

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ribavirin Teva 200 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka přípravku Ribavirin Teva obsahuje ribavirinum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílá, matná tobolka s modrým potiskem.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Ribavirin Teva je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u dospělých (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Ribavirin Teva je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u pediatrických pacientů (děti ve věku 3 let a starší a dospívající), kteří dosud nebyli léčeni a u kterých nedošlo k dekompenzaci funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahajovat a kontrolovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s chronickou hepatitidou C.

#### Dávkování

Ribavirin Teva se musí užívat v kombinační terapii, jak je popsána v bodě 4.1.

Seznamte se, prosím, s odpovídajícími souhrny údajů (SPC) k přípravkům používaným v kombinaci s přípravkem Ribavirin Teva, kde naleznete další informace o předepisování týkající se daného přípravku a další dávkovací doporučení ohledně současného podávání s přípravkem Ribavirin Teva.

Tobolky přípravku Ribavirin Teva se užívají perorálně každý den, ve dvou dílčích dávkách, s jídlem (ráno a večer).

#### *Dospělí:*

Doporučená dávka přípravku Ribavirin Teva a délka trvání jeho podávání závisí na tělesné hmotnosti pacienta a na léčivém přípravku, který se s přípravkem Ribavirin Teva používá v kombinaci. Seznamte se, prosím, s odpovídajícími SPC k přípravkům používaným v kombinaci s přípravkem Ribavirin Teva. V případech, kde není žádné specifické doporučení ohledně dávky, je nutno použít následující dávku: hmotnost pacienta: < 75 kg = 1 000 mg a > 75 kg = 1 200 mg.

#### *Pediatrická populace:*

U dětí mladších 3 let nejsou k dispozici žádné údaje.

Poznámka: v případě, že pacienti váží < 47 kilogramů nebo nejsou schopni polykat tablety, je k dispozici ribavirin perorální roztok, který lze užít v případě potřeby.

Dávkování přípravku Ribavirin Teva u dětí a dospívajících pacientů se odvozuje z tělesné hmotnosti pacienta.

Například v **tabulce 1** je uvedeno dávkování podle tělesné hmotnosti používané při podávání s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b. Seznamte se, prosím, s odpovídajícími SPC k přípravkům používaným v kombinaci s ribavirinem, protože některé kombinované režimy se nedrží pokynů k dávkování ribavirinu uvedených v **tabulce 1**.

<b>Tabulka 1</b> Dávkování ribavirinu podle tělesné hmotnosti v případě užívání v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b u pediatrických pacientů		
Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Denní dávka ribavirinu	Počet 200 mg tobolek
47-49	600 mg	3 tablety <sup>a</sup>
50-65	800 mg	4 tablety <sup>b</sup>
>65	Viz doporučené dávkování u dospělých	

a: 1 ráno, 2 večer

b: 2 ráno, 2 večer

#### *Úprava dávkování při nežádoucích účincích*

##### *Úprava dávkování u dospělých*

Snížení dávky ribavirinu závisí na počátečním dávkování ribavirinu, které je závislé na léčivém přípravku, který se užívá v kombinaci s ribavirinem.

Pokud má pacient závažné nežádoucí účinky, které potenciálně souvisí s ribavirinem, musí se upravit dávka ribavirinu nebo se ribavirin musí vysadit, pokud je to vhodné, do té doby, než nežádoucí účinek vymizí nebo než se sníží jeho závažnost.

**Tabulka 2** uvádí pokyny k úpravám dávky a k vysazení přípravku na základě koncentrace hemoglobinu pacienta, stavu srdce a koncentrace nepřímého bilirubinu.

<b>Tabulka 2</b> Řešení nežádoucích účinků		
Laboratorní hodnoty	Snížit dávku ribavirinu* pokud:	Vysadit ribavirin pokud:
Hemoglobin u pacientů bez onemocnění srdce	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin: pacienti se stabilizovaným onemocněním srdce v anamnéze	≥ 2 g/dl pokles hemoglobinu kdykoliv během léčby po dobu 4 týdnů (trvalé snížení dávky)	< 12 g/dl i při snížené dávce po dobu 4 týdnů
Bilirubin – nepřímý	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (dospělí)

\* U pacientů léčených dávkou 1 000 mg (< 75 kg) nebo 1 200 mg (> 75 kg) se musí dávka ribavirinu snížit na 600 mg/den (podávaných jako jedna 200 mg tableta ráno a dvě 200mg tablety večer). Pokud se abnormalita upraví, lze ribavirin znovu podat v dávce 600 mg denně a dále lze jeho dávku zvýšit dle zvážení ošetřujícího lékaře na 800 mg denně. Návrat k vyšším dávkám se však nedoporučuje.

U pacientů léčených dávkou 800 mg (< 65 kg), 1 000 mg (65-80 kg), 1 200 mg (81-105 kg) nebo 1 400 mg (> 105 kg) je první snížení dávky ribavirinu o 200 mg/den (s výjimkou pacientů užívajících 1 400 mg, u kterých se dávka musí snížit o 400 mg/den). Pokud je třeba, druhé snížení dávky přípravku

Ribavirin Teva je o dalších 200 mg/den. Pacienti, jejichž dávka ribavirinu je snížena na 600 mg denně, budou užívat jednu 200 mg tobolku ráno a dvě 200 mg tobolky večer.

Při závažných nežádoucích účincích potenciálně souvisejících s léčivými přípravky používanými v kombinaci s ribavirinem se seznamte s odpovídajícím SPC k těmto přípravkům, protože některé kombinované režimy se nedrží úpravy dávky ribavirinu a/nebo pokynů k vysazení, jak jsou popsány v **tabulce 2**.

#### *Úprava dávky u pediatrických pacientů*

Snížení dávky u pediatrických pacientů, kteří netrpí onemocněním srdce, se řídí stejnými pokyny, jako u dospělých pacientů, kteří netrpí onemocněním srdce, a to dle hladiny hemoglobinu (**tabulka 2**).

Ohledně pediatrických pacientů s onemocněním srdce nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.4).

**Tabulka 3** uvádí pokyny k vysazení přípravku podle pacientových koncentrací nepřímého bilirubinu.

<b>Tabulka 3</b> Řešení nežádoucích účinků	
Laboratorní hodnoty	Ribavirin vysad'te, pokud:
Bilirubin – nepřímý	> 5 mg/dl (po > 4 týdny) (děti a dospívající léčení interferonem alfa-2b), nebo > 4 mg/dl (po > 4 týdny) (děti a dospívající léčení peginterferonem alfa-2b)

#### Zvláštní populace

##### *Starší osoby (≥ 65 let věku)*

Nezdá se, že by farmakokinetika ribavirinu byla významně ovlivněna věkem. Stejně jako u mladých pacientů však musí být před podáním ribavirinu vyšetřeny renální funkce (viz bod 5.2).

##### *Pediatrickí pacienti (děti ve věku 3 let a starší a dospívající)*

Ribavirin se smí používat v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b (viz bod 4.4). Volba lékové formy ribavirinu je založena na individuálních charakteristikách pacienta. Bezpečnost a účinnost ribavirinu užívaného současně s přímo působícími antivirotyky nebyla dosud u těchto pacientů stanovena. K dispozici nejsou dostupné žádné údaje.

Ohledně dalších doporučení dávkování při současném podávání si, prosím, přečtete odpovídající SPC léčivých přípravků používaných v kombinaci s ribavirinem.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin dochází ke změnám farmakokinetiky ribavirinu v důsledku snížení zdánlivé clearance kreatininu těchto pacientů (viz bod 5.2). Proto se doporučuje před zahájením podávání ribavirinu u všech pacientů vyšetřit funkci ledvin. Dospělým pacientům se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/minutu) se musí podávat střídavé denní dávky 200 mg a 400 mg. Dospělým pacientům s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/minutu) a pacientům s terminálním onemocněním ledvin (End Stage Renal Disease - ESRD) nebo u pacientů na hemodialýze se ribavirin musí podávat v dávce 200 mg/den. **Tabulka 4** uvádí pokyny k úpravám dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti s poruchou funkce ledvin musí být sledováni s větší pozorností s ohledem na možný rozvoj anemie. Ohledně úpravy dávek u pediatrických pacientů s poruchou ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

<b>Tabulka 4 Úprava dávkování při poškození ledvin u dospělých pacientů</b>	
<b>Clearance kreatininu</b>	<b>Dávka ribavirinu (denně)</b>
30 až 50 ml/min	Střídavé dávky, 200 mg a 400 mg každý druhý den
Méně než 30 ml/min	200 mg denně
Hemodialýza (ESRD)	200 mg denně

#### *Porucha funkce jater*

Mezi ribavirinem a jaterními funkcemi nebyly zjištěny žádné farmakokinetické interakce (viz bod 5.2). Ohledně podávání pacientům s dekompenzovanou cirhózou, viz odpovídající SPC k léčivým přípravkům, které se používají v kombinaci s ribavirinem.

#### Způsob podání

Tobolky ribavirinu se užívají perorálně s jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz body 4.4, 4.6 a 5.3). U žen ve fertilním věku se léčba ribavirinem nesmí zahájit, pokud není bezprostředně před jejím zahájením získán negativní těhotenský test.
- Kojení.
- Závažná preexistující srdeční choroba v anamnéze za předchozích 6 měsíců, včetně nestabilní nebo nekontrolované srdeční choroby (viz bod 4.4).
- Hemoglobinopatie (např. talasemie, srpkovitá anemie).

Ohledně kontraindikací specifických pro přípravky používané v kombinaci s přípravkem Ribavirin Teva si, prosím, přečtete odpovídající SPC o daném přípravku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Ribavirin se musí užívat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky (viz bod 5.1).

Před zahájením léčby si, prosím, přečtete SPC přípravku s obsahem (peg)interferonu alfa, kde naleznete podrobnosti týkající se doporučení ke sledování a řešení níže uvedených nežádoucích účinků a dalších opatření souvisejících s (peg)interferonem alfa.

S kombinační léčbou ribavirinem a (peg)interferonem alfa je spojeno několik závažných nežádoucích účinků. Tyto účinky zahrnují:

- těžké psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém (jako jsou deprese, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu a agresivní jednání atd.),
- porucha růstu u dětí a dospívajících, která může být u některých pacientů ireverzibilní,
- zvýšení thyreostimulačního hormonu (TSH) u dětí a dospívajících,
- těžké oční poruchy,
- poruchy zubů a paradontu.

#### Pediatrická populace

Při rozhodování, zda neodložit léčbu kombinací s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b do dospělosti, je důležité zvážit, že tato kombinační léčba vyvolala zastavení/poruchu růstu, která může být u některých pacientů ireverzibilní. Rozhodnutí o léčbě je nutno učinit případ od případu.

#### Hemolýza

Pokles koncentrací hemoglobinu na hodnoty <10 g/dl byl v klinických studiích pozorován až u 14 % dospělých pacientů a u 7 % dětí a dospívajících léčených ribavirinem v kombinaci buď s peginterferonem alfa-2b či s interferonem alfa-2b. I když ribavirin nemá žádné přímé kardiovaskulární účinky, může

anemie spojená s podáváním ribavirinu vést ke zhoršení srdeční funkce nebo k exacerbaci příznaků koronárního onemocnění, eventuálně k obojímu. Proto je nutno ribavirin pacientům s preexistujícím srdečním onemocněním podávat se zvýšenou opatrností (viz bod 4.3). Před zahájením terapie musí být zhodnocen stav srdečních funkcí a během terapie pak průběžně klinicky monitorován; pokud dojde k jakémukoli zhoršení, je nutno terapii ukončit (viz bod 4.2).

#### Kardiovaskulární systém

Dospělí pacienti s městnavým srdečním selháním, infarktem myokardu a/nebo dřívějšími či současnými poruchami srdečního rytmu v anamnéze musí být pečlivě monitorováni. Doporučuje se, aby u pacientů s preexistujícími srdečními obtížemi bylo provedeno elektrokardiografické vyšetření před zahájením léčby a poté i v jejím průběhu. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, v některých případech však mohou vyžadovat přerušování léčby. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a dospívajících se srdečním onemocněním v anamnéze.

#### Riziko teratogenity

Před zahájením léčby ribavirinem musí lékař podrobně informovat jak mužské, tak ženské pacienty o teratogenních rizicích ribavirinu, o nezbytnosti účinné a nepřetržité antikoncepce, o možnosti selhání antikoncepčních metod a o možných důsledcích v těhotenství, pokud k němu dojde během léčby ribavirinem nebo po ní (viz bod 4.6). Pokud jde o laboratorní sledování těhotenství, viz prosím oddíl Laboratorní testy.

#### Akutní přecitlivělost

V případě vzniku akutní reakce z přecitlivělosti (např. kopřivka, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) je nutno léčbu přípravkem Ribavirin Teva neprodleně přerušit a zahájit příslušnou terapii. Přechodně se objevující exantémy přerušování léčby nevyžadují.

#### Jaterní funkce

Každý pacient, u něhož se v průběhu léčby vyvinou významnější poruchy jaterní funkce, musí být pečlivě monitorován. Ohledně doporučení k vysazení nebo úpravám dávkování si, prosím, přečtěte odpovídající SPC k léčivým přípravkům používaným v kombinaci s ribavirinem.

#### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika ribavirinu je v důsledku snížení zdánlivé clearance u pacientů s poruchou funkce ledvin změněna. Proto se před zahájením podávání ribavirinu u všech pacientů doporučuje vyšetřit renální funkce. V důsledku podstatného zvýšení plasmatických koncentrací ribavirinu u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin se u dospělých pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/minutu doporučuje úprava dávky. Ohledně modifikace u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje (viz body 4.2 a 5.2).

Během léčby je nutno pečlivě sledovat koncentrace hemoglobinu a v případě potřeby přijmout nápravná opatření (viz bod 4.2).

#### Potenciál k exacerbaci imunosuprese

V literatuře byl hlášen výskyt pancytopenie a útlum kostní dřeně, ke kterým došlo v průběhu 3 až 7 týdnů současného podávání peginterferonu a ribavirinu s azatioprinem. Tato myelotoxická byla reverzibilní v průběhu 4 až 6 týdnů po vysazení antivirové terapie proti hepatitidě C a současně podávaného azatioprinu a znovu se neobjevila, pokud byla obnovena pouze jedna ze dvou terapií, tj. buď pouze léčba peginterferonem a ribavirinem, nebo pouze azatioprinem (viz bod 4.5).

