običajno pripisovali zdravljenju z interferoni, vendar so jih prijavili tudi med zdravljenjem hepatitisa C (v kombinaciji z ribavirinom). Za neželene učinke, ki bi jih lahko pripisali monoterapiji z interferonom, si preberite SPC za peginterferon alfa-2b in interferon alfa-2b. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4 Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušanci ali v okviru izkušenj v obdobju trženja z uporabo zdravila Ribavirin skupaj s pegiliranim interferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b	
Razvrstitev po organskih sistemih	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti:	virusne okužbe, faringitis
Pogosti:	bakterijska okužba (vključno s sepsa), glivična okužba, gripa, okužba zgornjih dihal, bronhitis, herpes simpleks, sinusitis, otitis media, rinitis, okužbe sečil
Občasni:	okužba na mestu injiciranja, okužba spodnjih dihal
Redki:	pljučnica*
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Pogosti:	neopredeljene novotvorbe
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti:	anemije, nevtropenija
Pogosti:	hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
Zelo redki:	aplastična anemija*
Neznana:	izolirana aplazija eritrocitov, idiopatska trombocitopenična purpura, trombocitopenična purpura
Bolezni imunskega sistema	
Občasni:	preobčutljivost za zdravila
Redki:	sarkoidoza*, revmatoidni artritis (novi ali poslabšanje)
Neznana:	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, sistemski lupus eritematosus, vaskulitis, akutne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti:	hipotiroidizem, hipertiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	anoreksija
Pogosti:	hiperglikemija, hiperurikemija, hipokalcemija, dehidracija, povečan tek, žeja
Občasni:	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija*
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti:	depresija, tesnoba, čustvena nestabilnost, nespečnost
Pogosti:	samomorilne misli, psihoza, agresivno vedenje, zmedenost, vznemirjenost, jeza, spremembe razpoloženja nenormalno vedenje, živčnost, motnje spanja, zmanjšana spolna sla, apatičnost, nenormalne sanje, jok
Občasni:	poskus samomora, napad panike, haluciacije
Redki:	bipolarna motnja*
Zelo redki:	samomor*
Neznana:	samomorilne misli*, manija*, spremembe duševnega stanja
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	glavobol, omotica, suha usta, zmanjšana koncentracija
Pogosti:	amnezija, motnje spomina, sinkopa, migrena, ataksija, parestezija, disfonija, izguba okusa, hipoestezija, hiperestezija, hipertoničnost, somnolenca, motnje pozornosti, tremor, disgevizija
Občasni:	nevropatija, periferna nevropatija
Redki:	epileptični napadi (konvulzije)*

Zelo redki:	cerebrovaskularne krvavitve*, cerebrovaskularna ishemija*, encefalopatija*, polinevropatija*
Neznana:	paraliza obraznega živca, (mononevropatije)
Očesne bolezni	
Pogosti:	motnje vida, zamegljen vid, konjunktivitis, draženje očesa, očesne bolečine, motnje vida, bolezni solzne žleze, suho oko
Redki:	mrežnične krvavitve*, retinopatije (vključno z edemom makule)*, zapora mrežnične arterije*, zapora mrežnične vene*, nevritis vidnega živca*, edem papile*, zmanjšanje ostrine vida ali zmanjšanje vidnega polja*, eksudati mrežnice*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	vrtoglavica, poslabšanje/izguba sluha, tinitus, ušesne bolečine
Srčne bolezni	
Pogosti:	palpitacije, tahikardija
Občasni:	miokardni infarkt
Redki:	kardiomiopatija, aritmije*
Zelo redki:	srčna ishemija*
Neznana:	perikardni izliv*, perikarditis*
Žilne bolezni	
Pogosti:	hipotenzija, hipertenzija, pordelost
Redki:	vaskulitis
Zelo redki:	periferna ishemija*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti:	dispneja, kašelj
Pogosti:	epistaksa, motnje dihanja, kongestija sluznice dihal, kongestija sinusov, kongestija nosne sluznice, rinoreja, povečana sekrecija v zgornjih dihalih, bolečine v žrelu in grlu, neproduktiven kašelj
Zelo redki:	pljučni infiltrati*, pnevmonitis*, intersticijski pnevmonitis*
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	driska, bruhanje, slabost, trebušne bolečine
Pogosti:	ulcerozni stomatitis, stomatitis, razjede v ustih, kolitis, bolečine v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, dispepsija, gastroezofagealni refluks*, glossitis, heilitis, napihnjenost trebuha, krvavitve iz dlesni, gingivitis, mehko blato, zobne bolezni, zaprtje, napenjanje
Občasni:	pankreatitis*, bolečine v ustih
Redki:	ishemični kolitis
Zelo redki:	ulcerozni kolitis*
Neznana:	parodontalne bolezni, zobne bolezni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti:	hepatomegalija, zlatenica, hiperbilirubinemija*
Zelo redki:	hepatotoksičnost (vključno s smrtnimi primeri)*
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	alopecija, pruritus, suha koža, izpuščaj
Pogosti:	psoriaza, poslabšanje psoriaze, ekcem, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, makulopapulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, nočno potenje, hiperhidroza, dermatitis, akne, furunkuloza, eritem, urtikarija, kožne bolezni, podplutbe, povečano potenje, nenormalna tekstura las, bolezni nohtov*

Redki:	kožna sarkidoza
Zelo redki:	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, multiformni eritem*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti:	artralgiya, mialgiya, mišično-skeletne bolečine
Pogosti:	artritis, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v udih
Občasni:	kostne bolečine, mišična šibkost
Redki:	rabdomioliza*, miozitis*
Bolezni sečil	
Pogosti:	pogosto uriniranje, poliurija, nenormalen seč
Redki:	ledvična odpoved, ledvična insuficienca*
Zelo redki:	nefrotski sindrom*
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti	<u>Ženske</u> : amenoreja, menoragija, menstrualne motnje, dismenoreja, bolečine v dojkah, bolezni jajčnikov, bolezni nožnice. <u>Moški</u> : impotenca, prostatitis, motnje erekcije, spolne motnje (neopredeljene)*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, utrujenost, mrzlica, pireksija, gripi podoba bolezni, astenija, razdražljivost
Pogosti:	bolečine v prsih, tiščanje v prsih, periferni edem, bolehnost, bolečine na mestu injiciranja, nenormalno počutje, žeja
Občasni:	obrazni edem
Redki:	nekroza na mestu injiciranja
Preiskave	
Zelo pogosto:	hujšanje
Pogosti:	šum na srcu

* Ker ribavirin vedno predpisujejo skupaj z zdravili, ki vsebujejo interferon alfa, in ker naštetih neželenih učinkov temeljijo na izkušnjah v obdobju trženja in ne omogočajo natančne opredelitve pogostnosti, so zgoraj navedene pogostnosti vzete iz kliničnih preskušanj z uporabo ribavirina v kombinaciji z interferonom alfa-2b (pegiliranim ali nepegiliranim).

Zmanjšanje koncentracije hemoglobina za > 4 g/dl so opazili pri 30 % bolnikov, ki so prejeli ribavirin in peginterferon alfa-2b, ter pri 37 % bolnikov, ki so prejeli ribavirin in interferon alfa-2b. Pri do 14 % odraslih bolnikov in 7 % otrok in mladostnikov, zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji bodisi s peginterferonom alfa-2b ali z interferonom alfa-2b, se je vrednost hemoglobina znižala pod 10 g/dl.

Večina primerov anemije, nevtropenije in trombocitopenije je bila blagih (1. ali 2. stopnje po SZO). Bilo je tudi nekaj primerov hujše nevtropenije (3. stopnje po SZO: 39 od 186 [21 %] in 4. stopnje po SZO: 13 od 186 [7 %]) med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Ribavirin BioPartners v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b; pri 7 % bolnikov iz te terapevtske skupine so poročali tudi o levkopeniji 3. stopnje po SZO.

Pri nekaterih bolnikih, ki so bili zdravljeni z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b v kliničnih preskušanjih, so opazili zvečanje vrednosti sečne kisline in indirektnega bilirubina v povezavi s hemolizo, vendar so se te vrednosti povrnila na začetne vrednosti do konca četrtega tedna po koncu terapije. Med bolniki s povečanimi vrednostmi sečne kisline se je pri zelo majhnem številu bolnikov, zdravljenih s to kombinacijo, pojavil klinično opazen protin in pri nobenem ni bila potrebna prilagoditev zdravljenja ali izločitev iz kliničnega preskušanja.

Bolniki, sočasno okuženi s HCV in HIV:

Bolniki, ki so bili sočasno okuženi s HCV in HIV in so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, so imeli naslednje dodatne neželene reakcije, ki jih niso opazili pri bolnikih s samo eno okužbo, v študijah pa so jih prijavljali s pogostnostjo > 5 %: peroralna kandidiaza (14 %),

pridobljena lipodistrofija (13 %), zmanjšano število limfocitov CD4 (8 %), zmanjšan tek (8 %), zvišana vrednost gama glutamiltransferaze (9 %), bolečine v hrbtu (5 %), zvišana vrednost amilaze v krvi (6 %), zvišana koncentracija mlečne kisline v krvi (5 %), citolitični hepatitis (6 %), zvišana vrednost lipaze (6 %) in bolečine v udih (6 %).

Toksičnost za mitohondrije:

Pri HIV-pozitivnih bolnikih, ki so prejeli shemo NRTI skupaj z ribavirinom zaradi sočasne okužbe s HCV, so poročali o toksičnosti za mitohondrije in o laktacidozi (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijske vrednosti pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV:

Četudi se je hematološka toksičnost v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije pogosteje pojavljala pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV in HIV, so lahko pri večini teh bolnikov toksične učinke odpravili s prilagoditvijo odmerka in je bila zaradi njih le redko potrebna predčasna ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4). O hematoloških motnjah so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, kot pri tistih, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2b. V študiji 1 (glejte poglavje 5.1) so opazili zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev pod 500 celic/mm^3 pri 4 % (8/194) bolnikov in zmanjšanje števila trombocitov pod $50.000/\text{mm}^3$ pri 4 % (8/194) bolnikov, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. O anemiji (hemoglobin $< 9,4 \text{ g/dl}$) so poročali pri 12 % (23/194) bolnikov, zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Zmanjšanje števila limfocitov CD4:

Zdravljenje z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b je bilo povezano z zmanjšanjem absolutnega števila celic CD4+ v prvih 4 tednih, brez zmanjšanja odstotka celic CD4+. Zmanjšanje števila celic CD4+ je bilo reverzibilno in se je popravilo po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi terapije. Uporaba ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ni imela opaznega negativnega vpliva na nadzor prisotnosti virusa HIV v krvi med samim zdravljenjem ali pozneje, med spremljanjem bolnikov. Za sočasno okužene bolnike s številom celic CD4+ $< 200/\mu\text{l}$ so na voljo le omejeni podatki o varnosti zdravljenja (N = 25) (glejte poglavje 4.4).