#### Současná koinfekce HCV/HIV

Mitochondriální toxicita a laktátová acidóza: Opatrnosti je třeba u pacientů HIV-pozitivních se současnou HCV koinfekcí, kteří jsou léčeni nukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NRTI) (zvláště ddI a d4T) ve spojení s léčbou interferonem alfa/ribavirinem. Když je podáván ribavirin, měli by lékaři pečlivě

monitorovat markery mitochondriální toxicity a laktátové acidózy u HIV-pozitivních pacientů s NRTI režimem léčby. Další podrobnosti viz bod 4.5.

*Jaterní dekompenzace u pacientů infikovaných současně HCV/HIV s pokročilou cirhózou:*

U koinfikovaných pacientů s pokročilou cirhózou, kteří dostávají kombinovanou antiretrovirovou léčbu (cART), může být vyšší riziko jaterní dekompenzace a úmrtí. Další vstupní faktory u koinfikovaných pacientů, které mohou být spojeny s vyšším rizikem jaterní dekompenzace, zahrnují léčbu didanosinem a zvýšenou koncentraci bilirubinu v séru.

Koinfikovaní pacienti léčení současně antiretrovirovou (ARV) léčbou a léky proti hepatitidě by měli být přísně sledováni, se stanovováním jejich Child-Pughova skóre během léčby. Ohledně doporučení týkajících se vysazení nebo úpravy dávek léčivých přípravků používaných v kombinaci s ribavirinem si, prosím, přečtěte odpovídající SPC o daném přípravku. U pacientů s progresí do jaterní dekompenzace by měla být léčba proti hepatitidě okamžitě přerušena a ARV léčba přehodnocena.

*Hematologické abnormality u pacientů infikovaných současně HCV/HIV:*

U pacientů se současnou infekcí HCV/HIV léčených peginterferonem alfa-2b/ribavirinem a cART může být oproti pacientům infikovaným pouze HCV zvýšeno riziko rozvoje hematologických abnormalit (například neutropenie, trombocytopenie a anemie). Ačkoliv většinu z nich lze zvládnout snížením dávky, je u této skupiny pacientů nutné důkladné monitorování hematologických parametrů (viz bod 4.2 a „Laboratorní testy“ níže a bod 4.8).

Pacienti léčení ribavirinem a zidovudinem jsou ve zvýšeném riziku rozvoje anemie; současné užívání ribavirinu se zidovudinem se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

*Pacienti s nízkými počty CD4:*

U pacientů infikovaných současně HCV/HIV jsou k dispozici omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti (N=25) od subjektů s počtem CD4 menším než 200 buněk/ $\mu$ l. V léčbě pacientů s nízkými počty CD4 je proto nutno postupovat opatrně.

Nahlédněte, prosím, do příslušných SPC antiretrovirových léčivých přípravků, které budou užívány souběžně s léčbou HCV, kvůli povědomí o toxických účincích specifických pro každý přípravek a jejich zvládnání a kvůli možnosti překrývání toxických účinků s ribavirinem.

Laboratorní testy

U všech pacientů musí být před zahájením léčby provedena standardní hematologická a biochemická vyšetření (celkový krevní obraz a diferenciál, počet krevních destiček, elektrolyty, sérový kreatinin, jaterní testy, kyselina močová) a těhotenský test. Za přijatelné výchozí hodnoty před zahájením léčby ribavirinem jsou považovány následující hodnoty:

Hemoglobin      Dospělí:  $\geq 12$  g/dl (ženy);  $\geq 13$  g/dl (muži)  
Děti a dospívající:  $\geq 11$  g/dl (dívky);  $\geq 12$  g/dl (chlapci)

Laboratorní vyšetření se má provádět ve 2. a 4. týdnu léčby a potom periodicky podle potřeby klinického průběhu léčby. V průběhu léčby by se měla periodicky měřit HCV-RNA (viz bod 4.2).

Hladina kyseliny močové se může při užívání ribavirinu zvýšit kvůli hemolýze; z tohoto důvodu je třeba u predisponovaných pacientů pečlivě sledovat možnost vzniku dny.

Pomocné látky

*Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Výsledky studií *in vitro* s použitím mikrosomálních preparátů lidských jater a jater potkanů ukázaly, že metabolismus ribavirinu není zprostředkováván žádným enzymem cytochromu P450. Ribavirin neinhibuje enzymy cytochromu P450. Studie toxicity nenaznačují indukci jaterních enzymů ribavirinem. Proto existuje minimální potenciál pro interakce na bázi enzymu P450.

Vzhledem k inhibičnímu účinku na inozin-monofosfátdehydrogenázu může ribavirin ovlivnit metabolismus azatioprinu, což případně může vést ke kumulaci 6-metyltioinozin-monofosfátu (6-MTIMP), který bývá spojován se vznikem myelotoxicity u pacientů léčených azatioprinem. Současné podávání pegylovaných interferonů alfa a ribavirinu s azatioprinem by proto mělo být vyloučeno. V jednotlivých případech, kdy přínos podávání ribavirinu současně s azatioprinem opravňuje podstoupit možné riziko, je doporučováno důkladné monitorování hematologických parametrů po celou dobu souběžného podávání azatioprinu se zřetelem na odhalení známek myelotoxicity. V případě, že k ní dojde, měla by být léčba těmito léky ukončena (viz bod 4.4).

Zatím nebyly provedeny žádné studie interakce ribavirinu s jinými léky, s výjimkou peginterferonu alfa-2b, interferonu alfa-2b a antacid.

Ve farmakokinetických studiích s opakovaným podáváním nebyly mezi ribavirinem a peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b zaznamenány žádné farmakokinetické interakce.

### *Antacida*

Současné podání antacid obsahujících hořčík, hliník a simetikon snižovalo biologickou dostupnost ribavirinu podaného v dávce 600 mg; hodnota  $AUC_{0-24}$  se snížila o 14 %. Je možné, že snížení biologické dostupnosti v této studii bylo způsobeno zpožděním pasáže ribavirinu či změnou pH. Tato interakce se nepovažuje za klinicky relevantní.

### *Nukleosidová analoga*

Užívání nukleosidových analogů, samotných nebo v kombinaci s ostatními nukleosidy vedlo ke vzniku laktátové acidózy. Z pohledu farmakologie ribavirin zvyšuje fosforylaci purinových nukleosidů *in vitro*. Tato aktivita může potencovat riziko laktátové acidózy indukované analogy purinových nukleosidů (např. didanosin nebo abakavir). Společné podávání ribavirinu a didanosinu se nedoporučuje. Byla zaznamenána hlášení mitochondriální toxicity, zvláště laktátové acidózy a pankreatitidy, některá z nich fatální (viz bod 4.4).

Zhoršení anemie způsobené ribavirinem bylo hlášeno, pokud se jako součást léčebného schématu HIV podával zidovudin, přesný mechanismus tohoto jevu však zatím není vysvětlen. Současné užívání ribavirinu se zidovudinem se nedoporučuje kvůli zvýšenému riziku anemie (viz bod 4.4). Je třeba zvážit nahrazení zidovudinu v kombinačním schématu již zavedené antiretrovirové terapie (ART). Je to obzvláště důležité u pacientů s anamnézou anemie navozené zidovudinem.

Možnost vzniku jakýchkoli interakcí může přetrvávat po dobu až dvou měsíců (pětinásobek poločasu pro ribavirin) po skončení léčby ribavirinem v důsledku jeho dlouhého poločasu (viz bod 5.2).

Nejsou k dispozici žádné důkazy svědčící pro interakce ribavirinu s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy nebo inhibitory proteáz.

V literatuře jsou ohledně současného podávání abakaviru a ribavirinu hlášeny protikladné výsledky. Některé údaje naznačují, že u HIV/HCV koinfikovaných pacientů, kteří dostávají ART obsahující

abakavir, může být riziko snížené míry odpovědi na léčbu pegylovaným interferonem/ribavirinem. Při současném podávání obou léčiv je třeba postupovat opatrně.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku/kontracepce u mužů a žen

###### *Pacientky:*

Ribavirin nesmí užívat těhotné ženy (viz body 4.3, 4.4 a 5.3). U pacientek je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění (viz bod 5.3). Léčba ribavirinem nesmí být zahájena, není-li bezprostředně před jejím zahájením k dispozici negativní těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci; během této doby je nutno každý měsíc provádět rutinní těhotenský test (viz bod 4.4). Pokud k těhotenství během léčby či do čtyř měsíců po jejím ukončení přesto dojde, musí být pacientka poučena o významném riziku teratogenního účinku ribavirinu na plod (viz bod 4.4).

###### *Pacienti-muži a jejich partnerky:*

Je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění partnerek mužských pacientů, kteří užívají ribavirin (viz body 4.3, 4.4 a 5.3). Ribavirin se akumuluje intracelulárně a z organismu se uvolňuje velice pomalu. Není známo, zda ribavirin obsažený ve spermatu uplatní své potenciální teratogenní nebo genotoxické účinky na lidské embryo/plod. Ačkoliv údaje o přibližně 300 prospektivně sledovaných těhotenstvích s expozicí ribavirinu u otce neukázaly vzrůst rizika malformace ve srovnání s celkovou populací ani žádný specifický typ malformace, jak mužským pacientům tak jejich partnerkám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby ribavirinem a po dobu sedmi měsíců po jejím ukončení oba používali účinnou antikoncepci. Během této doby se musí každý měsíc rutinně provádět těhotenské testy. Muži, jejichž partnerky jsou těhotné, musí být poučeni o používání kondomu k minimalizaci vniknutí ribavirinu do organismu partnerky.

##### Těhotenství

Užívání ribavirinu během těhotenství je kontraindikováno. V preklinických studiích bylo prokázáno, že ribavirin je teratogenní a genotoxický (viz body 4.4 a 5.3).

##### Kojení

Není dosud známo, zda je ribavirin vylučován do mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům na kojené dítě je nutno kojení před zahájením léčby přerušit.

##### Fertilita

Preklinické údaje:

- Fertilita: Ve studiích na zvířatech působil ribavirin reverzibilní účinky na spermatogenezi (viz bod 5.3).
- Teratogenita: Významný teratogenní a/nebo embryocidní potenciál ribavirinu byl prokázán u všech zvířecích druhů, u nichž byly tyto studie provedeny, a vyskytl se již v dávkách ve výši jedné dvacetiny doporučené dávky pro člověka (viz bod 5.3).
- Genotoxicita: Ribavirin indukuje genotoxicitu (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Ribavirin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje; nicméně další léčivé přípravky používané v kombinaci s ribavirinem však takový účinek mohou mít. Proto pacienti, u nichž se v průběhu léčby objeví zvýšená únava, somnolence nebo zmatenost, musí být poučeni, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

## Souhrn bezpečnostního profilu

Nejvýznamnější bezpečnostní otázkou ribavirinu je hemolytická anemie, která se objevuje během prvních týdnů léčby. Hemolytická anemie spojená s léčbou ribavirinem může vést ke zhoršení srdečních funkcí a/nebo ke zhoršení stávající srdeční choroby. U některých pacientů bylo rovněž pozorováno zvýšení hodnot kyseliny močové a nepřímého bilirubinu spojené s hemolýzou.

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodě jsou primárně odvozeny z klinických studií a/nebo nežádoucích účinků ze spontánních hlášení, kdy se ribavirin používal v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b.

Ohledně dalších nežádoucích účinků hlášených u přípravků používaných v kombinaci s ribavirinem si, prosím, přečtěte odpovídající SPC o daných přípravcích.

### *Dospělí*

#### *Léčba dvojkombinací s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b*

Bezpečnost léčby tobolekami ribavirinu byla hodnocena na základě dat ze čtyř klinických studií, provedených u pacientů bez předchozí expozice interferonu: ve dvou studiích bylo sledováno podávání ribavirinu v kombinaci s interferonem alfa-2b, ve dvou studiích pak v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

Pacienti léčení kombinací interferonu alfa-2b a ribavirinu po předchozím relapsu následujícím po terapii interferonem nebo pacienti léčení po kratší dobu se pravděpodobně vyznačují lepším bezpečnostním profilem, než je popsáno dále.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků u dospělých

Nežádoucí účinky vyjmenované v **tabulce 5** vycházejí ze zkušeností z klinických hodnocení u dospělých, dříve neléčených pacientů, kteří byli léčení po 1 rok, a ze zkušeností z období po uvedení přípravku na trh. V **tabulce 5** jsou také zmíněny některé nežádoucí účinky, obecně připisované léčbě interferonem, ale hlášené v souvislosti s terapií hepatitidy C (v kombinaci s ribavirinem). Nahlédněte také do SPC peginterferonu alfa-2b a interferonu alfa-2b kvůli nežádoucím účinkům, které lze připsat monoterapii interferonem. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny s využitím následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Tabulka 5</b> Nežádoucí účinky ribavirinu v kombinaci s pegylovaným interferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b hlášené během klinických hodnocení nebo po uvedení na trh	
<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté:	Virová infekce, faryngitida
Časté:	Bakteriální infekce (včetně sepse), mykotická infekce, chřipka, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, herpes simplex, sinusitida, zánět středouší, rinitida, infekce močových cest
Méně časté:	Infekce dolních cest dýchacích
Vzácné:	Pneumonie*
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	
Časté:	Nespecifikované novotvary
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	

Velmi časté:	Anemie, neutropenie
Časté:	Hemolytická anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie
Velmi vzácné:	Aplastická anemie*
Není známo:	Čistá aplazie červené řady, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté:	Přecitlivělost na léky
Vzácné:	Sarkoidóza*, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená)
Není známo:	Vogt-Koyanagi-Haradův syndrom, systémový lupus erythematoses, vaskulitida, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, bronchokonstrikce, anafylaxe
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté:	Anorexie
Časté:	Hyperglykemie, hyperurikemie, hypokalcemie, dehydratace, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemie*
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi časté:	Deprese, úzkost, emoční labilita, nespavost
Časté:	Sebevražedné myšlenky, psychóza, agresivní chování, zmatenost, agitace, hněv, změna nálady, abnormální chování, nervozita, porucha spánku, snížené libido, apatie, abnormální sny, pláč
Méně časté:	Pokusy o sebevraždu, panická ataka, halucinace
Vzácné:	Bipolární poruchy*
Velmi vzácné:	Sebevražda*
Není známo:	Vražedné myšlenky*, mánie*, změna mentálního stavu
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať, suchost v ústech, narušené soustředění
Časté:	Amnézie, porucha paměti, synkopa, migréna, ataxie, parestezie, dysfonie, ztráta chuti, hypestezie, hyperstezie, hypertonie, spavost, porucha pozornosti, třes, dysgeuzie
Méně časté:	Neuropatie, periferní neuropatie
Vzácné:	Křeče (konvulze)*
Velmi vzácné:	Cerebrovaskulární krvácení*, cerebrovaskulární ischemie*, encefalopatie*, polyneuropatie*
Není známo:	Obrna lícního nervu, mononeuropatie
<b>Poruchy oka</b>	
Časté:	Poruchy zraku, rozmazané vidění, konjunktivitida, podráždění oka, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy, suché oko
Vzácné:	Krvácení do sítnice*, retinopatie (včetně makulárního edému)*, okluze retinální tepny*, okluze retinální žíly*, neuritida optiku*, edém papily*, zhoršení zrakové ostrosti nebo výpadek v zorném poli*, retinální exsudáty*
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté:	Závrať, narušení/ztráta sluchu, tinitus, bolest ucha
<b>Srdeční poruchy</b>	

Časté:	Palpitace, tachykardie
Méně časté:	Infarkt myokardu
Vzácné:	Kardiomyopatie*, arytmie*
Velmi vzácné:	Srdeční ischemie*
Není známo:	Perikardiální výpotek*, perikarditida*
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté:	Hypotenze, hypertenze, zrudnutí
Vzácné:	Vaskulitida
Velmi vzácné:	Periferní ischemie*
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté:	Dušnost, kašel
Časté:	Epistaxe, respirační porucha, kongesce dýchacích cest, kongesce vedlejších nosních dutin, nosní kongesce, rýma, zvýšená sekrece v horních cestách dýchacích, faryngolaryngeální bolest, neproduktivní kašel
Velmi vzácné:	Plicní infiltráty*, pneumonitida*, intersticiální pneumonitida*
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha
Časté:	Ulcerózní stomatitida, stomatitida, ulcerace v ústech, kolitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, gastroezofageální reflux*, glositida, cheilitida, abdominální distenze, krvácení z dásní, gingivitida, řídká stolice, porucha zubů, zácpa, plynatost
Méně časté:	Pankreatitida, bolest v ústech
Vzácné:	Ischemická kolitida
Velmi vzácné:	Ulcerózní kolitida*
Není známo:	Periodontální porucha, zubní porucha, pigmentace jazyka
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté:	Hepatomegalie, žloutenka, hyperbilirubinemie*
Velmi vzácné:	Hepatotoxicita (včetně fatální)*
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté:	Alopecie, svědění, suchost kůže, vyrážka
Časté:	Psoriáza, zhoršená psoriáza, ekzém, reakce fotosenzitivity, makulopapulární exantém, erytematózní exantém, noční pocení, hyperhidróza, dermatitida, akné, furunkul*, erytém, urtikárie, kožní porucha, modřina, zvýšené pocení, abnormální struktura vlasů, porucha nehtů*
Vzácné:	Kožní sarkoidóza
Velmi vzácné:	Stevens Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza*, erythema multiforme*
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Časté:	Artritida, bolest zad, svalové spazmy, bolest v končetině
Méně časté:	Bolest kosti, svalová slabost
Vzácné:	Rabdomyolýza*, myositida*
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté:	Časté močení, polyurie, abnormalita moči
Vzácné:	Selhání ledvin, renální insuficience*
Velmi vzácné:	Nefrotický syndrom*

<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté:	Ženy: amenorea, menoragie, menstruační porucha, dysmenorea, bolest prsu, porucha vaječniku, poševní porucha. Muži: impotence, prostatitida, erektilní dysfunkce, Sexuální dysfunkce (nespecifikováno)*
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté:	Únava, třesavka, pyrexie, onemocnění podobné chřipce, slabost, podráždění
Časté:	Bolest hrudi, hrudní dyskomfort, periferní otok, malátnost, abnormální pocit, žízeň
Méně časté:	Otok tváře
<b>Vyšetření</b>	
Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
Časté:	Srdeční šelest

\* Protože se ribavirin vždy předepisuje s alfa-interferonovým přípravkem a vyjmenované nežádoucí účinky zahrnují i ty, které odrážejí zkušenosti po uvedení na trh a u kterých není možné přesně kvantifikovat jejich frekvenci, výše hlášená frekvence pochází z klinických hodnocení používajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b (pegylovaným nebo nepegylovaným).

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Snížení koncentrace hemoglobinu o  $>4$  g/dl bylo pozorováno u 30 % pacientů léčených kombinací ribavirinu a peginterferonu alfa-2b a u 37 % pacientů léčených kombinací ribavirinu a interferon alfa-2b. Pod 10 g/dl poklesly koncentrace hemoglobinu u 14 % dospělých pacientů a 7 % dětí a dospívajících léčených kombinací ribavirinu buď s peginterferonem alfa-2b, nebo interferonem alfa-2b.

Většina zaznamenaných případů anemie, neutropenie a trombocytopenie měla jen mírný charakter (stupeň 1 nebo 2 podle klasifikace WHO). U pacientů léčených ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b se vyskytlo několik případů těžké neutropenie (stupeň 3 podle WHO: 39 ze 186 [21 %]; a stupeň 4 podle WHO: 13 ze 186 [7 %]); v této léčebné skupině byla u 7 % subjektů hlášena leukopenie 3. stupně dle WHO.

Vzestup hladiny kyseliny močové a nepřímého bilirubinu spojený s hemolýzou byl pozorován v klinických studiích u některých pacientů léčených ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b, ale hladiny se vrátily k normálu do čtyř týdnů po ukončení terapie. Mezi pacienty se zvýšenými hladinami kyseliny močové se jen ve velmi málo případech vyvinuly klinické známky dny, žádný pacient pak nevyžadoval změny v léčbě či vyřazení z klinických studií.

#### *Pacienti infikovaní současně HCV/HIV*

U pacientů infikovaných současně HCV/HIV, kteří byli léčeni ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b, byly další nežádoucí účinky (nehlášené u pacientů s jedinou infekcí) hlášené v klinických hodnoceních s frekvencí  $>5$  % následující: orální kandidóza (14 %), získaná lipodystrofie (13 %), pokles počtu lymfocytů CD4 (8 %), snížení chuti k jídlu (8 %), elevace gamaglutamyltransferázy (9 %), bolest zad (5 %), zvýšení amylázy v krvi (6 %), zvýšení kyseliny mléčné v krvi (5 %), cytolytická hepatitida (6 %), elevace lipázy (6 %) a bolest končetiny (6 %).

#### *Mitochondriální toxicita*

U HIV-pozitivních pacientů léčených režimem NRTI společně s ribavirinem pro koinfekci HCV byla hlášena mitochondriální toxicita a laktátová acidóza (viz bod 4.4).

#### *Laboratorní hodnoty u pacientů současně infikovaných HCV/HIV*

Ačkoliv se hematologická toxicita (neutropenie, trombocytopenie a anemie) objevovala častěji u pacientů současně infikovaných HCV/HIV, většinou ji bylo možno zvládnout úpravou dávky a jen vzácně si vyžádala předčasné přerušování léčby (viz bod 4.4). Hematologické abnormality byly častěji hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b, než u pacientů léčených

ribavirinem v kombinaci s interferonem alfa-2b. V Klinickém hodnocení 1 (viz bod 5.1) byl u pacientů léčených ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b pozorován u 4 % z nich (8/194) pokles absolutních hladin neutrofilů pod 500 buněk/mm<sup>3</sup> a u 4 % pacientů (8/194) pokles krevních destiček pod 50 000/mm<sup>3</sup>. Anemie (hemoglobin <9,4 g/dl) byla hlášena u 12 % (23/194) pacientů léčených ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

#### *Pokles počtu lymfocytů CD4*

Léčba ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b byla spojena s poklesem absolutních počtů CD4+ buněk během prvních 4 týdnů, aniž by došlo ke snížení procentuálního podílu CD4+ buněk. Pokles počtů CD4+ buněk byl po snížení dávky nebo vysazení terapie reverzibilní. Užívání ribavirinu v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nemělo žádný zaznamenaný negativní dopad na kontrolu HIV viremie v průběhu léčby nebo následného sledování. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti (N=25) od koinfikovaných pacientů s počty CD4+ buněk <200/μl (viz bod 4.4).

Nahlédněte, prosím, do odpovídajících SPC antiretrovirových léčivých přípravků, které budou užívány souběžně s léčbou HCV, kvůli povědomí o toxických účincích specifických pro každý přípravek a jejich zvládnání a kvůli možnosti překrývání toxických účinků s ribavirinem v kombinaci s dalšími léčivými přípravky.

#### Pediatrická populace:

##### *V kombinaci s peginterferonem alfa-2b*

V klinickém hodnocení se 107 dětmi a dospívajícími pacienty (ve věku 3 až 17 let) léčenými kombinací peginterferonu alfa-2b a ribavirinu byla potřebná úprava dávky u 25 % pacientů, nejčastěji kvůli anemii, neutropenii a poklesu tělesné hmotnosti. Profil nežádoucích účinků u dětí a dospívajících byl zpravidla podobný jako u dospělých, jsou však specifické pediatrické obavy týkající se inhibice růstu. V průběhu kombinované léčby pegylovaným interferonem alfa-2b a ribavirinem trvající až 48 týdnů bývá pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižšímu růstu (viz bod 4.4). Ke snížení tělesné hmotnosti a inhibici růstu docházelo v průběhu léčby velmi často (na konci léčby bylo průměrné snížení od vstupních hodnot hmotnostního a výškového percentilu o 15 percentilů, respektive o 8 percentilů) a byla inhibována rychlost růstu (< 3. percentil u 70 % pacientů).

Na konci 24. týdne následného sledování po léčbě bylo průměrné snížení od vstupních hodnot hmotnostního a výškového percentilu o 3 percentily, respektive 7 percentilů, a u 20 % dětí pokračovala inhibice růstu (rychlost růstu < 3. percentil). Do 5leté dlouhodobé studie následného sledování bylo zařazeno devadesát čtyři ze 107 dětí. Vliv na růst byl nižší u dětí, které byly léčeny po dobu 24 týdnů, než u dětí léčených 48 týdnů. Od doby před léčbou do konce dlouhodobého následného pozorování u dětí léčených 24 nebo 48 týdnů se snížily percentily „výška k věku“ o 1,3, respektive o 9,0 percentilů. Dvacet čtyři procent dětí (11/46) léčených po dobu 24 týdnů a 40% dětí (19/48) léčených po dobu 48 týdnů mělo pokles „výšky k věku“ mezi dobou před léčbou a koncem 5letého dlouhodobého následného pozorování > 15 percentilů v porovnání s výchozím percentilem před léčbou. U jedenácti procent dětí (5/46) léčených po dobu 24 týdnů a u 13% dětí (6/48) léčených po dobu 48 týdnů byl na konci 5letého dlouhodobého následného pozorování pozorován pokles výchozích hodnot o > 30 percentilů „výška k věku“. Ohledně tělesné hmotnosti se percentily „hmotnost k věku“ mezi dětmi léčenými po dobu 24 nebo 48 týdnů mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého pozorování snížily o 1,3, respektive o 5,5 percentilů. Ohledně BMI se percentily „BMI k věku“ mezi dětmi léčenými po dobu 24 nebo 48 týdnů mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého pozorování snížily o 1,8, respektive o 7,5. Snížení průměrného výškového percentilu během 1 roku dlouhodobého následného sledování bylo nejzřetelnější u dětí v prepubertálním věku. Pokles skóre výšky, tělesné hmotnosti a BMI Z pozorovaný během léčebné fáze se v porovnání s normativní populací na konci období dlouhodobého pozorování u dětí léčených po dobu 48 týdnů zcela nezhojil (viz bod 4.4).

V léčebné fázi tohoto klinického hodnocení byly u všech subjektů nejvíce převládajícími nežádoucími účinky pyrexie (80 %), bolest hlavy (62 %), neutropenie (33 %), únava (30 %), anorexie (29 %) a zarudnutí v místě vpichu injekce (29 %). Pouze u jednoho subjektu byla léčba přerušena v důsledku

nežádoucího účinku (trombocytopenie). Většina nežádoucích účinků hlášených v klinickém hodnocení byla mírného nebo středního stupně závažnosti. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 7 % (8/107) všech subjektů a zahrnovaly bolest v místě vpichu injekce (1 %), bolest v končetině (1 %), bolest hlavy (1 %), neutropenii (1 %) a pyrexii (4 %). Významnými nežádoucími účinky vyplývajícími z léčby, ke kterým docházelo v této populaci pacientů, byly nervozita (8 %), agrese (3 %), hněv (2 %), deprese/depresivní nálada (4 %) a hypotyreóza (3 %) a 5 subjektů užívalo léčbu levotyroxinem pro hypotyreózu/zvýšení TSH.

#### *V kombinaci s interferonem alfa-2b*

V klinické studii provedené u 118 dětí a dospívajících ve věku od 3 do 16 let léčených kombinovanou léčbou interferonem alfa-2b a ribavirinem přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované populace dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výškového percentilu (průměrný pokles o 9 percentilů) a hmotnostního percentilu (průměrný pokles o 13 percentilů). V průběhu 5-letého období následného sledování po léčbě byla průměrná výška dětí na 44. percentilu, což bylo pod průměrem normativní populace i méně než jejich průměrná vstupní výška (48. percentil). U dvaceti (21 %) z 97 dětí došlo ke snížení výškového percentilu o více než 15 percentilů, přičemž u 10 z těchto 20 dětí byl na závěr dlouhodobého následného sledování (až 5 let) pokles jejich výškového percentilu ve srovnání s okamžikem zahájení léčby o více než 30 percentilů. Konečná dospělá výška byla k dispozici u 14 z těchto dětí a prokazuje, že u 12 z nich 10 až 12 let po dokončení léčby přetrvávaly výškové deficity > 15 percentilů. V průběhu kombinované léčby interferonem alfa-2b a ribavirinem trvající až 48 týdnů bývá pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižšímu vzrůstu. Nejzřetelnější bylo snížení průměrného výškového percentilu mezi zahájením léčby a ukončením dlouhodobého následného sledování u dětí před pubertou (viz bod 4.4).