Preberite si tudi ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravljenja za protiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj s terapijo za HCV, da bi se zavedali toksičnih učinkov vsakega od teh zdravil ter da bi se zavedali potencialnega prekrivanja njihovih toksičnih učinkov z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Otroci in mladostniki:

Kombinirana terapija s peginterferonom alfa-2b

V kliničnem preskušanju pri 107 otrocih in mladostnikih (starih od 3 do 17 let), zdravljenih s kombinirano terapijo s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom, je bila potrebna prilagoditev odmerka pri 25 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije, nevtropenije ali hujšanja. Na splošno je bil profil neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih podoben, kot so ga opazili pri odraslih, čeprav pri pediatričnih bolnikih obstaja tudi posebna skrb glede zastoja rasti. V času kombinirane terapije s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili tudi zastoj rasti, katerega reverzibilnost ni gotova (glejte poglavje 4.4). Hujšanje in zastoj rasti sta bila zelo pogosta med zdravljenjem (ob koncu zdravljenja je znašalo povprečno zmanjšanje telesne mase in višine glede na osnovno vrednost 15 percentilov oziroma 8 percentilov) in tudi njihova hitrost rasti je bila zmanjšana (upočasnila se je za do 3 percentile pri 70 % bolnikov).

Po 24. tednih spremljanja bolnikov po zaključku zdravljenja, se je njihova telesna masa, glede na osnovne vrednosti, zmanjšala za 3 percentile, telesna višina pa za 7 percentilov. Pri 20 % otrok se je nadaljevala tudi počasnejša rast (upočasnila se je za do 3 percentile). Vmesni podatki, pridobljeni na podlagi dolgoročnega spremljanja bolnikov kažejo, da se je tudi več kot eno leto po zaključku zdravljenja počasnejša telesna rast nadaljevala, saj se je telesna višina pri 22 % (16/74) otrok zmanjšala za več kot 15 percentilov, od tega pri treh (4 %) za več kot 30 percentilov. Znižanje srednje vrednosti telesne mase opazovanih bolnikov (50. percentila) v enem letu po začetku spremljanja je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto (glej poglavje 4.4).

V tej študiji so bili neželeni učinki z največjo prevalenco pri vseh preizkušancih zvišana telesna temperatura (80 %), glavobol (62 %), nevtropenija (33 %), utrujenost (30 %), anoreksija (29 %) in eritem na mestu injiciranja (29 %). Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje ukinjeno le pri enem preizkušancu (po pojavu trombocitopenije). Neželeni učinki, prijavljenih v tej študiji, so bili po jakosti večinoma blagi ali zmerni. Hudi neželeni učinki so bili prijavljeni pri 7 % (8/107) vseh preizkušancev in mednje so sodili bolečina na mestu injiciranja (1 %), bolečina v udih (1 %), glavobol (1 %), nevtropenija (1 %) in zvišana telesna temperatura (4 %). Pomembni neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem pri tej populaciji bolnikov, so bili živčnost (8 %), agresivnost (3 %), jeza (2 %), depresija in depresivno razpoloženje (4 %) ter hipotireoza (3 %), 5 preizkušancev pa je prejelo zdravljenje z levotiroksinom zaradi hipotireoze oziroma zvišane vrednosti TSH.

Kombinirana terapija z interferonom alfa-2b

V kliničnih preskušanjih pri 118 otrocih in mladostnikih, starih od 3 do 16 let zdravljenih s kombinacijo interferona alfa-2b in ribavarina, so pri 6 % ukinili terapijo zaradi neželenih reakcij. Na splošno je bil profil neželenih reakcij v omejeni proučevani populaciji otrok in mladostnikov podoben profilu pri odraslih, čeprav se je pri njih pojavila dodatna skrb glede zaviranja rasti, saj so med zdravljenjem opazili zmanjšanje percentila telesne višine (srednje percentilno zmanjšanje za 9 percentilov) in percentila telesne mase (srednje odstotno zmanjšanje za 13 percentilov). V obdobju 5-letnega spremljanja bolnikov po koncu zdravljenja je bila srednja višina otrok v 44. percentilu, kar je pod mediano vrednostjo normativne populacije in manj od srednje vrednosti njihove višine na začetku zdravljenja (48. percentil). Dvajset otrok (21 %) od skupaj 97 otrok je imelo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov, 10 od teh 20 otrok pa je imelo zmanjšanje telesne višine za > 30 percentilov od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov (do 5 let). V času kombinirane terapije z interferonom alfa-2b in zdravilom Ribavirin BioPartners, ki je trajala do 48 tednov, so opazili zavoro rasti, katere reverzibilnost ni gotova. Zmanjšanje srednjega percentila višine od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov pa je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega so pri pediatričnih bolnikih pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusih samomora kot pri odraslih bolnikih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v 6-mesečnem obdobju spremljanja bolnikov po zdravljenju. Kot odrasli bolniki so imeli tudi otroci in mladostniki še druge psihiatrične neželene reakcije (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost) (glejte poglavje 4.4). Poleg tega so se pri otrocih in mladostnikih pogosteje kot pri odraslih bolnikih pojavile težave na mestu injiciranja, pierksija, anoreksija, bruhanje in čustvena labilnost. Prilagoditev odmerka je bila potrebna pri 30 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije in nevtropenije.

Prijavljeni neželeni učinki, ki so navedeni v **Preglednici 5**, temeljijo na izkušnjah iz dveh multicentričnih kliničnih preskušanj za otroke in mladostnike, kjer so uporabljali ribavirin z interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5 Neželeni učinki, ki so jih zelo pogosto, pogosto ali občasno prijavljali med kliničnimi preskušnji pri otrocih in mladostnikih z zdravilom Ribavirin BioPartners v kombinaciji z interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b	
Razvrstitev po organskih sistemih	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti:	virusne okužbe, faringitis
Pogosti:	glivične okužbe, bakterijske okužbe, pljučne okužbe, nazofaringitis, streptokokni faringitis, otitis media, sinusitis, zobni absces, gripa, herpes v ustih, herpes simpleks, okužbe sečil, vaginitis, gastroenteritis
Občasni:	pljučnica, askarioza, enterobioza, herpes zoster, celulitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Pogosti:	neopredeljene novotvorbe
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti:	anemije, nevtropenija

Pogosti:	trombocitopenija, limfadenopatija
Bolezni endokrinega sistema	
Zelo pogosti:	hipotiroidizem
Pogosti:	hipertiroidizem, virilizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	anoreksija, povečan tek, zmanjšan tek
Pogosti:	hipertrigliceridemija, hiperurikemija
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti:	depresija, nespečnost, čustvena nestabilnost
Pogosti:	samomorilne misli, agresija, zmedenost, občutek odgovornosti, vedenjske motnje, vznemirjenost, somnambulizem, tesnoba, spreminjajoče razpoloženje, nemir, živčnost, motnje spanja, nenormalne sanje, apatičnost
Občasni:	nenormalno obnašanje, depresivno razpoloženje, emocijske motnje, strah, nočne more
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	glavobol, omotica
Pogosti:	hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezije, hipoesteziya, hiperesteziya, motnje koncentracije, somnolenca, motnje pozornosti, slabo spanje
Občasni:	nevralgija, letargija, psihomotorična hiperaktivnost
Očesne bolezni	
Pogosti:	konjunktivitis, očesne bolečine, motnje vida, bolezni solzne žleze
Občasni:	krvavitev veznice, očesni pruritus, keratitis, zamegljen vid, fotofobija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	vertigo
Srčne bolezni	
Pogosti:	tahikardija, palpitanje
Žilne bolezni	
Pogosti:	bledica, vročinski oblivi
Občasni:	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	dispneja, tahipneja, epistaksa, kašelj, kongestija nosne sluznice, draženje nosne sluznice, rinoreja, kihanje, faringolaringealne bolečine
Občasni:	sopenje, neugodje v nosu
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	trebušne bolečine, bolečine v zgornjem delu abdomna, bruhanje, driska, slabost
Pogosti:	razjede v ustih, ulcerozni stomatitis, stomatitis, aftičen stomatitis, dispepsija, cheiloza, glositis, gastroezofagealni refluks, bolezni danke, bolezni prebavil, zaprtje, mehko blato, zobobol, zobne bolezni, neugodje v trebuhu, bolečine v ustih
Občasni:	gingivitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti:	motnje delovanja jeter
Občasni:	hepatomegalija
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	alopecija, izpuščaji

Pogosti	pruritus, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, makulopapulozni izpuščaji, ekcem, hiperhidroza, akne, kožne bolezni, bolezni nohtov, obarvanje kože, suha koža, eritem, podplutbe
Občasni:	motnje pigmentacije, atopijski dermatitis, luščenje kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti:	artralgiya, mialgiya, mišično-skeletne bolečine
Pogosti:	boleče okončine, bolečine v križu, mišični krči
Bolezni sečil	
Pogosti:	enureza, motnje uriniranja, inkontinenca seča, proteinurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti	<u>Ženske:</u> amenoreja, menoragija, menstrualne motnje, bolezni nožnice <u>Moški:</u> bolečine v testisih
Občasni:	<u>Ženske:</u> dismenoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, mrzlica, pireksija, gripi podobna bolezen, astenija, bolehnost, razdražljivost
Pogosti:	bolečine v prsih, edem, bolečine, pruritus na mestu injiciranja, izpuščaji na mestu injiciranja, neobčutljivost na mestu injiciranja, občutek mraza
Občasni:	neugodje v prsih, obrazna bolečina, strdek na mestu injiciranja
Preiskave	
Zelo pogosti:	zmanjšana hitrost rasti (zmanjšana telesna višina oziroma telesna masa glede na starost)
Pogosti:	povečana količina tiroidee stimulirajočega hormona v krvi, povečana količina tiroglobulina
Občasni:	pozitivna protitelesa anti-TSH
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti:	laceracije kože
Občasni:	zmedenost