Kromě toho byly v průběhu léčby a během šestiměsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a dospívajících vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, pyrexie, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anemii a neutropenii.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků u pediatrické populace

Nežádoucí účinky vyjmenované v **tabulce 6** vycházejí ze zkušeností ze dvou multicentrických klinických hodnocení u dětí a dospívajících užívajících ribavirin s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Tabulka 6</b> Nežádoucí účinky ribavirinu v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b hlášené velmi často, často a méně často během klinických hodnocení u dětí a dospívajících	
<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté:	Virová infekce, faryngitida
Časté:	Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, nazofaryngitida, streptokoková faryngitida, zánět středouší, sinusitida, zubní absces, chřipka, orální herpes, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Méně časté:	Pneumonie, askaridóza, enterobiáza, herpes zoster, flegmóna
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	

Časté:	Nespecifikované novotvary
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté:	Anemie, neutropenie
Časté:	Trombocytopenie, lymfadenopatie
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Velmi časté:	Hypotyreóza
Časté:	Hypertyreóza, virilizace
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté:	Anorexie, zvýšená chuť k jídlu, snížená chuť k jídlu
Časté:	Hypertriglyceridemie, hyperurikemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi časté:	Deprese, nespavost, emoční labilita
Časté:	Sebevražedné myšlenky, agrese, zmatenost, afektovanost, porucha chování, agitace, náměsíčnost, úzkost, změna nálady, neklid, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Méně časté:	Abnormální chování, depresivní nálada, emoční porucha, strach, noční můra
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať
Časté:	Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperstezie, narušené soustředění, spavost, porucha pozornosti, špatná kvalita spánku
Méně časté:	Neuralgie, letargie, psychomotorická hyperaktivita
<b>Poruchy oka</b>	
Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Méně časté:	Krvácení do spojivek, svědění očí, keratitida, rozmazané vidění, světloplachost
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté:	Vertigo
<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté:	Tachykardie, palpitace
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté:	Bledost, zrudnutí
Méně časté:	Hypotenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání, faryngolaryngeální bolest
Méně časté:	Sípání, nosní dyskomfort
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté:	Bolest břicha, bolest horní části břicha, zvracení, průjem, nevolnost
Časté:	Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, aftózní stomatitida, dyspepsie, cheilóza, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, porucha zubu, žaludeční dyskomfort, bolest úst
Méně časté:	Gingivitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté:	Abnormální funkce jater

Méně časté:	Hepatomegalie
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté:	Alopecie, vyrážka
Časté	Svědění, reakce fotosenzitivity, makulopapulární exantém, ekzém, hyperhidróza, akné, kožní porucha, porucha nehtů, odbarvení kůže, suchá kůže, erytém, modřina
Méně časté:	Porucha pigmentace, atopická dermatitida, olupování kůže
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Časté:	Bolest v končetině, bolest zad, svalová kontraktura
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté:	Pomočování, porucha močení, močová inkontinence, proteinurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté:	<u>Dívky</u> : amenorea, menoragie, menstruační porucha, poševní porucha. <u>Chlapci</u> : bolest varlat
Méně časté:	<u>Dívky</u> : dysmenorea
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté:	Únava, pyrexie, onemocnění podobné chřipce, třesavka, slabost, malátnost, podráždění
Časté:	Bolest hrudi, otok, bolest, pocit chladu
Méně časté:	Hrudní diskomfort, bolest obličeje
<b>Vyšetření</b>	
Velmi časté:	Zpomalení rychlosti růstu (snížení výšky a/nebo tělesné hmotnosti vzhledem k věku)
Časté:	Zvýšení thyreotropního hormonu v krvi, zvýšení tyreoglobulinu
Méně časté:	Pozitivní protilátka proti štítné žláze
<b>Zranění, otravy a komplikace léčebného postupu</b>	
Časté:	Kožní lacerace
Méně časté:	Pohmoždění

Většina změn laboratorních hodnot v klinickém hodnocení kombinace ribavirin/peginterferon alfa-2b byla mírného nebo středního stupně. Pokles hemoglobinu, leukocytů, trombocytů, neutrofilů a zvýšení bilirubinu může vyžadovat snížení dávky nebo trvalé vysazení léčby (viz bod 4.2). U některých pacientů léčených v klinickém hodnocení ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b byly pozorovány změny v laboratorních hodnotách, tyto hodnoty se však během několika málo týdnů po ukončení léčby vrátily k výchozímu stavu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dotatku V.

## **4.9 Předávkování**

V klinických studiích s ribavirinem podávaným v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b bylo jako maximální předávkování hlášeno užití celkové dávky 10 g ribavirinu (50 tobolek x 200 mg) a 39 mil.m.j. přípravku interferon alfa-2b (13 subkutánních injekcí po 3 mil.m.j.) v průběhu

jediného dne, a to u jednoho pacienta v sebevražedném úmyslu. Pacient byl po dobu dvou dnů sledován na jednotce intenzivní péče, aniž by byly pozorovány jakékoli nežádoucí účinky předávkování.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přímo působící antivirotika k systémovému podání, antivirotika k léčbě infekce HCV, ATC kód: J05AP01.

#### Mechanismus účinku

Ribavirin je syntetický nukleosidový analog, u něhož byla *in vitro* prokázána aktivita proti některým RNA i DNA virům. Mechanismus, jímž ribavirin v kombinaci s dalšími léčivými přípravky účinkuje proti HCV, je zatím neznámý. Perorální formy ribavirinu byly zkoušeny v léčbě chronické hepatitidy C jako monoterapie v několika klinických studiích. Z výsledků těchto studií vyplývá, že monoterapie ribavirinem nijak neovlivnila eliminaci HCV-RNA či zlepšení jaterní histologie ani v průběhu 6 až 12 měsíců léčby, ani během 6 měsíců dalšího sledování po jejím ukončení.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

*Ribavirin v kombinaci s přímými antiretrovirovým léčivem (Direct Antiviral Agent – DAA):*

Úplný popis klinických údajů takové kombinace si, prosím, přečtěte v SPC odpovídajícího DAA.

V předloženém SPC je pouze popis použití ribavirinu z původního vývoje s (peg)interferonem alfa-2b:

*Léčba dvojkombinací s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b:*

Podávání ribavirinu v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b bylo hodnoceno v řadě klinických studií. Do těchto studií byli zařazováni pacienti s chronickou hepatitidou C potvrzenou pozitivním nálezem při analýze HCV-RNA polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) (>30 IU/ml), jaterní biopsií konzistentní s histologickou diagnózou chronické hepatitidy bez jakékoli jiné známé příčiny chronické hepatitidy a abnormální sérovou koncentrací ALT.

*Dosud neléčení pacienti*

Ve třech studiích bylo hodnoceno podávání interferonu u dosud neléčených pacientů; ve dvou z nich byla podávána kombinace ribavirin + interferon alfa-2b (C95-132 a I95-143) a v jedné ribavirin + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). Ve všech případech šlo o léčbu v trvání jednoho roku a o další sledování pacientů po dobu šesti měsíců. Setrvalá odpověď na konci dalšího sledování byla po přidání ribavirinu k interferonu alfa-2b významně zvýšena (41 % versus 16 %,  $p < 0,001$ ).

V klinických studiích C95-132 a I95-143 byla léčba kombinací ribavirinu + interferon alfa-2b statisticky významně účinnější než interferonem alfa-2b v monoterapii (dvojnásobně vyšší setrvalá odpověď). Při kombinované terapii došlo rovněž k poklesu počtu relapsů. Bylo to prokázáno u všech genotypů HCV, především pak u genotypu 1, kde počet relapsů ve srovnání s monoterapií interferonem alfa-2b poklesl o 30 %.

V klinické studii C/I98-580 byla 1 530 dříve neléčeným pacientům podávána po dobu jednoho roku jedna z následujících kombinací:

- Ribavirin (800 mg/den) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden) (n=511).
- Ribavirin (1000/1200 mg/den) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden po dobu 1 měsíce, a následně 0,5 mikrogramu/kg/týden po dobu 11 měsíců) (n=514).
- Ribavirin (1000/1200 mg/den) + interferon alfa-2b (3 mil.m.j. třikrát týdně) (n=505).

V této studii byla kombinace ribavirinu a peginterferonu alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden) statisticky významně účinnější než kombinace ribavirinu a interferonu alfa-2b, a to především u pacientů infikovaných genotypem 1. Setrvalá odpověď byla hodnocena podle počtu odpovědí po šesti měsících od ukončení léčby.

Genotyp HCV a výchozí virová nálož jsou prognostickými faktory, o nichž je známo, že ovlivňují počet příznivých odpovědí na léčbu. V této studii se nicméně ukázalo, že počet příznivých odpovědí na léčbu závisel rovněž na velikosti dávky ribavirinu podávaného v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b. U těch pacientů, jimž byl podáván ribavirin v dávkách >10,6 mg/kg (tzn. 800 mg u typického pacienta o hmotnosti 75 kg), byl počet příznivých odpovědí na léčbu bez ohledu na genotyp HCV i virovou nálož statisticky významně vyšší než u těch pacientů, jimž byl ribavirin podáván v dávkách ≤10,6 mg/kg (**tabulka 7**), zatímco počet příznivých odpovědí u pacientů léčených dávkami >13,2 mg/kg byl dokonce ještě vyšší.

<b>Tabulka 7</b> Počet setrvalých odpovědí na léčbu kombinací ribavirin + peginterferon alfa-2b (v závislosti na dávce ribavirinu (mg/kg), genotypu a virovém zatížení)				
HCV Genotyp	Dávka ribavirinu (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
<b>Všechny genotypy</b>	<b>Všechny</b>	<b>54 %</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>
	≤10,6	50 %	41 %	27 %
	>10,6	61 %	48 %	47 %
<b>Genotyp 1</b>	<b>Všechny</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	≤0,6	38 %	25 %	20 %
	>10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤600000 IU/ml	Všechny	73 %	51 %	45 %
	≤10,6	74 %	25 %	33 %
	>10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 >600000 IU/ml	Všechny	30 %	27 %	29 %
	≤10,6	27 %	25 %	17 %
	>10,6	37 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	<b>Všechny</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	≤10,6	79 %	73 %	50 %
	>10,6	88 %	80 %	80 %

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

P 0,5/R Ribavirin (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg)

I/R Ribavirin (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 mil.m.j.)

V samostatné studii byl 224 pacientům s genotypem 2 nebo 3 podáván jednou týdně subkutánně peginterferon alfa-2b, v dávce 1,5 mikrogramu/kg v kombinaci s ribavirinem 800 mg-1 000 mg po dobu 6 měsíců, perorálně (dle tělesné hmotnosti, pouze tři pacienti vážící > 105 kg dostali dávku 1 400 mg) (**tabulka 8**). Dvacetčtyři % mělo přemostující fibrózu nebo cirhózu (Knodell 3/4).

<b>Tabulka 8.</b> Virologická odpověď na konci léčby, setrvalá virologická odpověď a relaps podle genotypu HCV a virové nálože*			
	Ribavirin 800–1 400 mg/den a peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg jednou týdně		
	Odpověď při ukončené terapii	Setrvalá virologická odpověď	Relaps
<b>Všechny subjekty</b>	<b>94 % (211/224)</b>	<b>81 % (182/224)</b>	<b>12 % (27/224)</b>
<b>HCV 2</b>	<b>100 % (42/42)</b>	<b>93 % (39/42)</b>	<b>7 % (3/42)</b>
≤ 600 000 IU/ml	<b>100 % (20/20)</b>	<b>95 % (19/20)</b>	<b>5 % (1/20)</b>

> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
<b>HCV 3</b>	<b>93 % (169/182)</b>	<b>79 % (143/182)</b>	<b>14 % (24/166)</b>
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

\* Jakýkoli subjekt s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA při kontrole ve 12. týdnu a chybějícími údaji z kontroly ve 24. týdnu sledování byl považován za subjekt se setrvalou odpovědí. Jakýkoli subjekt s chybějícími údaji z 12. týdne a po něm byl považován za subjekt bez odpovědi ve 24. týdnu sledování.

Léčba v trvání 6 měsíců v rámci této studie byla pacienty lépe snášena než léčba v trvání jednoho roku v kombinované pivotní studii; přerušení terapie 5 %, vs. 14 %, úprava dávkování 18 %, vs. 49 %.

V nekomparativní studii byl 235 pacientům s genotypem 1 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) podáván peginterferon alfa-2b v dávce 1,5 mikrogramu/kg subkutánně, jednou týdně, v kombinaci s ribavirinem, dávkovaným podle tělesné hmotnosti. Celkový počet setrvalých odpovědí po 24 týdnech trvání léčby byl 50 %. Čtyřicet jedno procento subjektů (97/235) mělo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA v plazmě ve 4. týdnu a 24. týdnu léčby. U této podskupiny bylo procento setrvalých virologických odpovědí 92 % (89/97). Vysoký počet setrvalých odpovědí u této podskupiny pacientů byl identifikován interim analýzou (n=49) a potvrzen podle předpokladu (n=48). Omezené údaje z předchozího období ukazují, že léčba po dobu 48 týdnů by mohla být spojena s vyšším počtem setrvalých odpovědí (11/11) a s menším rizikem relapsu (0/11 ve srovnání s 7/96 po 24 týdnech léčby).

Velké randomizované klinické hodnocení porovnávalo bezpečnost a účinnost 48týdenní léčby dvěma režimy s peginterferonem alfa-2b/ribavirinem [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg a 1 µg/kg podkožně jednou týdně, oba v kombinaci s ribavirinem 800 až 1 400 mg denně, perorálně (ve dvou dílčích dávkách)] a peginterferonem alfa-2a 180 µg podkožně jednou týdně s ribavirinem 1 000 až 1 200 g denně, perorálně (ve dvou dílčích dávkách) u 3 070 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C genotypu 1. Odpověď na léčbu byla měřena pomocí setrvalé virologické odpovědi (SVR) definované nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA ve 24. týdnu po léčbě (viz **tabulka 9**).

**Tabulka 9** Virologická odpověď ve 12. týdnu léčby, odpověď na konci léčby, frekvence relapsů\* a setrvalá virologická odpověď (SVR)

Terapeutická skupina	% (počet) pacientů		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Nedetekovatelná hladina HCV-RNA ve 12. týdnu léčby	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Odpověď na konci léčby*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR u pacientů s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA ve 12. týdnu léčby	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\*HCV-RNA PCR analýza, s dolním limitem kvantifikace 27 IU/ml

Nedostatečná časná virologická odpověď ve 12. týdnu léčby (detekovatelná hladina HCV-RNA s poklesem < 2 log<sub>10</sub> oproti výchozí hodnotě) byla kritériem pro přerušení léčby.