V kliničnem preskušanju z ribavirinom in peginterferonom alfa-2b so bile spremembe v laboratorijskih vrednostih večinoma blage do zmerne. Zaradi zmanjšanja vrednosti hemoglobina, levkocitov, trombocitov in nevtrofilcev ter povečanja vrednosti bilirubina je lahko potrebno bodisi zmanjšanje odmerka ali pa trajna ukinitve terapije (glejte poglavje 4.2). Čeprav so v kliničnem preskušanju pri nekaterih bolnikih, ki so jemali ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, opazili spremembe laboratorijskih vrednosti, pa so se le-te povrnila na začetne vrednosti že v nekaj tednih po koncu zdravljenja.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b so poročali o prevelikem odmerku 10 g ribavirina (50 x 200 mg) in 39 mio i.e. interferona alfa-2b (13 subkutanih injekcij po 3 mio i.e. vsaka), ki ga je v enem dnevu vzel bolnik v poskusu samomora. Bolnika so opazovali dva dni na urgentnem oddelku in v tem času niso ugotovili nobene neželene reakcije zaradi prevelikega odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z direktnim delovanjem na viruse, nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05AB04

Ribavirin je sintetični nukleozidni analog, ki je pokazal aktivnost proti nekaterim RNA in DNA virusom *in vitro*. Mehanizem delovanja, prek katerega ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2b deluje proti HCV, ni znan. Peroralne pripravke ribavirina v monoterapiji so proučevali v večih kliničnih preskušanjih kot možnost zdravljenja kroničnega hepatitisa C. Izsledki teh raziskav so pokazali, da monoterapija z ribavirinom ni imela nobenega učinka na uničenje virusa hepatitisa (serumska RNA-HCV) ali na izboljšanje jetrnega histološkega izvida po 6 do dvanajstih mesecih terapije in nadaljnjih 6 mesecih spremljanja bolnikov.

Klinična preskušanja ribavirina na odraslih

Uporabo ribavirina v kombinirani terapiji z interferonom alfa-2b so ovrednotili v številnih kliničnih preskušanjih. V ta klinična preskušanja so vključili bolnike s kroničnim hepatitisom C, potrjenim s pozitivnim izvidom testa polimerazne verižne reakcije (PCR) na HCVRNK (> 30 i.e./ml), izvid jetrne biopsije pa je bil v skladu s histološko diagnozo kroničnega hepatitisa brez drugih vzrokov za kronični hepatitis, poleg tega pa so imeli bolniki tudi nenormalne serumske vrednosti ALT.

Predhodno nezdravljeni bolniki

V treh preskušanjih so raziskovali uporabo interferona pri predhodno nezdravljenih bolnikih in sicer v dveh z ribavirinom + interferonom alfa-2b (C95-132 in I95-143) in v eni z ribavirinom + peginterferonom alfa-2b (C/I98-580). V vseh primerih je zdravljenje trajalo eno leto z nadaljnjim šestmesečnim spremljanjem bolnikov. Trajni odziv na koncu spremljanja bolnikov je bil bistveno večji (41 % proti 16 %, $p < 0,001$) zaradi dodatka ribavirina interferonu alfa-2b.

V kliničnih preskušanjih C95-132 in I95-143 se je kombinirana terapija z ribavirinom in interferonom alfa-2b izkazala za statistično značilno bolj učinkovito od monoterapije z interferonom alfa-2b (podvojen trajni odziv). Kombinirana terapija je tudi zmanjšala odstotek ponovitev bolezni.

V kliničnem preskušanju C/I98-580 je 1.530 predhodno nezdravljenih bolnikov leto dni prejelo enega od naslednjih kombiniranih režimov zdravljenja:

- Ribavirin (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramov/kg na teden) (n = 511).
- Ribavirin (1.000/1.200 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramov/kg na teden en mesec, potem pa 0,5 mikrogramov/kg na teden 11 mesecev) (n = 514).
- Ribavirin (1.000/1.200 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 mio i.e. trikrat na teden) (n = 505).

V tem preskušanju je bila kombinacija ribavirina in peginterferona alfa-2b (1,5 mikrogramov/kg na teden) bistveno bolj učinkovita od kombinacije ribavirina in interferona alfa-2b, še posebej pri bolnikih, okuženih z genotipom 1. Trajni virološki odziv so ocenjevali na podlagi odziva šest mesecev po prenehanju zdravljenja.

HCV genotip in začetna vrednost virusne obremenitve sta prognostična dejavnika, za katera je znano, da vplivata na odziv. Vendar pa je bil odziv v tem preskušanju odvisen tudi od odmerka ribavirina, ki so ga dajali v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b. Pri bolnikih, ki so prejeli > 10,6 mg/kg ribavirina (800 mg odmerek pri tipičnem bolniku s telesno maso 75 kg, je bil delež odziva bistveno višji kot pri tistih, ki so prejeli ≤ 10,6 mg/kg ribavirina (**Preglednica 6**), ne glede na genotip ali virusno obremenitev, delež odziva pri tistih, ki so prejeli > 13,2 mg/kg zdravila ribavirina, pa je bil še višji.

Preglednica 6 Trajni virološki odziv pri uporabi zdravila Ribavirin + peginterferon alfa-2b (po odmerku zdravila Ribavirin [mg/kg], genotipu in virusni obremenitvi)				
HCV genotip	Odmerek Ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Vsi genotipi	vsi	54 %	47 %	47 %

	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotip 1	vsi	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotip 1 ≤ 600.000 i.e./ml	vsi	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotip 1 > 600.000 i.e./ml	vsi	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	vsi	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

P0,5/R Ribavirin (1.000/1.200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 do 0,5 mikrogramov/kg)

I/R Ribavirin (1.000/1.200 mg) + interferon alfa-2b (3 mio i.e.)

Bolniki, sočasno okuženi s HCV in HIV

Pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV, sta bili opravljeni dve preskušnji. V

Preglednici 7 je predstavljen odziv bolnikov na zdravljenje pri obeh preskušanjih. Študija 1 (RIBAVIC; P01017) je bila randomizirana, multicentrična študija, v katero so vključili 412 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi tudi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki bo prejela ribavirin (800 mg/dan) in peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/teden), ali pa v skupino, ki bo prejela ribavirin (800 mg/dan) in interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden) v času 48 tednov, s 6 mesečnim spremljanjem. Študija 2 (P02080) je bila randomizirana, enocentrična študija, v katero so vključili 95 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi tudi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki bo prejela ribavirin (800-1.200 mg/dan glede na telesno maso) in peginterferon alfa-2b (100 ali 150 µg/teden glede na telesno maso) ali pa ribavirin (800-1.200 mg/dan glede na telesno maso) in interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden). Zdravljenje je trajalo 48 tednov, bolnike pa so spremljali 6 mesecev, razen tistih, ki so bili okuženi z genotipoma 2 ali 3 in so imeli virusno breme < 800.000 i.e./ml (Amplicor) - te so zdravili 24 tednov in jih spremljali 6 mesecev.

Preglednica 7 Stalni virološki odziv glede na genotip po jemanju ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV

	Študija 1 ¹			Študija 2 ²		
	Ribavirin (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg /kg/ teden)	Ribavirin (800 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 mio i.e., TNT)	p vrednost ^a	Ribavirin (800-1.200 m g/dan) ^d + peginterferon alfa-2b (100 ali 150 ^c µg/teden)	Ribavirin (800-1.200 m g/dan) ^d + interferon alfa-2b (3 mio i.e., TNT)	p vrednos ^t ^b
Vsi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

mio i.e.= milijonov mednarodnih enot; TNT = trikrat na teden

a: vrednost p pri Cochran-Mantel Haenszelovem testu hi-kvadrat

b: vrednost p pri testu hi-kvadrat

c: preiskovanci s telesno maso < 75 kg so prejeli 100 µg peginterferona alfa-2b na teden, preiskovanci s telesno maso ≥ 75 kg pa so prejeli 150 µg peginterferona alfa-2b na teden.

d: odmerek ribavirina je znašal 800 mg za bolnike s telesno maso < 60 kg, 1.000 mg za bolnike s telesno maso od 60 do 75 kg in 1.200 mg za tiste s telesno maso > 75 kg.

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

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

Histološki odziv na zdravljenje

V študiji 1 so biopsijo jeter opravili pred in po zdravljenju - na voljo so podatki za 210 od 412 preiskovancev (51 %). Pri preiskovancih, zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, sta se zmanjšali tako ocena po Metavirju kot ocena po Ishaku. Ta upad je bil statistično značilen pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje (-0,3 pri oceni po Metavirju in -1,2 pri oceni po Ishaku) in stabilen (-0,1 pri oceni po Metavirju in -0,2 pri oceni po Ishaku) pri tistih, ki se niso odzvali na zdravljenje. Kar zadeva aktivnost bolezni, se je pri približno eni tretjini bolnikov s stalnim odzivom pokazalo izboljšanje, pri nobenem od bolnikov pa ni prišlo do poslabšanja. Glede fibroze v tej študiji niso opažali izboljšanja.

Steatoza je bila bistveno izboljšana pri bolnikih, okuženih z genotipom 3 virusa HCV

Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo bolezni z ribavirinom in interferonom alfa-2b v kombinirani terapiji

V dveh preskušanjih so raziskovali uporabo kombinacije ribavirina in interferona alfa-2b pri bolnikih s ponovitvijo bolezni (C95-144 in I95-145); 345 bolnikov s kroničnim hepatitisom, pri katerih se je bolezen ponovila po predhodnem zdravljenju z interferonom, so zdravili šest mesecev, in jih nato spremljali še šest mesecev. Pri kombinirani terapiji z ribavirinom in interferonom alfa-2b je bil trajen virološki odziv kar desetkrat večji kot pri monoterapiji z interferonom alfa-2b (49 % proti 5 %, $p < 0,0001$). Ta koristen učinek se je ohranjal ne glede na standardne napovedne dejavnike odziva na interferon alfa-2b, npr. virusno breme, HCV genotip in histološka stopnja bolezni.