Ve všech třech terapeutických skupinách byl počet setrvalých virologických odpovědí podobný. U pacientů afroamerického původu (což je známý špatný prognostický faktor eliminace HCV) vedla kombinovaná léčba peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg)/ribavirinem k vyššímu počtu setrvalých virologických odpovědí než při užívání peginterferonu alfa-2b v dávce 1 µg/kg. Při dávce peginterferonu alfa-2b 1,5 µg/kg v kombinaci s dávkou ribavirinu byl počet setrvalých virologických odpovědí nižší u pacientů s cirhózou, u pacientů s normálními hladinami ALT, u pacientů se vstupní virovou náloží > 600 000 IU/ml a u pacientů ve věku > 40 let. Pacienti běloši měli vyšší počet setrvalých virologických odpovědí než Afroameričani. Mezi pacienty s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA na konci léčby byla míra relapsů 24 %.

*Předvídatelnost setrvalé virologické odpovědi u dosud neléčených pacientů*

Virologická odpověď ve 12. týdnu je definována jako minimálně 2 log pokles virové nálože nebo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA. Virologická odpověď ve 4. týdnu je definována jako minimálně 1 log pokles virové nálože nebo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA. Tyto časové body (4. týden léčby a 12. týden léčby) jsou prokázány jako prediktivní pro setrvalou odpověď pacienta (tabulka 10).

<b>Tabulka 10</b> Prediktivní hodnota virologické odpovědi v průběhu léčení kombinovanou léčbou peginterferonem alfa-2b 1,5 µg/kg/ribavirin 800-1 400 mg						
	<b>Negativní</b>			<b>Pozitivní</b>		
	Bez odpovědi v léčebném týdnu	Bez setrvalé odpovědi	Prediktivní hodnota	Odpověď v léčebném týdnu	Setrvalá odpověď	Prediktivní hodnota
<b>Genotyp 1*</b>						
<b>Ve 4. týdnu*** (n=950)</b>						
HCV-RNA negativní	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 1 log	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Ve 12 týdnu*** (n=915)</b>						
HCV-RNA negativní	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 2 log	206	205	<b>N/A†</b>	709	402	<b>57 %</b> (402/709)
<b>Genotyp 2,3*</b>						
<b>Ve 12 týdnu (n=215)</b>						
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 2 log	2	1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)

\*Genotyp 1 dostává 48týdenní léčbu

\*\*Genotyp 2, 3 dostává 24 týdenní léčbu

\*\*\*Uvedené výsledky jsou z pohledu jednoho časového bodu. Pacienti nemuseli být přítomni nebo mohli mít odlišné výsledky ve 4. týdnu nebo ve 12. týdnu.

<sup>†</sup>V protokole byla použita tato kritéria: Jestliže ve 12. týdnu byla hladina HCV-RNA pozitivní a snížení od vstupních hodnot  $< 2\log_{10}$ , byla léčba u pacientů zastavena. Jestliže byla ve 12. týdnu hladina HCV-RNA pozitivní a snížení od vstupních hodnot  $\geq 2\log_{10}$ , potom se hladina HCV-RNA testovala znovu ve 24. týdnu a jestliže byla pozitivní, byla léčba u pacientů zastavena.

### *Pacienti infikovaní současně HCV/HIV*

U pacientů infikovaných současně HIV a HCV byla provedena dvě klinická hodnocení. Léčebná odpověď v obou těchto hodnoceních je znázorněna v **tabulce 11**. Klinické hodnocení 1 (RIBAVIC; P01017) bylo randomizovanou multicentrickou studií, která zahrnovala 412 dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni na ty, kteří byli léčeni ribavirinem (800 mg/den) a peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg/týden), a na ty, kteří byli léčeni ribavirinem (800 mg/den) a interferonem alfa-2b (3 MIU třikrát za týden), všichni po dobu 48 týdnů s obdobím následného sledování 6 měsíců. Klinické hodnocení 2 (P02080) bylo randomizovanou studií s jedním centrem, která zahrnovala 95 dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni na skupinu léčenou ribavirinem (800-1200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a peginterferonem alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) a na skupinu léčenou ribavirinem (800-1200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a interferonem alfa-2b (3 MIU třikrát za týden). Délka léčby činila 48 týdnů, s obdobím následného sledování 6 měsíců, s výjimkou pacientů infikovaných genotypy 2 nebo 3 a virovou náloží  $< 800000$  IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni 24 týdnů a 6 měsíců následně sledováni.

<b>Tabulka 11</b> Setrvalá virologická odpověď v závislosti na genotypu při podávání ribavirinu v kombinaci s peginterferonem alfa- 2b u pacientů infikovaných současně HCV/HIV						
	<b>Klinické hodnocení 1<sup>1</sup></b>			<b>Klinické hodnocení 2<sup>2</sup></b>		
	Ribavirin (800 mg/den) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden)	Ribavirin (800 mg/den) + interferon alfa-2b (3 MIU 3x týdně)	hodnota p <sup>a</sup>	Ribavirin (800-1200 mg/den) <sup>d</sup> + peginterferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týdně)	Ribavirin (800-1200 mg/den) <sup>d</sup> + interferon alfa-2b (3 MIU 3x týdně)	hodnota p <sup>b</sup>
Všichni	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión mezinárodních jednotek

a: hodnota p podle Cochran-Mantel Haenszelova chi-kvadrát testu.

b: hodnota p podle chi-kvadrát testu.

c: subjekty  $< 75$  kg byly léčeny peginterferonem alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty  $\geq 75$  kg dávkou peginterferonu alfa-2b 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg pro pacienty  $< 60$  kg, 1000 mg pro pacienty 60-75 kg a 1200 mg pro pacienty  $> 75$  kg.

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

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

### *Histologická odpověď*

Před nasazením léčby a po jejím ukončení byly v klinickém hodnocení 1 prováděny biopsie jater, její výsledky byly dostupné u 210 ze 412 subjektů (51 %). Jak Metavir skóre, tak Ishakovův stupeň u subjektů léčených ribavirinem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b poklesly. Tento pokles byl významný mezi

respondéry (-0,3 u Metavir skóre a -1,2 u Ishakova stupně) a stabilní mezi nonrespondéry (-0,1 u Metavir skóre a -0,2 u Ishakova stupně). Pokud jde o aktivitu, přibližně jedna třetina setrvalých respondérů vykazovala zlepšení a u nikoho nedošlo ke zhoršení. V tomto klinickém hodnocení nebylo zaznamenáno žádné zlepšení známek fibrózy. Došlo k významnému zlepšení steatózy u pacientů infikovaných HCV s genotypem 3.

#### *Dříve léčení pacienti*

Opětovná léčba peginterferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem po selhání předchozí léčby (relaps a pacienti, kteří na předchozí léčbu neodpovídali):

V nesrovnávacím klinickém hodnocení 2 293 pacientů se středně závažnou až závažnou fibrózou, u kterých selhala předchozí léčba kombinací interferon alfa/ribavirin, bylo opětovně léčeno peginterferonem alfa-2b v dávce 1,5 mikrogramů/kg podávané podkožně jedenkrát týdně v kombinaci s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti. Selhání předchozí léčby bylo definováno jako relaps nebo jako případ, kdy nebylo dosaženo odpovědi (pozitivita HCV-RNA při ukončení léčby trvajícím alespoň 12 týdnů).

Pacienti, kteří byli HCV-RNA negativní ve 12. týdnu léčby, pokračovali v terapii po dobu 48 týdnů a byli sledováni po dobu 24 týdnů po ukončení léčby. Odpověď na léčbu ve 12. týdnu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA po 12 týdnech léčby. Setrvalá virologická odpověď (SVR) je definována jako nedetekovatelná HCV-RNA 24 týdnů po léčbě (**tabulka 12**).

<b>Tabulka 12</b> Míry odpovědi na opětovnou léčbu u případů, kde předchozí terapie selhala					
	Pacienti s nedetekovatelnou HCV-RNA ve 12. týdnu léčby a SVR po opětovné léčbě				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Celkem populace*
	Odpověď ve 12. týdnu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % interval spolehlivosti	Odpověď ve 12. týdnu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % interval spolehlivosti	SVR % (n/N) 99 % interval spolehlivosti
Celkem	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Předchozí odpověď					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					

1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
<b>METAVIR</b>					
<b>Skóre fibrózy</b>					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193)	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653)
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163)	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672)
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192)	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966)
Vstupní virová nálož					
Vysoká virová nálož (>600 000 IU/ml)					
	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
Nízká virová nálož (≤600 000 IU/ml)					
	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-respondér definovaný pozitivitou sérové/plazmatické HCV-RNA na konci léčby trvající minimálně 12 týdnů. Plazmatická HCV-RNA se měří v ústřední laboratoři pomocí výzkumné kvantitativní polymerázové řetězové reakce.

\*Populace všech zařazených pacientů zahrnuje 7 pacientů, u kterých nemohla být předchozí terapie po dobu alespoň 12 týdnů potvrzena.

Celkem přibližně 36 % (821/2 286) pacientů mělo ve 12. týdnu léčby při měření pomocí výzkumného vyšetření (hranice detekce 125 IU/ml) nedetekovatelné hladiny plazmatické HCV-RNA. V této podskupině činila míra setrvalé virologické odpovědi 56 % (463/823). U pacientů se selháním předchozí léčby nepegylovaným či pegylovaným interferonem a negativitou ve 12. týdnu činila míra setrvalé odpovědi 59 %, respektive 50 %. Ze skupiny 480 pacientů se snížením virové nálože > 2 log, ale s detekovatelným virem ve 12. týdnu, pokračovalo v léčbě celkem 188 pacientů. U těchto pacientů byla setrvalá virologická odpověď (SVR) 12 %.

U pacientů, kteří neodpovídali na předchozí terapii pegylovaným interferonem alfa/ribavirinem, byla nižší pravděpodobnost toho, že budou ve 12. týdnu odpovídat na opětovnou léčbu, než u těch, kteří neodpovídali na nepegylovaný interferon alfa/ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Avšak, pokud ve 12. týdnu dosáhli odpovědi, byl jen malý rozdíl v SVR bez ohledu na předchozí léčbu nebo předchozí odpověď.

#### *Opětovná léčba pacientů s relapsem při kombinované léčbě ribavirinem a interferonem alfa-2b*

Ve dvou studiích bylo hodnoceno podávání ribavirinu v kombinaci s interferonem alfa-2b u pacientů s relapsem onemocnění (C95-144 a I95-145); 345 nemocných s chronickou hepatitidou, u kterých došlo k relapsu po předchozí léčbě interferonem, bylo léčeno po dobu šesti měsíců a poté ještě dalších šest měsíců sledováno. Léčba kombinací ribavirinu a interferonu alfa-2b vedla k setrvalé virologické odpovědi, která byla desetkrát vyšší než při podávání interferonu alfa-2b samotného (49 % versus 5 %, p<0,0001). Tento pozitivní účinek byl udržován bez ohledu na standardní prediktory odpovědi na interferon alfa-2b, jako je viremie, HCV genotyp a histologický staging.

### Údaje o dlouhodobé účinnosti - dospělí

Dvě rozsáhlé dlouhodobé pokračující studie zahrnovaly 1071 pacientů po terapii v dřívějších klinických hodnoceních s nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj), respektive 567 pacientů po terapii v dřívějších klinických hodnoceních s pegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj). Cílem těchto klinických hodnocení bylo posoudit trvání setrvalé virologické odpovědi (sustained virologic response, SVR) a zhodnotit vliv pokračující virové negativity na klinické parametry. Alespoň 5 let bylo po léčbě dlouhodobě sledováno 462, respektive 327 pacientů. K relapsu došlo u 12 ze 492 dlouhodobě reagujících pacientů, respektive pouze u 3 ze 366 dlouhodobě reagujících pacientů.

Kaplan-Meierův odhad pro pokračující setrvalou odpověď po 5 letech je 97 % (95-procentní interval spolehlivosti: 95-99 %) u pacientů, kterým byl podáván nepegylovaný interferon alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj), a 99 % (95-procentní interval spolehlivosti: 98-100 %) u pacientů, kterým byl podáván pegylovaný interferon alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj).

Setrvalá virologická odpověď po léčbě chronické HCV interferonem alfa-2b (pegylovaným nebo nepegylovaným, s ribavirinem nebo bez něj) vede k dlouhodobé eradikaci viru, čímž infekce jater odezní a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

### Pediatrická populace

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa-2b*

Děti a dospívající ve věku od 3 do 17 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a detekovatelnými hladinami HCV-RNA byli zařazeni do multicentrického klinického hodnocení a užívali ribavirin v dávce 15 mg/kg denně a pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 60 µg/m<sup>2</sup> jednou za týden po dobu 24 nebo 48 týdnů, podle genotypu HCV a vstupní virové nálože. Všichni pacienti byli sledováni po 24 týdnů po léčbě. Léčeno bylo celkem 107 pacientů, ze kterých bylo 52 % dívek, 89 % bělochů, 67 % s genotypem HCV 1 a 63 % ve věku < 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s hepatitidou C mírného až středního stupně. Vzhledem k nedostatku údajů od dětí s těžkou progresí onemocnění a k potenciálu k nežádoucím účinkům je třeba v této populaci pečlivě zvažovat poměr přínosu a rizika kombinace ribavirinu a pegylovaného interferonu alfa-2b (viz body 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky studie jsou shrnuty v **tabulce 13**.

<b>Tabulka 13</b> Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n <sup>a,b</sup> (%)) u dětí a dospívajících bez předchozí léčby podle genotypu a trvání léčby – všechny subjekty n = 107		
	<b>24 týdnů</b>	<b>48 týdnů</b>
Všechny genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpověď na léčbu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA za 24 týdnů po léčbě, spodní limit detekce = 125 IU/ml.

b: n = počet subjektů s odpovědí/počet subjektů s daným genotypem a přiřazeným trváním léčby

c: Pacienti s genotypem 3 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 24 týdnů, zatímco pacienti s genotypem 3 a vysokou virovou náloží (≥ 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 48 týdnů.

##### *Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b*

Děti a dospívající od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumné RT-PCR eseje) byly zařazeny do dvou multicentrických klinických studií a užívali ribavirin 15 mg/kg/den a interferon alfa-2b 3mil.m.j./m<sup>2</sup>

tříkrát týdně po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % mělo genotyp 1, 64 % ≤12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost setrvalých virologických odpovědí byla v obou multicentrických klinických studiích podobná u dětí a dospívajících jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů z těchto dvou multicentrických klinických studií u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážení poměru prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **tabulce 14**.