Dolgoročni podatki o učinkovitosti – odrasli bolniki

V dve veliki, dolgoročni študiji spremljanja bolnikov po zdravljenju v prejšnjih študijah so vključili skupaj 1.071 bolnikov po končanem zdravljenju z nepegiliranim interferonom alfa-2b (z ali brez ribavirina) ter 567 bolnikov po končanem zdravljenju s pegiliranim interferonom alfa-2b (z ali brez ribavirina). Namen teh študij je bil oceniti dolžino trajnega virološkega odziva (SVR-sustained virologic response) in tudi vpliv nadaljnjega negativnega izvida testov na prisotnost virusa na klinični izid bolezni. Pri 462 bolnikih oziroma pri 327 bolnikih je bilo opravljeno najmanj 5-letno dolgoročno spremljanje. Bolezen se je ponovila pri dvanajstih od 492 bolnikov s trajnim virološkim odzivom iz prve skupine in le pri 3 od 366 bolnikov s trajnim virološkim odzivom iz druge skupine, ki so bili vključeni v študijo.

Kaplan-Meierjeva ocena nadaljnjega neprekinjenega trajnega odziva v času 5 let je znašala 97 % (95 % IZ: 95-99 %) pri bolnikih, ki so prejeli nepegiliran interferon alfa-2b (z ali brez ribavirina), oziroma 99 % (95 % IZ: 98-100 %) pri tistih, ki so prejeli pegiliran interferon alfa-2b (z ali brez ribavirina).

SVR po zdravljenju kronične okužbe z virusom hepatitisa C z interferonom alfa-2b (pegiliranim ali nepegiliranim, z ali brez ribavirina) vodi do dolgotrajnega očistka virusa ter tako odpravi jetrno okužbo in omogoči klinično »ozdravitev« kronične okužbe z virusom hepatitisa C. To pa ne pomeni, da ne bo prišlo do jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

Klinična preskušanja pri otrocih in mladostnikih:

Kombinirana terapija ribavirina in interferona alfa-2b

Otroci in mladostniki, stari od 3 do 16 let in s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi količinami HCV RNA (kar je ocenil osrednji laboratorij z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR), so bili vključeni v dve multicentrični preskušnji in so ribavirin prejeli v odmerku 15 mg/kg na dan skupaj z interferonom alfa-2b v odmerku 3 mio i.e./m² trikrat na teden v času enega leta, čemur je sledilo 6-mesečno spremljanje po zdravljenju. V študijo je bilo vključenih 118 bolnikov; od tega je bilo 57 % moških, 80 % bolnikov bele rase, 78 % bolnikov z genotipom 1 in 64 % otrok, starih ≤ 12 let. Populacija je vključevala predvsem otroke z blagim do zmernim hepatitisom C. V dveh multicentričnih študijah je bil delež trajnega virološkega odziva pri otrocih in mladostnikih podoben tistemu pri odraslih. Zaradi pomanjkanja podatkov v teh dveh multicentričnih študijah pri otrocih s hudim napredovanjem bolezni in možnostjo pojava neželenih učinkov je treba pred uporabo kombinacije z ribavirinom in interferona alfa-2b v tej populaciji skrbno pretehtati razmerje med

koristnostjo zdravljenja in tveganjem (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8). Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 8**.

Preglednica 8. Trajen virološki odziv pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih	
	Ribavirin 15 mg/kg na dan + interferon alfa-2b 3 mio i.e./m² 3-krat na teden
Skupni odziv ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Število (%) bolnikov

a. Opredeljeno kot vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR ob koncu zdravljenja in v obdobju spremljanja bolnikov.

Dolgoročni podatki o učinkovitosti zdravila – otroci in mladostniki

V petletno dolgoročno opazovalno študijo za spremljanje bolnikov so vključili 97 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v dveh prej omenjenih multicentričnih preskušanjih. 70 % (68/97) vseh v študijo vključenih preizkušancev je študijo dokončalo in od tega jih je 75 % (42/56) doseglo trajni virološki odziv. Namen študije je bil opravljati letne ocene ohranjanja trajnega virološkega odziva (SVR - sustained virologic response) in oceniti vpliv nadaljnega negativnega izvida o navzočnosti virusa na klinični izid zdravljenja pri bolnikih, ki so pokazali trajni virološki odziv 24 tednov po 48-tedenskem zdravljenju z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Pri vseh pediatričnih bolnikih razen enega se je ohranil trajni virološki odziv med dolgoročnim spremljanjem po zaključku zdravljenja z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Kaplan-Meierjeva ocena ohranitve trajnega virološkega odziva v času 5 let pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa-2b in ribavirinom, znaša 98 % [95-odstotni IZ: 95 %, 100 %]. Poleg tega so bile pri 98 % bolnikov (51/52), ki so imeli normalne vrednosti ALT v 24. tednu spremljanja, ob njihovem zadnjem obisku ohranjene normalne vrednosti ALT.

SVR po zdravljenju kronične okužbe s HCV z nepegiliranim interferonom alfa-2b z ribavirinom vodi do dolgoročnega očistka virusa, s čimer zagotovimo odpravo jetrne okužbe in klinično 'ozdravitev' kronične okužbe s HCV. To pa ne izključuje pojava jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo, vključno s hepatokarcinomom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ribavirin se hitro absorbira po zaužitju enkratnega odmerka (srednji T_{max} = 1,5 ure), čemur sledita hitra faza porazdelitve in faze podaljšanega izločanja (razpolovna doba absorpcije, porazdelitve in izločanja po enkratnem odmerku so 0,05; 3,73 in 79 ur). Absorpcija zdravila je obsežna. Približno 10 % radioaktivno označenega odmerka se izloči z blatom, vendar je absolutna biološka uporabnost zdravila približno 45 % do 65 %, verjetno zaradi presnove pri prvem prehodu skozi jetra. Po enkratnih odmerkih od 200 do 1.200 mg ribavirina je odvisnost $AUC_{0-\infty}$ od odmerka linearna. Volumen porazdelitve je približno 5.000 l. Ribavirin se ne veže na plazemske beljakovine.

Za ribavirin so dokazali veliko inter- in intraindividualno farmakokinetično variabilnost po enkratnem peroralnem odmerku (variabilnost pri posamezniku je bila približno 30 % tako za AUC kot za C_{max}). To je lahko posledica obsežne presnove pri prvem prehodu skozi jetra in porazdelitve znotraj in zunaj krvnega prostora.

Prehajanje ribavirina v neplazemske prostore so najboljše proučevali na eritrocitih in ugotovili, da poteka predvsem preko ekvibracijskega nukleozidnega prenašalca tipa es. Ta vrsta prenašalca je prisotna na skoraj vseh vrstah celic in je morda odgovorna za velik porazdelitveni volumen ribavirina.

Razmerje koncentracij ribavirina v polni krvi proti plazmi je približno 60 proti 1; prebitek ribavirina v polni krvi pa je v obliki ribavirinskih nukleotidov, sekvestriranih v eritrocitih.

Ribavirin ima dve presnovni poti: 1) reverzibilno fosforilacijsko pot ter; 2) razgradno pot, ki obsega deribozilacijo in amidno hidrolizo in tvori triazolski karboksikislinski presnovek. Tako ribavirin kot njegovi triazolski karboksamidni in triazolski karboksikislinski presnovki se izločajo tudi prek ledvic.

Po večkratnem odmerjanju se ribavirin obsežno kopiči v plazmi, s šestkratnim razmerjem med vrednostima $AUC_{12\text{ ur}}$ za večkratno in za enkratno odmerjanje. Po peroralnem odmerjanju ribavirina 600 mg dvakrat na dan je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v približno štirih tednih; srednja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 2.200 ng/ml. Po prekinitvi odmerjanja je bila razpolovna doba približno 298 ur, kar je verjetno odraz počasnega izločanja zdravila iz neplazemskih prostorov.

Prehajanje v semensko tekočino: Proučevali so prehajanje ribavirina v semensko tekočino. Koncentracija ribavirina v semenski tekočini je približno dvakrat večja kot v serumu, vendar ko so ocenili sistemsko izpostavljenost ribavirinu pri partnerki po spolnem odnosu z zdravljanim bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

Učinek hrane: Biološka uporabnost enkratnega peroralnega odmerka ribavirina se je povečala ob sočasnem zaužitju zdravila z zelo mastnim obrokom (tako AUC_{tr} kot C_{max} sta se povečala za 70 %). Možno je, da je bila povečana biološka uporabnost v tej študiji posledica zakasnjene prehajanja ribavirina ali spremenjenega pH. Klinični pomen izsledkov te študije z enkratnim odmerkom ni znan. V ključnem preskušanju klinične učinkovitosti so bolnikom naročili, naj za doseganje kar največje plazemske koncentracije ribavirina zdravilo jemljejo sočasno s hrano.

Delovanje ledvic: Pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic je bila farmakokinetika ribavirina po enkratnem odmerku spremenjena (povečanje AUC_{tr} in C_{max}) glede na kontrolno skupino (očistek kreatinina > 90 ml/minuto). Kot kaže, je to posledica zmanjšanja navideznega očistka ribavirina pri tovrstnih bolnikih. Hemodializa praktično ne spremeni koncentracije ribavirina.

Delovanje jeter: Pri bolnikih z blagimi, zmernimi ali hudimi motnjami delovanja jeter (A, B ali C po Child-Pughu) je farmakokinetika enkratnih odmerkov ribavirina podobna kot pri normalnih preiskovancih iz kontrolne skupine.

Starejši bolniki (≥ 65 let starosti): Specifičnih farmakokinetičnih raziskav pri starostnikih niso opravljali, vendar v populacijski farmakokinetični študiji starost ni bila ključni dejavnik kinetike ribavirina, odločilni dejavnik je delovanje ledvic.