<b>Tabulka 14</b> Setrvalá virologická odpověď: děti a dospívající bez předchozí léčby	
	<b>Ribavirin 15 mg/kg/den + interferon alfa-2b 3 MIU/m<sup>2</sup> 3x týdně</b>
Celková odpověď <sup>1</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV RNA pod hranicí detekce s použitím RT-PCR eseje na konci léčby a během dalšího sledování

#### Údaje o dlouhodobé účinnosti

##### *Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa-2b*

Pětiletá, dlouhodobá, observační studie s následným pozorováním zahrnula 94 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě v multicentrickém klinickém hodnocení. Z nich šedesát tři vykazovalo setrvalou odpověď. Účelem této studie bylo každoroční vyhodnocení trvalosti setrvalé virologické odpovědi (SVR) a vyhodnocení vlivu přetrvávající virové negativity na klinické výsledky pacientů, kteří 24 týdnů po léčbě kombinací peginterferon alfa-2b a ribavirin trvajících 24 nebo 48 týdnů vykazovali setrvalou odpověď. Na konci 5letého období studii dokončilo 85 % (80/94) ze všech zařazených subjektů a 86 % (54/63) subjektů vykazujících setrvalou odpověď. Během 5 let následného pozorování u žádného z pediatrických pacientů s SVR nedošlo k relapsu.

##### *Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b*

Pětileté, dlouhodobé, observační klinické hodnocení následného sledování zahrnovalo 97 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě ve dvou dříve zmiňovaných multicentrických klinických hodnoceních. Toto klinické hodnocení ukončilo 70 % (68/97) ze všech zařazených subjektů, ze kterých se setrvalou odpovědí vyznačovalo 75 % (42/56). Cílem tohoto klinického hodnocení bylo každoročně hodnotit stálost setrvalé virologické odpovědi (sustained virologic response, SVR) a posoudit vliv pokračující virologické negativity na klinické výsledky u pacientů, u kterých po 48-týdenní léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem odpověď přetrvávala 24 týdnů. V průběhu dlouhodobého následného sledování po ukončení léčby interferonem alfa-2b a ribavirinem přetrvávala virologická odpověď u všech pediatrických subjektů, až na jednoho. Kaplan-Meierův odhad pro pokračování setrvalé odpovědi u pediatrických pacientů léčených interferonem alfa-2b a ribavirinem během 5 let je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. U 98 % pacientů (51/52) s normálními hladinami ALT ve 24. týdnu následného sledování přetrvávaly tyto normální hladiny ALT i při jejich poslední návštěvě.

SVR po léčbě chronické virové hepatitidy C pomocí nepegylovaného interferonu alfa-2b a ribavirinu vede k dlouhodobému očištění od viru umožňujícímu ústup jaterní infekce a klinické „vyléčení“ chronické

virové hepatitidy C. Nevylučuje to však příhody spojené s hepatitidou, ke kterým dochází u pacientů s cirhózou (včetně hepatocelulárního karcinomu).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V jednodávkové, zkřížené studii ribavirinu u zdravých dospělých subjektů bylo zjištěno, že formulace v tobolce a perorálním roztoku jsou bioekvivalentní.

### Absorpce

Po jednorázovém perorálním podání se ribavirin rychle vstřebává (průměr  $T_{max}$  = 1,5 hodiny), po čemž následuje rychlá distribuce a delší fáze vylučování (poločas vstřebání, distribuce a vylučování jedné dávky jsou 0,05, respektive 3,73 a 79 hodin). Vstřebávání je rozsáhlé s tím, že asi 10 % radioaktivně značené dávky je vyloučeno stolicí. Absolutní biologická dostupnost se však pohybuje mezi 45 % - 65 %, pravděpodobně v důsledku metabolismu první pasáže. Existuje lineární závislost mezi dávkou a  $AUC_{0-t}$  po podání jedné dávky ribavirinu v rozmezí 200-1200 mg. Distribuční objem je asi 5000 l. Ribavirin se neváže na bílkoviny plazmy.

### Distribuce

Transport ribavirinu do neplasmatického kompartmentu byl velmi rozsáhle studován v červených krvinkách, kde bylo zjištěno, že přednostně probíhá prostřednictvím rovnovážných nukleosidových přenašečů  $e_s$  typu. Tento typ přenašečů se nachází téměř ve všech typech buněk a může vysvětlovat vysoký distribuční objem ribavirinu. Poměr koncentrací ribavirinu v krvi a plazmě je přibližně 60:1; přebytek ribavirinu v krvi je v důsledku hromadění nukleotidů ribavirinu v erytrocytech.

### Biotransformace

Ribavirin má dvě metabolické cesty: 1) cestu reverzibilní fosforylace; 2) rozkladnou cestu spočívající v deribosylaci a amidové hydrolyze za vzniku metabolitu triazolkarboxykyseliny. Jak ribavirin, tak jeho metabolity triazolkarboxyamid a triazolkarboxykyselina jsou také vylučovány ledvinami.

Ukázalo se, že po podání jedné perorální dávky vykazuje ribavirin vysokou farmakokinetickou variabilitu mezi jedinci i u jednoho jedince (variabilita u jednoho jedince cca 30 % u  $AUC$  i  $C_{max}$ ), což může být způsobeno rozsáhlým metabolismem při prvním průchodu játry a přenosem v rámci krevního kompartmentu a mimo něj.

### Eliminace

Při podání vícenásobné dávky je ribavirin výrazně akumulován v plazmě s hodnotou  $AUC_{12hod}$  šestkrát vyšší u opakovaného podávání než u jednorázové dávky. Po perorálním podání 600 mg dvakrát denně bylo dosaženo rovnovážného stavu přibližně po čtyřech týdnech s průměrnými koncentracemi v plazmě v rovnovážném stavu okolo 2200 ng/ml. Po skončení dávkování byl poločas kolem 298 hodin, což je pravděpodobně odrazem pomalého vylučování z neplasmatického kompartmentu.

### *Přestup do semenné tekutiny*

Byl zjišťován přestup ribavirinu do semenné tekutiny. Koncentrace ribavirinu v semenné tekutině je v porovnání se sérem 2x vyšší. Systémová expozice ribavirinu po pohlavním styku u partnerky muže léčeného touto látkou byla stanovena a zůstává extrémně limitovaná v porovnání s terapeutickou koncentrací ribavirinu v plazmě.

### *Vliv potravy*

Biologická dostupnost jednotlivé perorálně podané dávky ribavirinu se při současném podání potravy s vysokým obsahem tuku zvýšila (hodnoty  $AUC_{0-t}$  a  $C_{max}$  vzrostly o 70 %). Je možné, že zvýšená biologická dostupnost v této studii byla důsledkem opožděného transitu ribavirinu nebo modifikovaného pH. Klinická relevance výsledků získaných v této studii s podáním jednotlivé dávky není známa. V pilotní

studii účinnosti léčby byli pacienti instruováni, aby za účelem dosažení maximálních plazmatických koncentrací ribavirinu užívali lék současně s jídlem.

#### *Funkce ledvin*

Na základě publikovaných údajů došlo u pacientů s dysfunkcí ledvin ke změně farmakokinetiky po jednorázovém podání ribavirinu (zvýšení  $AUC_{0-t}$  i  $C_{max}$ ) ve srovnání s kontrolními jedinci (clearance kreatininu >90 ml/min). Průměrná hodnota  $AUC_{0-t}$  byla v porovnání s kontrolními subjekty u subjektů s clearance kreatininu mezi 10 a 30 ml/min třikrát vyšší. U subjektů s clearance kreatininu mezi 30 a 50 ml/min byla  $AUC_{0-t}$  v porovnání s kontrolními subjekty dvakrát vyšší. K tomu zřejmě dochází v důsledku snížení zdánlivé clearance u těchto pacientů. Koncentrace ribavirinu se hemodialýzou zásadně nemění.

#### *Funkce jater*

Farmakokinetika jedné dávky ribavirinu u pacientů s mírnou, středně závažnou či závažnou dysfunkcí jater (Child-Pughova klasifikace A, B nebo C) je podobná jako u normálních kontrolních jedinců.

#### *Pacienti ve vyšším věku ( $\geq 65$ let)*

U starších jedinců nebylo provedeno konkrétní hodnocení farmakokinetiky. V populační farmakokinetické studii však nebyl věk klíčovým faktorem ve farmakokinetice ribavirinu; určujícím faktorem je funkce ledvin.

*Analýza populační farmakokinetiky* byla provedena pomocí občasných vzorků hodnot sérových koncentrací ze čtyř kontrolovaných klinických studií. Vzniklý model clearance ukázal, že hlavními proměnnými jsou tělesná hmotnost, pohlaví, věk a sérový kreatinin. U mužů byla clearance přibližně o 20 % vyšší než u žen. Clearance se zvyšovala v závislosti na tělesné hmotnosti a snižovala ve věku nad 40 let. Účinky těchto proměnných na clearance ribavirinu mají zřejmě omezený klinický význam v důsledku významné zbytkové variability, která v daném modelu již nebyla zahrnuta.

#### Pediatrická populace

##### *Ribavirin v kombinaci s peginterferonem alfa-2b*

Farmakokinetické vlastnosti ribavirinu a peginterferonu alfa-2b podávaných ve více dávkách u dětí a dospívajících pacientů s chronickou hepatitidou C byly hodnoceny v klinickém hodnocení. U dětí a dospívajících pacientů užívajících dávku peginterferonu alfa-2b stanovenou podle tělesného povrchu, 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{týden}$ , je předpokládán odhad logaritmicky transformovaného koeficientu expozice během dávkovacího intervalu o 58 % (90 % CI: 141–177 %) vyšší než u dospělých užívajících dávku 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$ . Farmakokinetika ribavirinu (normalizovaná podle dávky) byla v tomto klinickém hodnocení podobná jako farmakokinetika hlášená v dřívějším klinickém hodnocení ribavirinu v kombinaci s interferonem alfa-2b u dětí a dospívajících pacientů i u dospělých pacientů.

##### *Ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b*

Farmakokinetické vlastnosti tobolek ribavirinu a interferonu alfa-2b podávaných ve více dávkách dětem a dospívajícím s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **tabulce 15**. Farmakokinetika ribavirinu a interferonu alfa-2b (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo dospívajících.

<b>Tabulka 15</b> Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro interferon alfa-2b a ribavirin podávané ve více dávkách dětem nebo dospívajícím s chronickou hepatitidou C		
<b>Parametr</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n=17)	<b>Interferon alfa-2b</b> 3 MIU/m <sup>2</sup> 3x týdně (n=54)
$T_{max}$ (h)	1,9 (83)	5,9 (36)

C <sub>max</sub> (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

\*AUC<sub>12</sub> (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (IU.h/ml) pro interferon alfa-2b

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### *Ribavirin*

Ribavirin je embryotoxický či teratogenní, popřípadě obojí, v dávkách hluboko pod doporučenou dávkou pro člověka u všech zvířecích druhů, s nimiž byly studie prováděny. Byly zaznamenány malformace lebky, patra, očí, čelisti, končetin, kostry a trávicího ústrojí. Četnost a závažnost teratogenních účinků se zvyšovaly se stupňující se dávkou. Docházelo ke snížení přežití plodů i mláďat.

V klinické studii toxicity u novorozenech potkanů, v níž se mláďatům podával 7. až 63. den po narození ribavirin v dávkách 10, 25 a 50 mg/kg, bylo prokázáno na dávkách závislé zpomalení celkového růstu, které se následně projevilo jako mírné snížení tělesné hmotnosti, temeno-kostrční délky a délky kostí. Po uplynutí doby rekonvalescence byly změny na kosti holenní a stehenní minimální, i když v porovnání s kontrolními subjekty všeobecně statisticky významné, a to u samců při všech dávkováních a u samic při léčbě dvěma nejvyššími dávkami léku. Na kosti se nepozorovaly žádné histopatologické účinky. Nebyl zaznamenán žádný vliv ribavirinu na neurobehaviorální nebo reprodukční vývoj. Plazmatické koncentrace zjištěné u mláďat potkanů byly nižší než koncentrace zjištěné při terapeutické dávce u lidí.

Červené krvinky jsou hlavním terčem toxicity ribavirinu ve zvířecích studiích. Krátce po začátku dávkování se objevuje anemie, která je však rychle reverzibilní po ukončení léčby. V tříměsíčních a šestiměsíčních studiích u myši při zkoumání ribavirinem vyvolaných účinků na varlata a sperma se vyskytly abnormality ve spermatu v dávkách 15 mg/kg a vyšších. Systémová expozice zvířat těmto dávkám je významně nižší než ta, které se dosáhne u lidí terapeutickými dávkami. Po ukončení léčby došlo k téměř úplnému zotavení z ribavirinem vyvolané toxicity varlat po jednom či dvou spermatogenních cyklech (viz bod 4.6).

Studie genotoxicity prokázaly, že ribavirin vykazuje určitou genotoxickou aktivitu. Ribavirin byl aktivní *in vitro* v transformačním Balb/3T3 testu. Genotoxická aktivita byla pozorována v testu myšního lymfomu a při dávkách 20-200 mg/kg i při mikronukleárním testu na myších. Dominantní test letality u potkanů byl negativní, což ukazuje, že dojde-li u potkanů k mutacím, tyto nejsou přenášeny samčími gametami.

Konvenční studie kancerogenity u hlodavců s nízkou expozicí ve srovnání s terapeutickou expozicí u lidí (faktor 0,1 x u potkanů a 1 x u myši) neprokázaly kancerogenitu ribavirinu. Kromě toho ve studii kancerogenity trvající 26 týdnů za použití heterozygotního p53 (+/-) modelu u myši, při maximální tolerované dávce 300 mg/kg (faktor plazmatické expozice přibližně 2,5 ve srovnání s expozicí u lidí) ribavirin nevyvolal nádory. Tyto studie naznačují, že kancerogenní potenciál ribavirinu u člověka není pravděpodobný.

#### *Ribavirin a interferon*

Pokud je ribavirin užit v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b, nevyvolává žádné jiné účinky, než jaké byly již dříve pozorovány při užití uvedených látek samostatně. Hlavní změnou související s léčbou byla reverzibilní mírná až středně závažná anemie, jejíž závažnost byla větší, než je při anemii vyvolané kteroukoli z aktivních látek samostatně.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Hydrogenfosforečnan vápenatý  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Povidon  
Magnesium-stearát

Obal tobolek:

Oxid titaničitý (E171)  
Želatína

Potisk tobolek:

Šelak  
Oxid titaničitý (E171)  
Indigokarmín

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Tobolky ribavirinu jsou baleny v blistrech složených z polyvinylchloridu (PVC)/polyethylenu (PE)/polyvinylidenchloridu (PVdC)- Aluminium blister.