Populacijska farmakokinetična analiza je bila opravljena z uporabo redko vzorčenih serumskih koncentracij iz štirih kontroliranih kliničnih preskušanj. Razviti model očistka je pokazal, da so glavne sospremenljivke telesna masa, spol, starost in serumski kreatinin. Pri moških je bil očistek približno 20 % večji kot pri ženskah. Očistek se je povečeval kot funkcija telesne mase in je upadal po 40. letu. Kaže, da so učinki teh sospremenljivk na očistek ribavirina omejenega kliničnega pomena zaradi precejšnje rezidualne variabilnosti, ki je ta model ni upošteval.

Otroci in mladostniki:

Ribavirin v kombinirani terapiji z interferonom alfa-2b

Farmakokinetične lastnosti pri večkratnem odmerjanju ribavirina in interferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C v starosti od 5 do 16 let so povzete v **Preglednici 9**. Farmakokinetika zdravila Ribavirin BioPartners in interferona alfa-2b (z normaliziranim odmerkom) je podobna pri odraslih in otrocih ali mladostnikih.

Preglednica 9	Srednja vrednost (% CV) farmakokinetičnih parametrov pri večkratnem odmerjanju interferona alfa-2b in zdravila Ribavirin otrokom ali mladostnikom s kroničnim hepatitisom C
----------------------	---

Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dan v obliki 2 deljenih odmerkov (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 mio i.e./m ² 3-krat na teden (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)
Navidezni očistek l/h/kg	0,27 (27)	ni bil določen

*AUC₁₂ (ng.h/ml) za zdravilo Ribavirin; AUC₀₋₂₄ (i.e. x h/ml) za interferon alfa-2b

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ribavirin: Ribavirin je bil pri vseh živalskih vrstah, pri katerih so bile opravljene študije, embriotoksičen, teratogen ali oboje v odmerkih, precej manjših od priporočenega odmerka za človeka. Beležili so malformacije lobanje, ustnega neba, oči, čeljusti, udov, okostja in prebavil. Incidenca in jakost teratogenih učinkov sta se povečevali z večanjem odmerka. Preživetje plodov in potomcev je bilo zmanjšano.

V študiji toksičnosti zdravila za podganje mladiče so pri mladičih, ki so jim od 7. do 63. dne po rojstvu dajali odmerke 10, 25 in 50 mg/kg ribavirina, so ugotovili od odmerka odvisno splošno zmanjšanje rasti, ki se je kasneje pokazalo kot rahlo zmanjšanje telesne mase, razdalje od temena do trtice in dolžine kosti. Ob koncu obdobja okrevanja so bile spremembe na tibialni in femoralni kosti minimalne, čeprav so bile na splošno statistično značilne v primerjavi s kontrolno skupino samcev pri vseh velikostih odmerka ter pri samicah, ki so prejemale dva največja odmerka v primerjavi s kontrolno skupino. Pri tem niso opažali nikakršnih histopatoloških učinkov na kosti. Poleg tega niso opazili nobenih učinkov ribavirina na razvoj živčevja ali reprodukcijskih organov ter na vedenje živali. Plazemske koncentracije, dosežene pri podganih mladičih, so bile pod plazemskimi koncentracijami pri ljudeh po prejemu terapevtskega odmerka.

V študijah na živalih je ribavirin toksičen predvsem za eritrocite. Anemija se pojavi kmalu po začetku dajanja zdravila, vendar je hitro reverzibilna po koncu zdravljenja.

V 3- in 6-mesečni študiji na miših za proučevanje učinkov zdravila Ribavirin na testise in spermo so se anomalije sperme, pojavile pri odmerku 15 mg/kg in več. Ti odmerki povzročijo pri živalih sistemsko izpostavljenost, ki je bistveno manjša kot pri človeku pri uporabi terapevtskih odmerkov. Po koncu zdravljenja je prišlo v enem do dveh ciklih spermatogeneze do praktično popolnega izginotja znakov testikularne toksičnosti ribavirina (glejte poglavje 4.6).

Raziskave genotoksičnosti so pokazale, da ima ribavirin nekaj genotoksičnega delovanja. Ribavirin se je izkazal za aktivnega v transformacijskem testu na celicah Balb/3T3 *in vitro*. Njegovo genotoksično delovanje so beležili tudi v testu na celicah mišjega limfoma in pri odmerkih od 20 do 200 mg/kg v testu na mišjih mikronukleusih. Dominantni poskus letalnosti pri podganah je bil negativen, kar pomeni, da se morebitne mutacije pri podganah niso prenašale prek moških gamet.

Konvencionalne študije kancerogenosti pri glodavcih z majhnimi izpostavljenostmi v primerjavi z izpostavljenostjo pri človeku v terapevtskih pogojih (faktor 0,1 pri podganah in 1 pri miših) niso pokazale nobene tumorogenosti ribavirina. Poleg tega v 26-tedenski študiji kancerogenosti z uporabo heterozigotnega mišjega modela p53 (+/-) ribavirin ni povzročil nastanka tumorjev pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, 300 mg/kg (faktor plazemske izpostavljenosti približno 2,5-večji od izpostavljenosti pri človeku). Te študije kažejo, da je kancerogenost ribavirina za človeka malo verjetna.

Ribavirin + interferon: Ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b ni povzročil nobenih učinkov, ki ne bi že bili opisani v zvezi s samostojno uporabo obeh učinkovin. Glavna sprememba v zvezi z zdravljenjem je bila reverzibilna, blaga do zmerna anemija, ki je bila hujša kot pri samostojni uporabi vsake od obeh učinkovin.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Filmsko obložena tableta vsebuje:

mikrokristalna celuloza
povidon K 25
krospovidon
koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
Obloga:
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete zdravila Ribavirin BioPartners so pakirane v pretisne omote iz polivinilklorida (PVC)/polivinilidenklorida (PVdC) in aluminijevo folijo.

Pakiranja po 84, 112, 140 in 168 filmsko obloženih tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za shranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/626/001	84 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/626/002	112 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/626/003	140 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/626/004	168 filmsko obloženih tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 06. april 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropskega agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Medicinal product no longer authorised

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Nemčija

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je opisan v različici 5 z dne 27. aprila 2009 in predložen v modulu 1.8.2. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in da deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Navedba smiselno ni potrebna. Vloga temelji na referenčnem zdravilu za katereganiso niso bile ugotovljene varnostna vprašanja, ki bi zahtevale dodatne aktivnosti za zmanjšanje tveganja.

PSUR

Časovnica za predložitev PSUR mora slediti časovnici oddajanja PSUR za referenčno zdravilo.

DODATEK III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Medicinal product no longer authorised

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Ribavirin BioPartners 200 mg filmsko obložene tablete

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta zdravila Ribavirin BioPartners vsebuje 200 mg ribavirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

84 filmsko obloženih tablet
112 filmsko obloženih tablet
140 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/626/001 (84 filmsko obloženih tablet)
EU/1/10/626/002 (112 filmsko obloženih tablet)
EU/1/10/626/003 (140 filmsko obloženih tablet)
EU/1/10/626/004 (168 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ribavirin BioPartners

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Ribavirin BioPartners 200 mg

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biopartners GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Medicinal product no longer authorised

B. NAVODILO ZA UPORABO

Medicinal product no longer authorised

NAVODILO ZA UPORABO

Ribavirin BioPartners 200 mg filmsko obložene tablete ribavirin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Ribavirin BioPartners in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ribavirin BioPartners
3. Kako jemati zdravilo Ribavirin BioPartners
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ribavirin BioPartners
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO RIBAVIRIN BIOPARTNERS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Ribavirin BioPartners vsebuje učinkovino ribavirin. Zdravilo Ribavirin BioPartners ustavi razmnoževanje številnih vrst virusov, vključno z virusom hepatitisa C. Zdravila Ribavirin BioPartners ne smete uporabljati brez interferona alfa 2b; torej zdravila Ribavirin BioPartners ne smete uporabljati samega.

Predhodno nezdravljeni bolniki:

Zdravilo Ribavirin BioPartners je namenjeno uporabo v kombinaciji z interferonom alfa-2b za zdravljenje otrok starih 3 leta in več, ki imajo kronični hepatitis C (HCV), razen za genotip 1. Za otroke in mladostnike, ki tehtajo manj kot 47 kg, je na voljo peroralna raztopina.

Predhodno zdravljeni odrasli bolniki:

Kombinacija zdravila Ribavirin BioPartners z interferonom alfa-2b se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so se predhodno že odzvali na monoterapijo z enim samim interferonom alfa, a se jim je bolezen ponovila.

Ni podatkov o varnosti ali učinkovitosti uporabe ribavirina z ostalimi oblikami interferonov (tj. ne alfa-2b).

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Zdravilo Ribavirin BioPartners ni namenjeno za uporabo pri otrocih mlajših kot 3 leta.

Ne jemljite zdravila Ribavirin BioPartners

Če karkoli od navedenega velja za vas ali vašega otroka, za katerega skrbite, **ne jemljite** zdravila Ribavirin BioPartners in **povejte svojemu zdravniku:**

- če ste alergični (preobčutljivi) na ribavirin ali katerokoli sestavino zdravila Ribavirin BioPartners (glejte poglavje 6, „Dodatne informacije“),
- če ste noseči ali načrtujete nosečnost (glejte poglavje „Nosečnost in dojenje“),
- če imate kakšno resno bolezen, zaradi katere se počutite zelo šibki, vključno z boleznijo ledvic,
- če dojite,
- če ste kdaj imeli hude težave s srcem ali če ste imeli v zadnjih 6 mesecih težave s srcem,

- če imate resne tevžave z jetri, ki niso povezane s hepatitisom C,
- če imate katero od krvnih boleznih kot so anemija (premajhno število krvnih celic), talasemija ali anemija srpastih celic,
- če ste imeli v preteklosti avtoimunsko +bolezen ali imate avtoimunski hepatitis ali jemljete katero drugo zdravilo za zaviranje delovanja imunskega sistema (ki vas ščiti pred okužbami in nekaterimi boleznimi).