Balení 84, 112, 140 a 168 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/09/509/001 – 84 tobolek  
EU/1/09/509/002 – 112 tobolek  
EU/1/09/509/003 – 140 tobolek

EU/1/09/509/004 – 168 tobolek

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 31. březen 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 16. leden 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
H-4042 Debrecen  
Maďarsko

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Nizozemsko

Teva Pharma SLU  
C/C, n° 4  
Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Španělsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 84, 112, 140, 168 tvrdých tobolek

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ribavirin Teva 200 mg tvrdé tobolky  
Ribavirinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje ribavirinum 200 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

84 tvrdých tobolek  
112 tvrdých tobolek  
140 tvrdých tobolek  
168 tvrdých tobolek

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/09/509/001 (84 tobolek)  
EU/1/09/509/002 (112 tobolek)  
EU/1/09/509/003 (140 tobolek)  
EU/1/09/509/004 (168 tobolek)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

Ribavirin Teva 200 mg tvrdé tobolky

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

Vnitřní obal (blistr)

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ribavirin Teva 200 mg tvrdé tobolky  
Ribavirinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Ribavirin Teva 200 mg tvrdé tobolky** Ribavirinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Ribavirin Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ribavirin Teva užívat
3. Jak se Ribavirin Teva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Ribavirin Teva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Ribavirin Teva a k čemu se používá**

Ribavirin Teva obsahuje jako účinnou látku ribavirin. Tento léčivý přípravek zastavuje množení viru hepatitidy C. Tento léčivý přípravek se nesmí užívat samotný.

V závislosti na genotypu viru hepatitidy C, který máte, může Váš lékař zvolit léčbu kombinací tohoto léčivého přípravku s dalšími léčivy. Dále se mohou naskytnout některá další omezení léčby, pokud jste již dříve byl(a) nebo nebyl(a) léčen(a) pro infekční chronickou hepatitidu C. Váš lékař doporučí nejlepší postup léčby.

Kombinace přípravku Ribavirin Teva s dalšími léčivy se používá při léčbě dospělých pacientů s infekcí chronickou hepatitidou C (HCV).

Přípravek Ribavirin Teva lze používat u dětských pacientů (děti ve věku 3 let a starší a dospívající), kteří dosud nebyli léčení a u kterých nedošlo k závažnému onemocnění jater.

Pro pediatrické pacienty (děti a dospívající) s tělesnou hmotností méně než 47 kg je k dispozici přípravek ve formě roztoku.

Máte-li jakékoli další otázky ohledně užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ribavirin Teva užívat**

##### **Neužívejte Ribavirin Teva**

Přípravek Ribavirin Teva neužívejte, pokud cokoliv z následujícího platí pro Vás nebo pro dítě, o které pečujete:

**Porad'te se** předtím, než začnete přípravek Ribavirin Teva užívat, **se svým lékařem** nebo **lékárníkem**, pokud:

- jste **alergický(á)** (přecitlivělý/á) na ribavirin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jste **těhotná** či **plánujete otěhotnět** (viz bod „Těhotenství a kojení“).
- **kojíte**.
- jste měl(a) za posledních 6 měsíců potíže se **srdcem**.
- trpíte jakýmkoli **chorobami krve**, například anemií (nízký počet červených krvinek), talasemií a srpkovitou anemií.

Připomenutí: Přečtete si, prosím, bod „Neužívejte“ příbalové informace pro další léčivé přípravky používané v kombinaci s tímto léčivým přípravkem.

### **Upozornění a opatření**

S kombinační terapií ribavirinem a (peg)interferonem alfa je spojeno několik závažných nežádoucích účinků. Tyto účinky zahrnují:

- Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém (jako jsou deprese, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu a agresivní chování atd.). Pokud zaznamenáte, že se u Vás objevují deprese nebo pokud máte sebevražedné myšlenky nebo se u Vás projeví změny chování, určitě vyhledejte pohotovost. Můžete zvážit, že požádáte člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vás sledovali s ohledem na známky deprese nebo změny chování.
- Těžké oční poruchy.
- Poruchy zubů a paradontu: u pacientů léčených přípravkem Ribavirin Teva v kombinaci s (peg)interferonem alfa-2b byly hlášeny poruchy zubů a dásní. Zuby si musíte čistit důkladně dvakrát denně a musíte pravidelně chodit na zubní prohlídky. U některých pacientů se navíc může objevit zvracení. Pokud se u Vás tento nežádoucí účinek objeví, nezapomeňte si poté důkladně vypláchnout ústa.
- Neschopnost dosáhnout plné tělesné výšky dospělého člověka u některých dětí a dospívajících.
- Zvýšení hormonu štítné žlázy (TSH) u dětí a dospívajících.

### Pediatrická populace

Pokud pečujete o dítě a lékař se rozhodne, že neodloží léčbu kombinací s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b do dospělosti, je důležité, abyste byl(a) srozuměn(a) s tím, že tato kombinační terapie vyvolává zpomalení růstu, které může být u některých pacientů nevratné.

Kromě toho se u pacientů užívajících přípravky Ribavirin Teva vyskytly tyto příhody:

Hemolýza: přípravek Ribavirin Teva může způsobit rozpad červených krvinek, který má za následek chudokrevnost, která může ovlivnit funkci srdce nebo zhoršit příznaky srdečního onemocnění.

Pancytopenie: pokud je přípravek Ribavirin Teva užíván v kombinaci s peginterferonem, může způsobit pokles v počtu krevních destiček a červených a bílých krvinek.

Budou provedeny **standardní krevní testy** ke kontrole krve, funkce ledvin a jater.

- V pravidelných intervalech Vám budou prováděny krevní testy, které lékaři pomohou při posouzení účinnosti léčby.
- V závislosti na výsledcích těchto testů může lékař změnit/přizpůsobit počet tobolek, které Vy nebo dítě, o něž pečujete, užíváte, předepsat jinou velikost balení tohoto léčivého přípravku a/nebo změnit délku užívání této léčby.
- Pokud máte vážné potíže s ledvinami či játry, nebo se u Vás takové potíže objeví, bude léčba ukončena.

**Neprodleně** vyhledejte pomoc, pokud se u Vás při užívání této léčby vyvinou příznaky závažné alergické reakce (například potíže s dýcháním, sípání nebo vyrážka).

Informujte svého lékaře, pokud cokoliv z níže uvedeného platí pro Vás nebo pro dítě, o které pečujete:

- jste žena ve věku, kdy byste mohla **otěhotnět** (viz bod „Těhotenství a kojení“).
- jste **muž** a Vaše partnerka je ve věku, kdy by mohla otěhotnět (viz bod „Těhotenství a kojení“).
- dříve jste trpěl(a) závažným onemocněním **srdce** nebo onemocněním srdce trpíte v současnosti.
- máte kromě hepatitidy C další problémy s **játry**.
- máte problémy s **ledvinami**.
- máte **HIV** (virus lidské imunodeficiency) nebo jste kdykoli v minulosti měl(a) problémy s imunitním systémem.

Prečtěte si, prosím, příbalovou informaci k přípravku s (peg)interferonem alfa, kde naleznete podrobnější informace o těchto otázkách týkajících se bezpečnosti.

Připomenutí: Prečtěte si, prosím, bod „Upozornění a opatření“ příbalové informace k dalším přípravkům, které se používají v kombinaci s přípravkem Ribavirin Teva, dříve, než začnete užívat kombinovanou léčbu.

### **Použití u dětí a dospívajících**

Pokud dítě váží méně než 47 kg nebo není schopno polykat tobolky, je k dispozici perorální roztok ribavirinu.

### **Další léčivé přípravky a Ribavirin Teva**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud Vy nebo dítě, o které pečujete, užíváte, v nedávné době jste užíval(a)o nebo možná budete(bude) užívat:

- azatioprin je lék, který potlačuje imunitní systém, užívání tohoto léku v kombinaci s ribavirinem může zvyšovat riziko rozvoje závažných krevních chorob.
- léky proti viru lidské imunodeficiency (HIV) (nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy [**NRTI**] a/nebo kombinovanou antiretrovirovou léčbu [**cART**):
  - Užívání tohoto léčivého přípravku v kombinaci s interferonem alfa a léčivem účinkujícím proti HIV může zvyšovat riziko laktátové acidózy, selhání jater a rozvoje krevních abnormalit (snížení počtu červených krvinek, které přenášejí kyslík, určitých bílých krvinek, které bojují s infekcí, a krevních destiček, které pomáhají srážet krev).
  - U **zidovudinu** či **stavudinu** není jisté, zda tento léčivý přípravek nezmění způsob fungování těchto léků. Proto Vám budou pravidelně prováděny krevní testy, aby se zjistilo, zda se HIV infekce nezhoršuje. Pokud ke zhoršení dojde, rozhodne Váš lékař, zda je či není třeba změnit léčbu přípravkem Ribavirin Teva. Navíc by mohlo být u pacientů užívajících **zidovudin** s **ribavirinem** v kombinaci s **interferony alfa** zvýšeno riziko rozvoje anemie (nízký počet červených krvinek). Užívání zidovudinu a ribavirinu v kombinaci s **interferony alfa** se proto nedoporučuje.
  - Vzhledem k riziku laktátové acidózy (hromadění kyseliny mléčné v těle) a pankreatitidy se nedoporučuje společné podávání **ribavirinu** a **didanosinu** a neměl by se současně podávat **ribavirin** a **stavudin**.
  - Současně infikovaní pacienti s pokročilým onemocněním jater, kteří užívají cART, mohou být ve zvýšeném riziku zhoršení funkce jater. Přidání léčby interferonem alfa samotným nebo v kombinaci s ribavirinem může zvyšovat riziko v této podskupině pacientů.

Připomenutí: Prečtěte si, prosím, bod „Další léčivé přípravky“ příbalové informace k dalším přípravkům, které se používají v kombinaci s přípravkem Ribavirin Teva, dříve než začnete užívat kombinovanou léčbu s tímto léčivým přípravkem.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, nesmíte užívat tento léčivý přípravek. Tento léčivý přípravek může být velmi škodlivý pro Vaše nenarozené dítě (zárodek).

Pacienti i pacientky musí být při pohlavních aktivitách **zvláště opatrní**, může-li dojít k otěhotnění:

- **Dívka** nebo **žena** v plodném věku:

Musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. O tom byste se měla poradit s lékařem.

- **Muži:**

Při pohlavním styku s těhotnou ženou **používejte kondom**. Tím se sníží možnost zanechání zbytků ribavirinu v těle ženy.

Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, je však v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení

Vy nebo Vaše partnerka musíte během užívání tohoto léčivého přípravku a po dobu 7 měsíců po jeho skončení používat účinnou antikoncepci. O tom byste se měl(a) poradit s lékařem (viz bod „Neužívejte Ribavirin Teva“).

Pokud jste **kojící** žena, nesmíte užívat tento léčivý přípravek. Než začnete užívat tento léčivý přípravek, přerušete kojení.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento léčivý přípravek neovlivňuje Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje; nicméně další přípravky, které se používají v kombinaci s přípravkem Ribavirin Teva, Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje ovlivnit mohou.

Neříďte proto motorová vozidla a neobsluhujte stroje, pokud se z léčby cítíte unaveni, ospalí nebo zmatení.

### **Přípravek Ribavirin Teva obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se Ribavirin Teva užívá**

### Obecné informace o užívání tohoto léčivého přípravku:

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Neužívejte větší dávku, než Vám bylo doporučeno, a lék užívejte tak dlouho, jak bylo předepsáno.

Váš lékař stanovil velikost dávky tohoto léčivého přípravku na základě Vaší tělesné hmotnosti nebo tělesné hmotnosti dítěte, o které pečujete.

### **Dospělí**

Doporučená dávka a trvání léčby přípravkem Ribavirin Teva závisí na hmotnosti pacienta a lécích, které se užívají v kombinaci s ním.

### **Použití u dětí a dospívajících**

Dávkování u dětí starších 3 let a dospívajících závisí na hmotnosti pacienta a lécích, které se užívají v kombinaci s ním. Doporučená dávka přípravku Ribavirin Teva v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b je uvedena v následující tabulce.

Dávka přípravku Ribavirin Teva založená na tělesné hmotnosti, pokud se používá v kombinaci s interferonem alfa-2b u dětí starších 3 let a dospívajících		
Pokud <b>dítě/dospívající</b> váží (kg)	Obvyklá denní dávka přípravku Ribavirin Teva	Počet 200 mg tobolek
47–49	600 mg	1 tobolka ráno a 2 tobolky večer
50–65	800 mg	2 tobolky ráno a 2 tobolky večer
> 65	Viz dávka pro dospělé	

Tvrdé tobolky přípravku Ribavirin Teva se polykají ústy v průběhu jídla a zapíjejí se vodou. Tvrdé tobolky se nesmí kousat ani žvýkat. Pro děti nebo dospívající, kteří nemohou polykat tvrdou tobolku, je k dispozici perorální roztok ribavirinu.

Připomínka: Tento léčivý přípravek se při infekci virem hepatitidy C podává pouze v kombinaci s dalšími léky. Pro úplnou informovanost se seznamte rovněž s bodem „Jak se užívá“ příbalové informace k dalším lékům používaným v kombinaci s přípravkem Ribavirin Teva.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Ribavirin Teva, než jste měl(a)**

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo lékárníka.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Ribavirin Teva**

Užijte/podejte zapomenutou dávku co nejdříve tentýž den. Pokud jste zmeškali celý den, poradte se se svým lékařem. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Nezapomeňte si přečíst bod „Možné nežádoucí účinky“ příbalové informace k dalším lékům používaným v kombinaci s přípravkem Ribavirin Teva.

Podobně jako všechny léky, může mít i kombinace tohoto léčivého přípravku s dalšími léky nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, mohou vyžadovat lékařskou pomoc.

**Kontaktujte ihned svého lékaře**, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků při léčbě kombinací s dalšími léky:

- bolest na hrudi nebo dlouhodobější kašel; změny srdečního rytmu; mdloby
- zmatenost, pocity deprese; sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování, pokus o sebevraždu, myšlenky na ohrožení života jiných osob
- pocity necitlivosti nebo mravenčení
- poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; velké bolesti břicha; černé nebo dehtové zbarvení stolice; stopy krve ve stolici nebo v moči; bolest ve spodní části zad nebo v boku
- bolestivé nebo obtížné močení
- závažné krvácení z nosu
- horečka či zimnice začínající po několika týdnech léčby
- problémy se zrakem či sluchem
- závažná kožní vyrážka nebo zarudnutí.

U kombinované léčby tímto léčivým přípravkem a alfa-interferonovým přípravkem byly **u dospělých** hlášeny následující nežádoucí účinky:

*Velmi často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):*

- snížení počtu červených krvinek (které může způsobovat únavu, dušnost, závrať), snížení počtu bílých krvinek neutrofilů (to Vás činí náchylnějším k různým infekcím),
- potíže se soustředěním, pocity úzkosti nebo nervozity, výkyvy nálady, pocity deprese nebo podrážděnost, pocit únavy, potíže s usínáním či spaním,
- kašel, suchost v ústech, faryngitida (bolest v hrdle),
- průjem, závrať, horečka, chřipkové příznaky, bolest hlavy, nevolnost, třesavka, virová infekce, zvracení, slabost,
- ztráta chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, bolest břicha,
- suchost kůže, vypadávání vlasů, svědění, bolest svalů, bolesti svalů, bolest v kloubech a svalech, vyrážka.

*Často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):*

- snížení počtu krevních destiček srážejících krev, které může vést ke snadné tvorbě modřin a spontánnímu krvácení, snížení počtu určitých bílých krvinek zvaných lymfocyty, které pomáhají bojovat s infekcí, snížení aktivity štítné žlázy (které u Vás může navodit pocit únavy, deprese, zvýšení Vaší citlivosti na chlad a další příznaky), nadbytek cukru nebo kyseliny močové (jako u dny) v krvi, snížená hladina vápníku v krvi, závažná anemie,
- mykotické nebo bakteriální infekce, pláč, agitace, ztráta paměti, porucha paměti, nervozita, abnormální chování, agresivní chování, hněv, pocity zmatenosti, ztráta zájmu, duševní porucha, poruchy nálady, neobvyklé sny, potřeba sebeublížení, pocity spavosti, potíže se spaním, ztráta zájmu o sex nebo neschopnost styku, závrať (pocit točení hlavy),
- rozmazané nebo abnormální vidění, podráždění nebo bolesti nebo infekce očí, suché nebo slzící oči, změny Vašeho sluchu nebo hlasu, zvonění v uších, ušní infekce, bolest ucha, opar (herpes simplex), změna chuti, ztráta chuti, krvácení z dásní nebo vředy v ústech, pocit pálení jazyka, zanícený jazyk, zanícené dásně, problémy se zuby, migréna, infekce dýchacích cest, sinusitida (zánět vedlejších nosních dutin), krvácení z nosu, suchý kašel, rychlé nebo obtížné dýchání, ucpaný nos nebo výtok z nosu, žízeň, onemocnění zubů,
- srdeční šelest (abnormální zvuk při srdeční činnosti), bolest nebo nepříjemný pocit na hrudi, pocit na omdlení, stav, kdy se člověk necítí dobře, zrudnutí, zvýšené pocení, nesnášenlivost tepla a nadměrné pocení, nízký nebo vysoký krevní tlak, palpitace (bušení srdce), rychlá srdeční frekvence,
- nadmutí, zácpa, špatné trávení, plynatost (flatul), zvýšená chuť k jídlu, podrážděný tračník, podráždění prostaty, žloutenka (žlutá kůže), řídká stolice, bolest na pravé straně kolem Vašich žeber, zvětšená játra, podrážděný žaludek, častá potřeba močit, větší množství moči než obvykle, infekce močových cest, abnormální moč,
- obtížná, nepravidelná nebo žádná menstruace, abnormálně silné a prodloužené menstruační období, bolestivá menstruace, porucha vaječníku nebo pochvy, bolest prsů, problémy s erekcí
- abnormální struktura vlasů, akné, zánět kloubů, modřiny, ekzém (zánět, zarudnutí, svědění a suchost kůže s možnými mokvajícími lézemi), kopřivka, zvýšená nebo snížená citlivost na dotyk, porucha nehtů, svalové křeče, necitlivost nebo pocit mravenčení, bolest končetin, bolest v kloubech, třes rukou, lupénka, naběhlé a oteklé ruce a kotníky, citlivost na sluneční záření, vyrážka s vyvýšenými bodovými lézemi, zarudnutí kůže nebo porucha kůže, opuchlá tvář, zduřelé žlázy (zduřelé mízní uzliny), napnuté svaly, nádor (nespecifikovaný), nestabilita při chůzi, poruchy hospodaření s vodou.

*Méně často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):*

- slyšet a vidět věci, které nejsou skutečné,
- srdeční infarkt, panický strach,
- přecitlivělá reakce na léčbu,
- zánět slinivky břišní, bolest kosti, diabetes mellitus (cukrovka),
- svalová slabost.

*Vzácně hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí):*

- záchvaty (křeče),
- zápal plic,

- revmatoidní artritida, problémy s ledvinami,
- černá nebo krvavá stolice, intenzivní bolest břicha,
- sarkoidóza (onemocnění charakterizované přetrvávající horečkou, úbytkem tělesné hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz),
- vaskulitida (zánětlivé onemocnění cév).

*Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí):*

- sebevražda,
- cévní mozková příhoda.

*Nežádoucí účinky, u kterých není známa četnost (četnost nelze z dostupných údajů určit):*

- myšlenky na ohrožení života jiných osob,
- mánie (nadměrné nebo bezdůvodné nadšení),
- perikarditida (zánět osrdečníku), perikardiální výpotek [hromadění tekutiny mezi perikardem (osrdečníkem) a samotným srdcem],
- změna barvy jazyka.

### **Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících**

U kombinované léčby tímto léčivým přípravkem a interferonem alfa-2b byly u **dětí a dospívajících** hlášeny následující nežádoucí účinky:

*Velmi často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):*

- snížení počtu červených krvinek (které může způsobovat únavu, dušnost, závrať), snížení počtu neutrofilů (které zvyšuje Vaši náchylnost k různým infekcím),
- snížení aktivity štítné žlázy (které u Vás může navodit pocit únavy, deprese, zvýšení Vaší citlivosti na chlad a další příznaky),
- pocity deprese nebo podrážděnosti, pocit žaludeční nevolnosti, stav, kdy se člověk necítí dobře, změny nálady, pocit únavy, potíže s usínáním či spaním, virová infekce, slabost,
- průjem, závrať, horečka, chřipkové příznaky, bolest hlavy, ztráta nebo zvýšení chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, snížení rychlosti růstu (hmotnosti a výšky), bolest na pravé straně žebber, faryngitida (bolest v hrdle), třesavka, bolest žaludku, zvracení,
- suchost kůže, vypadávání vlasů, podráždění, svědění, bolest svalů, bolesti svalů, bolest v kloubech a svalech, vyrážka.

*Často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):*

- snížení počtu krevních destiček srážejících krev (které může vést ke snadné tvorbě modřin a spontánnímu krvácení),
- nadbytek triglyceridů v krvi, nadbytek kyseliny močové (jako u dny) v krvi, zvýšená činnost štítné žlázy (což může způsobovat nervozitu, nesnášenlivost tepla a nadměrné pocení, úbytek tělesné hmotnosti, bušení srdce, třesy),
- agitace, hněv, agresivní chování, porucha chování, potíže se soustředěním, emoční nestabilita, mdloby, pocit úzkosti nebo nervozity, pocit chladu, pocit zmatenosti, pocit neklidu, pocit spavosti, nedostatek zájmu nebo pozornosti, změny nálady, bolest, špatná kvalita spánku, náměsíčnost, pokus o sebevraždu, potíže se spaním, neobvyklé sny, potřeba sebeublížení,
- bakteriální infekce, nachlazení, plísňové infekce, abnormální vidění, suché nebo slzící oči, ušní infekce, podráždění nebo bolesti nebo infekce očí, změna chuti, změny Vašeho hlasu, opary, kašel, zanícené dásně, krvácení z nosu, podráždění nosu, bolest úst, faryngitida (bolest v hrdle), rychlé dýchání, infekce dýchacích cest, olupující se rty a praskliny v ústních koutcích, dušnost, sinusitida (zánět vedlejších nosních dutin), kýchání, vředy v ústech, zanícený jazyk, ucpaný nos nebo výtok z nosu, bolest v hrdle, bolest zubů, zubní absces, porucha zubů, závrať (pocit točení hlavy), slabost,
- bolest na hrudi, zrudnutí, palpitace (bušení srdce), rychlá srdeční činnost,
- abnormální funkce jater,

- pálení žáhy, bolest zad, noční pocení, zácpa, porucha žaludku, jícnu nebo konečníku, inkontinence, zvýšená chuť k jídlu, zánět sliznice žaludku a střev, podrážděný žaludek, řídká stolice,
- porucha močení, infekce močových cest,
- obtížné, nepravidelné nebo chybějící menstruace, abnormálně silné a prodloužené menstruační období, porucha pochvy, zánět pochvy, bolest varlete, rozvoj mužských tělesných rysů,
- akné, modřiny, ekzém (zánět, zarudnutí, svědění a suchost kůže s možnými mokvajícími lézemi), zvýšená nebo snížená citlivost na dotek, zvýšené pocení, napětí ve svalech, zvýšení svalových pohybů, bolest končetiny, porucha nehtů, necitlivost nebo pocit mravenčení, bledá kůže, vyrážka s vyvýšenými bodovými lézemi, třesení rukou, zarudnutí kůže nebo porucha kůže, odbarvení kůže, kůže citlivá na sluneční záření, kožní defekt, otok podmíněný nadbytkem vody, zduřelé žlázy (zduřelé mízní uzliny), třes, nádor (nespecifikovaný)

*Méně často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):*

- abnormální chování, emoční porucha, strach, noční můry,
- krvácení ze spojivky, rozmazané vidění, ospalost, nesnášenlivost světla, svědění očí, bolest obličeje, zanícené dásně,
- nepříjemný pocit na hrudi, obtížné dýchání, plicní infekce, nepříjemný pocit v nose, zápal plic, sípání,
- nízký krevní tlak,
- zvětšená játra,
- bolestivá menstruace,
- svědění v oblasti konečníku (roupy nebo škrkavky), puchýřnatá vyrážka (pásový opar), snížená citlivost na dotyk, svalové záškuby, bolest kůže, bledost, olupování kůže, zarudnutí, otok.

U dospělých, dětí a dospívajících byly také hlášeny pokusy o sebepoškození.

Tento léčivý přípravek v kombinaci s alfa-interferonovým přípravkem může také způsobovat:

- aplastickou anemii, čistou aplazii červené krevní řady (stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek); což vyvolává závažnou anemii, mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie,
- přeludy, zánět horních a dolních cest dýchacích
- zánět slinivky břišní,
- těžké vyrážky, které mohou být spojeny s puchýři v ústech, dutině nosní, na očích a dalších sliznicích (erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom), toxickou epidermální nekrolýzu (zpuchýřování a odlupování povrchové vrstvy kůže).

U kombinace tohoto léčivého přípravku a přípravku s interferonem alfa byly také hlášeny následující další nežádoucí účinky:

- abnormální myšlenky, sluchové nebo zrakové přeludy, změněný stav mysli, dezorientace,
- angioedém (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížnému polykání či dýchání),
- Vogt-Koyanagi-Haradův syndrom (autoimunitní zánětlivá porucha postihující oči, kůži a membrány uší, mozku a páteřní míchy),
- zúžení průdušek a anafylaxe (těžká, celotělová alergická reakce), konstantní kašel,
- potíže s očima včetně poškození sítnice, ucpání retinální tepny, zánětu zrakového nervu, otoku očí a vatovitých ložisek (bílá depozita na sítnici),
- zvětšení břicha, pálení žáhy, potíže se střevními pohyby nebo bolestivé střevní pohyby,
- reakce akutní přecitlivělosti včetně urtikárie (kopřivky), modřiny, intenzivní bolest v končetině, bolest dolní končetiny nebo stehna, ztráta rozsahu pohybu, ztuhlost, sarkoidóza (onemocnění charakterizované přetrvávající horečkou, poklesem tělesné hmotnosti, bolestí a otoky kloubů, kožními lézemi a oteklými žlázami).

Tento léčivý přípravek v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b může také vyvolávat:

- tmavou, zkalenou nebo abnormálně zbarvenou moč,
- potíže s dýcháním, změny ve způsobu, jak bije Vaše srdce, bolest na hrudi, bolest vyzařující do levé paže, bolest čelisti
- ztrátu vědomí,
- ztrátu funkce, pokles nebo ztrátu síly obličejových svalů, ztrátu citlivosti,
- ztrátu zraku

**Jakmile se u Vás objeví jakýkoli z těchto nežádoucích účinků, Vy nebo osoba, která Vás ošetřuje, byste měli neprodleně zavolat Vašemu lékaři.**

Pokud jste **dospělý pacient infikovaný současně HCV/HIV a užíváte léčbu anti-HIV**, přidání tohoto léčivého přípravku a peginterferonu alfa může u Vás zvýšit riziko zhoršení funkce jater (kombinovanou antiretrovirovou léčbou [cART]), a zvýšit Vaše riziko laktátové acidózy, selhání jater a rozvoje krevních abnormalit (snížení počtu červených krvinek, které přenášejí kyslík, určitých bílých krvinek, které bojují proti infekci, a krevních destiček, které slouží ke srážení krve) (NRTI).

U pacientů infikovaných současně HCV/HIV, kteří užívají cART, se vyskytly při kombinaci ribavirinu a peginterferonu alfa-2b následující další nežádoucí účinky (neuvedené výše, mezi nežádoucími účinky u dospělých)

- snížená chuť k jídlu,
- bolest zad,
- snížení počtu lymfocytů CD4,
- poruchy látkové přeměny tuků,
- zánět jater,
- bolest končetin,
- orální kandidóza (moučnivka v ústech),
- abnormality různých laboratorních hodnot v krvi.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Ribavirin Teva uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete změny ve vzhledu tobolek.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Ribavirin Teva obsahuje**

Léčivou látkou je ribavirinum 200 mg.  
Pomocnými látkami jsou hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná sůl kroskarmelózy, povidon, magnesium-stearát. Obal tobolek obsahuje oxid titaničitý (E171) a želatinu. Potisk tobolek obsahuje šelak, oxid titaničitý (E171) a indigokarmín.

### **Jak Ribavirin Teva vypadá a co obsahuje toto balení**

Ribavirin Teva je bílá matná tvrdá tobolek s modrým potiskem.  
Ribavirin Teva je dostupný v různých velikostech balení obsahujících 84, 112, 140 nebo 168 tobolek k polykání.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Lékař Vám předepíše takové balení, které Vám bude nejlépe vyhovovat.

### **Držitel rozhodnutí o registraci:**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

### **Výrobce:**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Maďarsko

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemsko

Teva Pharma SLU  
C/C, n° 4  
Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S.  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Sími: +358 201805900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroj informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>

Tato příbalová informace je dostupná ve všech jazycích EU na webových stránkách Evropské lékové agentury.