Otroci in mladostniki ne smete prejemati kombiniranega zdravljenja z zdravilom Ribavirin BioPartners in alfa interferonom, če ste imeli v preteklosti resne živčne ali duševne težave, na primer hudo depresijo, samomorilne misli ali poskus samomora.

Svojemu zdravniku povejte, če ste v preteklosti resno oboleli za katero drugo boleznijo.

Opozorilo: Prosim, prebrati morate tudi poglavje „Ne uporabljajte“ v navodilih za uporabo za interferon alfa-2b, preden začnete kombinirajo zdravljenje z zdravilom Ribavirin BioPartners.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Ribavirin BioPartners

Če se med zdravljenjem pojavijo simptomi hude alergijske reakcije, **nemudoma** poiščite zdravniški nasvet (npr. težave z dihanje, piskanje v pljučih ali koprivnica).

Otroci in mladostniki s telesno maso pod 47 kg:

Uporaba zdravila Ribavirin BioPartners tablet ni priporočljiva.

Zdravniku morate povedati, če ste vi ali vaš otrok, za katerega skrbite:

- • odrasel, ki imate ali ste imeli hude **žične ali duševne motnje**, zmedenost, izgubo zavesti ali **samomorilne misli** oziroma če ste kdaj **poskusili narediti samomor**, ali ste v **preteklosti zlorabljali opojne substance** (npr. alkohol ali droge),
- kdaj imeli **depresijo** ali če se pri vas pojavijo simptomi, povezani z depresijo (npr. žalostno razpoloženje, občutki potrtosti in malodušnosti ipd.) med zdravljenjem z ribavirinom,
- ženska v **rodni dobi** (glejte poglavje „Nosečnost in dojenje“).
- **moški** in je vaša partnerica v rodni dobi (glejte poglavje „Nosečnost in dojenje“).
- imeli resno **srčno** bolezen v preteklosti ali imate težave s srcem,
- če ste starejši od **65 let** ali če imate težave z **ledvicami**,
- če ste kdaj v preteklosti imeli kakršnokoli **resno bolezen**,
- če imate težave s **ščitnico**.

Med zdravljenjem z ribavirinom in enim od interferonov alfa so poročali o **zobnih boleznih in boleznih dlesni**, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega so med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo ribavirina in interferonom alfa poročali tudi o **suhih ustih**, kar lahko škodljivo vpliva na zobe in ustno sluznico. Temeljito si čistite zobe dvakrat na dan in redno hodite na preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi **bruhajo**. Če pride do te reakcije, jim svetujte, naj si potem temeljito sperejo usta.

Med zdravljenjem s kombinacijo zdravila Ribavirin BioPartners z interferonom alfa imajo lahko bolniki **težave z očmi** ali v redkih primerih izgubijo vid. Če prejemate ribavirin v kombinaciji z interferoni alfa, boste morali opraviti osnovni pregled oči. Pri vsakem bolniku, ki toži zaradi poslabšanja vida ali o izgubi vida, je treba nemudoma opraviti celoten pregled oči. Bolniki z obstoječimi očesnimi boleznimi (npr. z diabetično ali hipertenzivno retinopatijo) pa morajo imeti med prejetjem kombinirane terapije z ribavirinom in interferoni alfa periodične očesne preglede. Pri kombinirani terapiji lahko namreč v redkih primerih pride do težav z očmi ali do izgube vida. Kombinirano terapijo z ribavirinom in interferoni alfa je treba ukiniti pri tistih bolnikih, ki se jim na novo pojavi očesna bolezen ali se jim poslabša obstoječa očesna bolezen.

Opozorilo: Prosim, prebrati morate tudi poglavje „Bodite posebno pozorni pri uporabi“ v navodilih za uporabo interferona alfa-2b, preden začnete s kombiniranim zdravljenjem.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok, za katerega skrbite:

- jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta
- prejimate azatioprin v kombinaciji z ribavirinom in pegiliranim alfa interferonom, zato lahko obstaja povečano tveganje za nastanek hudih krvnih bolezni.
- ste okuženi z **virusom humane imunске pomanjkljivosti** (HIV pozitivni) in sočasno tudi z **virusom hepatitisa C** (HCV) in vas zdravijo z anti HIV terapijo-[nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (**NRTI**) in/ali z visoko aktivno protiretrovirusno terapijo (**HAART**)]:
 - jemljete zdravilo Ribavirin BioPartners v kombinaciji z interferonom alfa in z zdravili anti-HIV lahko poveča tveganje za pojav laktacidoze, jetrne odpovedi in krvnih bolezni (zmanjšanje števila rdečih krvničk, ki prenašajo kisik po telesu, določenih belih krvničk, ki služijo za boj proti okužbam, in celic za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti).
 - jemljete zdravila z **zidovudinom** ali **stavudinom**. Ni znano, ali lahko zdravilo Ribavirin BioPartners spremeni delovanje teh zdravil. Zato boste redno opravljali krvne preiskave, da se prepričamo, da se okužba z virusom HIV ne slabša. Če se poslabša, se bo vaš zdravnik odločil, ali je pri vas potrebna sprememba zdravljenja z zdravilom Ribavirin BioPartners ali ne. Pri bolnikih, zdravljenih s kombinirano terapijo **interferonov alfa z ribavirinom** v kombinaciji z **zidovudinom** se lahko poveča verjetnost za razvoj anemij (majhno število rdečih krvnih celic). Zato sočasno dajanje zidovudina in ribavirina v kombinirani terapiji z interferoni alfa ni priporočljivo.
 - zaradi tveganja laktične acidoze (povečanja ravni mlečne kisline v telesu) in pankreatitisa uporaba **ribavirina z didanozinom** ni priporočljiva, dajanje **ribavirina in stavudina** pa se je treba izogibati.
 - sočasno okuženi bolniki z napredovalo jetrno boleznijo, ki prejema močno aktivno protiretrovirusno terapijo (HAART), imajo lahko povečano tveganje za pojav poslabšane jetrne funkcije. Dodatno zdravljenje s samimi alfa interferoni ali v kombinaciji z ribavirinom lahko namreč poveča tveganje pri tej podskupini bolnikov.

Opozorilo: Prosimo, prebrati morate tudi poglavje „Jemanje drugih zdravil“ v navodilih za uporabo za interferona alfa-2b, preden začnete s kombiniranim zdravljenjem.

Jemanje zdravila Ribavirin BioPartners skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Ribavirin BioPartners je treba jemati s hrano.

Nosečnost in dojenje

Če ste **noseči**, ne smete jemati zdravila Ribavirin BioPartners. Zdravilo Ribavirin BioPartners lahko močno škoduje vašemu **nerojenemu** otroku (embriu)

Tako bolnice kot bolniki morajo biti **posebno previdni** pri spolni aktivnosti, če obstaja možnost, da pride do nosečnosti:

- **Dekle ali ženska** v rodni dobi:
pred pričetkom zdravljenja morate opraviti test nosečnosti in nato vsak mesec v času zdravljenja ter še štiri mesece po zaključenem zdravljenju. O tem se pogovorite s svojim zdravnikom.
- **Moški**
ne smete imeti spolnih odnosov z nosečnico, če ne uporabljate kondoma. S tem se zmanjša možnost vnosa ribavirina v žensko telo. Če je vaša partnerka v rodni dobi, toda trenutno ni noseča, mora med zdravljenjem opraviti test nosečnosti vsak mesec ter še 7 mesecev po zaključenem zdravljenju.
Vi ali vaša partnerka morata uporabljati učinkovito kontracepcijo v času, ko uporabljate zdravilo Ribavirin BioPartners in še 7 mesecev po koncu zdravljenja. O tem se posvetujte s svojim zdravnikom (glejte poglavje „Ne uporabljajte zdravila Ribavirin BioPartners“).

Če ste ženska, ki **doji**, ne smete uporabljati zdravila Ribavirin BioPartners. Preden začnete uporabljati zdravilo Ribavirin BioPartners, prenehajte dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ribavirin BioPartners ne vpliva na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji, vendar pa interferon alfa-2b vpliva na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji. Zato ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji ali stroji, če zaradi tega zdravljenja postanete utrujeni, zaspani ali zmedeni.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Splošne informacije o jemanju zdravila Ribavirin BioPartners:

Če je otrok, za katerega skrbite, star **manj kot 3 leta**, mu zdravila Ribavirin BioPartners ne smete dajati.

Pri uporabi zdravila Ribavirin BioPartners natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Ne prekoračite predpisanega odmerka in zdravilo jemljite tako dolgo kot vam je predpisal zdravnik. Zdravnik vam je določil ustrezen odmerek zdravila Ribavirin BioPartners na podlagi vaše telesne mase ali telesne mase otroka, za katerega skrbite.

Za kontrolo vaše krvi, ledvic in funkcije jeter vam bodo izvajali **standardne krvne preiskave**.

- Redno boste opravljali krvne preiskave, da bo zdravnik ugotovil, ali je zdravljenje pri vas učinkovito.
- Glede na izvide teh preiskav bo lahko spremenil/prilagodil število tablet, ki jih vi ali otrok, za katerega skrbite, jemljeta in vam predpisal drugo velikost pakiranja zdravila Ribavirin BioPartners in/ali spremenil dolžino zdravljenja.
- Če imate hude težave z ledvicami ali jetri oz. če se tovrstne težave pojavijo, bo zdravljenje ustavljeno.

Običajni odmerki zdravila glede na bolnikovo telesno maso so podani v spodnji preglednici:

1. Poiščite vrstico, v kateri je podana ustrežna telesna masa odraslega ali otroka/mladostnika.
Opomba: Če je otrok star manj kot 3 leta, mu zdravila ne dajate.
2. Vzdolž te vrstice je v sosednjem stolpcu podano število tablet, ki naj jih bolnik jemlje.
Opomba: Če se navodila vašega zdravnika razlikujejo od količin, ki so navedene v spodnji preglednici, upoštevajte zdravnikova navodila.
3. Če imate kakršnakoli vprašanja glede odmerka, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Ribavirin BioPartners filmsko obložene tablete za peroralno uporabo – odmerek na podlagi telesne mase		
Telesna masa odrasle osebe (kg)	Običajni dnevni odmerek zdravila Ribavirin BioPartners	Število 200 mg tablet
< 65	800 mg	2 tableti zjutraj in 2 tableti zvečer
65 – 80	1.000 mg	2 tableti zjutraj in 3 tablete zvečer
81 – 105	1.200 mg	3 tablete in zjutraj in 3 tablete zvečer
> 105	1.400 mg	3 tablete in zjutraj in 4 tablete zvečer
Telesna masa otroka ali mladostnika (kg)	Običajni dnevni odmerek zdravila Ribavirin BioPartners	Število 200 mg tablet
47 - 49	600 mg	1 tableta zjutraj in 2 tableti zvečer
50 - 65	800 mg	2 tableti zjutraj in 2 tableti zvečer
> 65	<i>glejte odmerjanje za odrasle in ustrezno število filmsko obloženih tablet</i>	

Predpisani odmerek zaužijte z vodo, med jedjo. Filmsko obloženih tablet ne smete žvečiti.

Za otroke in mladostnike, ki ne morejo požirati filmsko obloženih tablet, je na voljo peroralna raztopina ribavirina.

Opozorilo: Zdravilo Ribavirin BioPartners se lahko uporablja samo v kombinaciji z interferonom alfa-2b za virusno okužbo s hepatitisom C. Za popolnejše informacije morate prebrati tudi poglavje „Kako uporabljati zdravilo“ v navodilih za uporabo interferona alfa-2b.

Interferoni, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Ribavirin BioPartners, lahko povzročijo neobičajno utrujenost. Če si zdravilo injicirate sami ali če ga dajate otroku, ga dajte pred spanjem.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ribavirin BioPartners, kot bi smeli

Obvestite svoje zdravnika ali farmacevta takoj, ko bo to mogoče.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ribavirin BioPartners

Če si sami dajete kombinirano terapijo zdravila Ribavirin BioPartners z interferonom alfa-2b ali če dajete terapijo otroku, za katerega skrbite, vzemite/dajte pozabljeni odmerek čim prej v istem dnevu. Če je minil že ves dan, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Preberite tudi poglavje „Možni neželeni učinki“ v navodilu za uporabo interferona alfa-2b.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Ribavirin BioPartners v kombinaciji z interferonom alfa neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov med zdravljenjem z zdravilom Ribavirin BioPartners v kombinaciji z interferonom alfa-2b:

Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem:

Nekateri bolniki postanejo med jemanjem zdravila Ribavirin BioPartners v okviru kombiniranega zdravljenja z enim od interferonov depresivni. V nekaterih primerih so se pojavile misli kako ogroziti življenje drugih, samomorilne misli ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), posamezni bolniki pa so dejansko naredili samomor. Če opazite, da postajate depresivni ali imate samomorilne misli oz. se je vaše obnašanje spremenilo, morate poiskati urgentno medicinsko pomoč. Po potrebi prosite družinskega člana ali dobrega prijatelja, naj vam pomaga biti pozoren na znake depresije ali spremembe obnašanja.

Otroci in mladostniki: Otrocih so še bolj nagnjeni k depresiji kadar so zdravljeni z zdravilom Ribavirin BioPartners in interferonom alfa. Takoj poiščite nujno medicinsko pomoč, če otrok kaže neobičajne simptome obnašanja, se počuti depresiven ali če otrok želi škodovati sebi ali drugim.

Rast in razvoj (otroci in mladostniki):

V času enoletnega zdravljenja z zdravilom Ribavirin BioPartners v kombinaciji z interferonom alfa-2b nekateri otroci in mladostniki niso zrasli in niso pridobili na telesni masi toliko, kot bi pričakovali. Nekateri otroci tudi niso dosegli pričakovane telesne višine v obdobju 1 do 5 let po zaključku zdravljenja.

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov med zdravljenjem z zdravilom Ribavirin BioPartners v kombinaciji z interferonom alfa:

- bolečine v prsih ali trdovraten kašelj, spremembe srčnega utripa, omedlevanje;
- zmedenost, depresivnost, samomorilne misli ali agresivno obnašanje, poskus samomora, misli kako ogroziti življenje drugih
- občutek odrevenelosti ali mravljincev,
- težave s spanjem, razmišljanjem ali zbranostjo,
- hude želodčne bolečine; črno ali smolnato blato; kri v seču ali blatu, bolečine v križu ali ob strani,

- bolečine ali težave z odvajanjem seča,
- hude krvavitve iz nosu,
- zvišana telesna temperatura ali mrzlica, ki nastopi nekaj tednov po začetku zdravljenja,
- težave z vidom ali sluhom,
- hud kožni izpuščaj ali pordelost.

Pogostnost spodaj naštetih možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti	(pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov)
pogosti	(pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)
občasni	(pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)
redki	(pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov)
zelo redki	(pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov)
Neznana	(pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pri odraslih so poročali o naslednjih neželenih učinkih v kombinaciji ribavirina in zdravila z interferonom alfa:

Zelo pogost neželeni učinki:

- zmanjšanje števila rdečih krvničk (ki lahko povzroči utrujenost, zasoplost in omotico), zmanjšanje števila nekaterih belih krvničk (zaradi katerega boste lahko bolj občutljivi za različne okužbe),
- težave s koncentracijo, občutek tesnobe ali živčnosti, nihanje razpoloženja, občutek depresivnosti ali razdravljivosti, občutek utrujenosti, težave z usnavanjem ali zbujanje ponoči,
- kašelj, suha usta, faringitis (vnetje žrela),
- driska, omotica, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, glavobol, slabost, mrzlica s tresenjem, virusna okužba, bruhanje, občutek šibkosti,
- izguba teka, hujšanje, želodčne bolečine,
- suha koža, draženje, bolečina ali pordelost na mestu injiciranja, izpadanje las, srbenje, mišične bolečine, bolečine v sklepih in mišicah, izpuščaj.

Pogosti neželeni učinki:

- zmanjšanje števila krvničk, odgovornih za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti, kar lahko vodi do nagnjenosti k nastanku podplutb in spontanah krvavitvah; zmanjšanje števila določenih belih krvničk, ki jim pravimo limfociti in skrbijo za boj proti okužbam; zmanjšanje delovanja žleze ščitnice (zaradi katerega se boste lahko počutili utrujeni in depresivno ter se bo povečala vaša nagnjenost k prehladom in drugim simptomom); previsoka koncentracija sladkorja ali sečne kisline (kot pri protinu) v krvi, nizka koncentracija kalcija v krvi, huda anemija,
- glivične ali bakterijske okužbe, jok, vznemirjenost, izguba spomina, slabšanje spomina, živčnost, nenormalno obnašanje, agresivno vedenje, jeza, občutek zmedenosti, pomanjkanje zanimanja za karkoli, duševne motnje, spreminjanje razpoloženja, neobičajne sanje, želja po samopoškodovanju, občutek zaspanosti, težave s spanjem, pomanjkanje zanimanja za spolnost ali nezmožnost imeti spolne odnose, vrtoglavica (občutek vrtenja),
- zamagljen vid ali motnje vida, bolečine ali draženje v očesu ali okužba očesa, suhe ali zasoljene oči, spremembe sluha ali glasu, zvonjenje v ušesih, ušesne okužbe, ušesne bolečine, herpesni izpuščaji (herpes simpleks), spremembe okusa, izguba okusa, krvavitve iz dlesni ali ranice v ustih, vročičen jezik, vnetje oz. bolečnost jezika, vnetje dlesni, problemi z zobmi, migrena, okužbe dihal, sinusitis, krvavitve iz nosu, neproduktiven kašelj, hitro ali težko dihanje, zamašen nos ali izcedek iz nosu, žeja, okvara zob,
- šum na srcu (nenormalni srčni toni), bolečine ali nelagodje v prsih, občutek slabosti, slabo počutje, pordelost, povečano potenje, netoleranca za toploto in prekomerno potenje, nizek ali visok krvni tlak, palpitacije (razbijanje srca), hitro bitje srca,
- napihnjenost, zaprtje, slaba prebava, napenjanje v črevesju (plini oz. flatus), povečan tek, razdraženo debelo črevo, draženje prostate, zlatenica (rumenica kože), vodeno blato, bolečina na desni strani telesa okoli reber, povečana jetra, želodčne težave, pogosta potreba po odvajanju seča in odvajanje večje količine seča kot običajno, okužbe sečil, nenormalen seč,

- težke, neredne ali odsotne menstruacije, nenormalno močne in dolge menstruacije, boleče menstruacije, motnje jajčnikov ali nožnice, bolečine v dojkah, težave z erekcijo
- nenormalna tekstura las, akne, artritis, podplutbe, ekcem (vneta, pordela, srbeča in suha koža, na kateri so lahko tudi ranice z izcedkom), izpuščaj, povečana ali zmanjšana občutljivost za dotik, motnje nohtov, mišični spazem, občutek odrevenelosti ali mravljincev, bolečine v udih, bolečina na mestu injiciranja, bolečine v sklepih, tresenje rok, psoriaza, zabuhle ali otekle roke in gležnji, probčutljivost, občutljivost kože za sončno svetlobo, izpuščaj s pridvignjenimi pikčastimi lisami po koži, pordelost kože ali kožne bolezni, otekel obraz, otekle žleze (otekle bezgavke), napete mišice, tumor (nedoločen), negotovost med hojo, motnje ravnovesja vode.

Občasno prijavljeni neželeni učinki:

- slišati ali videti neobstoječe podobe,
- srčni napad, napad panike,
- preobčutljivostna reakcija na zdravila,
- vnetje trebušne slinavke, bolečine v kosteh, sladkorna bolezen,
- mišična šibkost.

Redko prijavljeni neželeni učinki:

- epileptični napadi (krči),
- pljučnica,
- revmatoidni artritis, težave z ledvicami,
- črno ali krvavo blato, huda bolečina v trebuhu,
- sarkoidoza (bolezen, za katero so značilni trdovratno zvišana telesna temperatura, hujšanje, bolečine in otekanje sklepov, kožne spremembe in otekle bezgavke),
- vaskulitis.

Zelo redko prijavljeni neželeni učinki:

- samomor.

Neznani neželeni učinki:

- misli kako ogroziti življenje drugih,
- manija (pretirano in nerazumno navdušenje),
- perikarditis (vnetje srčne zaklopke), perikardno iztekanje [tekočina se nabira med perikardom (srčno zaklopko) in srcem].

Pri otrocih in mladostnikih, ki so jemali ribavirin interferon alfa-2b, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti neželeni učinki:

- zmanjšanje števila rdečih krvničk (ki lahko povzroči utrujenost, zasoplost in omotico), zmanjšanje števila nevtrofilcev (zaradi katerega boste lahko bolj občutljivi za različne okužbe),
- zmanjšanja aktivnost ščitnice (kar lahko povzroči občutek utrujenosti, depresije, zviša občutljivost na hlad in druge simptome),
- občutek depresivnosti ali razdražljivosti, občutek slabosti v želodcu, slabo počutje, nihanje razpoloženja, občutek utrujenosti, težave z usnavanjem ali zbujanje ponoči, virusna okužba, občutek šibkosti,
- driska, omotica, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, glavobol, izguba teka ali povečanje teka, hujšanje, zmanjšanje stopnje rasti (po višini in pridobivanje telesne mase), bolečina na desni strani reber, faringitis (vnetje žrela), mrzlica s tresenjem, želodčne bolečine, bruhanje,
- suha koža, izpadanje las, draženje, bolečina ali pordelost na mestu injiciranja, srbenje, mišične bolečine, bolečine v sklepih in mišicah, izpuščaj.

Pogosti neželeni učinki:

- zmanjšanje števila krvničk, odgovornih za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti (kar lahko vodi do nagnjenosti k nastanku podplutb in spontanah krvavitvah),

- previsoka koncentracija trigliceridov v krvi, previsoka koncentracija sečne kisline v krvi (kot pri protinu, zvišana dejavnost ščitnice (kar lahko povzroči živčnost, neprenašanje vročine in pretirano znojenje, izgubo telesne mase, palpitacije, tremorje),
- vznemirjenost, jeza, agresivno vedenje, vedenjske motnje, težave s koncentracijo, čustvena nestabilnost, omedlevica, občutek tesnobe ali živčnosti, občutek mrazenja, občutek zmedenosti, občutek nemira, občutek zaspanosti, pomanjkanje zanimanja za karkoli ali zmanjšana pozornost, spremembe razpoloženja, bolečine, slaba kakovost spanja, hoja v spanju, poskus samomora, težave s spanjem, neobičajne sanje, želja po samopoškodovanju,
- bakterijske okužbe, prehlad, glivične okužbe, motnje vida, suhe ali solzne oči, ušesne okužbe, očesne iritacije ali bolečine ali okužbe, spremembe okusa, spremembe glasu, herpesni izpuščaji, kašelj, vnetje dlesni, krvavitve iz nosu, draženje nosne sluznice, bolečine v ustih, faringitis (vnetje žrela), hitro dihanje, okužbe dihal, luskavost ustnic in razjede v ustnih koticah, zasoplost, sinusitis, kihanje, ranice v ustih, vnetje in bolečnost jezika, zamašen nos ali izcedek iz nosu, bolečine v žrelu, zobobol, zobni absces, motnje zob, vrtoglavica (občutek vrtenja), šibkost,
- bolečine v prsih, pordelost, palpitacije (razbijanje srca), hiter srčni utrip,
- motnje delovanja jeter,
- refluks želodčne kisline, bolečine v hrbtu, močenje postelje, zaprtje, boleznj želodca in požiralnika ali danke, inkontinenca, povečan tek, vnetje želodčne in črevesne sluznice, želodčne težave, vodeno blato,
- motnje uriniranja, okužbe sečil,
- težke, neredne ali odsotne menstruacije, nenormalno močne in dolge menstruacije, motnje nožnice, vnetje nožnice, bolečine v modih, pojav moških telesnih značilnosti,
- akne, podplutbe, ekcem (vneta, pordela, srbeča in suha koža, na kateri so lahko tudi ranice z izcedkom), povečana ali zmanjšana občutljivost za dotik, povečano potenje, povečani mišični gibi, napetost mišic, draženje ali srbenje na mestu injiciranja, bolečine v udih, motnje nohtov, občutek odrevenelosti ali mravljincev, bledica kože, izpuščaj s pridvignjenimi pikčastimi lisami po koži, tresenje rok, pordelost kože ali kožne bolezni, obarvanje kože, občutljivost kože za sončno svetlobo, ranice na koži, otekanje zaradi kopičenja presežka vode, otekle žleze (otekle bezgavke), tresenje, tumor (nedoločen).

Občasno prijavljeni neželeni učinki:

- nenormalno vedenje, motnje čustvovanja, strah, nočne more,
- krvavitve iz sluznice, ki oblagata notranjo površino očesnih vek, zamegljen vid, zaspanost, neprenašanje svetlobe, srbenje oči, obrazne bolečine, vnetje dlesni,
- tiščanje v prsih, težko dihanje, pljučne okužbe, neprijeten občutek v nosu, pljučnica, piskanje v pljučih,
- nizek krvni tlak,
- povečana jetra,
- boleče menstruacije,
- srbenje v predelu zadnjika (podančice ali askaride), izpuščaj z mehurji (herpes zoster ali pasovec), zmanjšana občutljivost za dotik, trzanje mišic, bolečine po koži, bledica, luščenje kože, pordelost, otekanje.

O poskusih samopoškodovanja so poročali pri odraslih, otrocih in mladostnikih.

Zdravilo Ribavirin BioPartners v kombinaciji z zdravili, ki vsebujejo alfa interferon, lahko povzroči tudi:

- aplastično anemijo, čisto eritrocitno aplazijo (stanje, kjer telo preneha proizvajati eritrocite ali jih proizvaja manj); to povzroči hudo anemijo, katere simptomi običajno vključujejo neobičajno utrujenost ali pomanjkanje energije,
- privide,
- vnetje zgornjega in spodnjega respiratornega trakta,
- vnetje trebušne slinavke,

- hude osipe, ki so lahko povezani z mehurji v ustih, nosu, očeh ali na drugih sluznicah (eritema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom), toksična epidermalna nekroliza (nastajanje mehurjev in luščenje vrhnje plasti kože).

Pri uporabi kombinacije ribavirina in zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali tudi o pojavu naslednjih neželenih učinkov:

- nenormalno mišljenje, slišanje ali videnje stvari, ki jih ni, spremenjeno duševno stanje, dezorientacija,
- angioedem (otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju), možganska kap (možganskožilni dogodki),
- sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (avtoimunska vnetna bolezen, ki prizadene oči, kožo in ušesno sluznico ter možganske in hrbtenjačne ovojnice),
- bronhokonstrikcija in anafilaksija (huda alergijska reakcija po vsem telesu), neprekinjen kašelj,
- očne težave, vključno z okvaro mrežnice, zamašitvijo mrežnične arterije, vnetjem očesnega živca, otekanjem očesa in belimi lisami na mrežnici (na mrežnici se pojavijo bele usedline),
- napihjenost trebuha, zgaga, težave z odvajanjem blata ali boleče odvajanje blata,
- akutne preobčutljivostne reakcije, vključno z urtikarijo (koprivnico), podplutbami, močnimi bolečinami v udih, bolečinami v nogah ali stegnih, zmanjšanjem obsega gibov, okorelostjo, sarkoidozo (bolezen, za katero so značilni trdovratno zvišana telesna temperatura, hujšanje, sklepne bolečine in otekanje sklepov, kožne spremembe in otekle bezgavke).

Zdravilo Ribavirin BioPartners v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali z interferonom alfa-2b lahko povzroči tudi:

- temen, moten ali nenormalno obarvan seč,
- težave z dihanjem, spremembe srčnega utripa, bolečine v prsih, bolečine navzdol po levi roki, bolečine v čeljustih,
- izgubo zavesti,
- nezmožnost premikanja, povešanje ali izgubo moči obraznih mišic, izgubo občutka za dotik,
- izgubo vida.

Če imate katerega od teh simptomov, morate vi ali vaš negovalec nemudoma poklicati vašega zdravnika.

Če ste odrasli bolnik, ki je sočasno okužen z **virusoma HCV in HIV in prejema terapijo proti virusu HIV**, lahko dodajanje zdravila Ribavirin BioPartners in peginterferona alfa-2b zviša tveganje za motnje delovanja jeter, močno aktivna protiretrovirusna terapija (HAART) in zviša tveganje za pojav laktacidoze, jetrne odpovedi in nastanek krvne motnje (zmanjšanje števila eritrocitov, ki prenašajo kisik, nekaterih belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ter krvnih celic za strjevanje krvi, ki se imenujejo trombociti) (NRTI).

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV in prejemajo HAART, so se pojavili tudi naslednji dodatni neželeni učinki pri kombinaciji ribavirina in peginterferona alfa-2b ((ki niso naštetih zgoraj pri neželenih učinkih za odrasle):

- zmanjšan tek,
- bolečine v hrbtu,
- zmanjšano število limfocitov CD4,
- okvarjeno presnavljanje maščob,
- hepatitis,
- bolečina okončin
- kandidiaza v ustih (soor),
- različne neobičajne vrednosti laboratorijskih preiskav.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Ribavirin BioPartners ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte zdravila Ribavirin BioPartners brez nasveta svojega zdravnika ali farmacevta, če opazite, da je izgled tablet spremenjen.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Ribavirin BioPartners

Zdravilna učinkovina je ribavirin 200 mg.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg ribavirina.

Pomožne snovi so:

- jedro tablete: mikrokristalna celuloza, krosповidon, povidon K 25, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat
- obloga tablete: hipromeloza, makrogol, titanov dioksid

Izgled zdravila Ribavirin BioPartners in vsebina pakiranja

Zdravilo Ribavirin BioPartners je okrogla, bela, filmsko obložena tableta, ki je na zgornji in spodnji strani zaokrožena.

Zdravilo Ribavirin BioPartners je na voljo v različnih velikostih pakiranj, ki vsebujejo 84, 112, 140 ali 168 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Nemčija

Tel. +49 (0)7121 948 7756

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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