

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ribavirin Teva 200 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο Ribavirin Teva περιέχει 200 mg ριμπαβιρίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Άσπρο, αδιαφανές και εντυπωμένο με μπλε μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ribavirin Teva ενδείκνυται, σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Το Ribavirin Teva ενδείκνυται, σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) για παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι) χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση και χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από έναν γιατρό πεπειραμένο στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Δοσολογία

Το Ribavirin Teva πρέπει να χρησιμοποιείται σε θεραπεία συνδυασμού, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.1.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Ribavirin Teva για επιπρόσθετες συνταγογραφικές πληροφορίες ειδικά για αυτό το προϊόν και για περαιτέρω δοσολογικές συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με το Ribavirin Teva.

Τα καψάκια Ribavirin Teva πρέπει να χορηγούνται από του στόματος κάθε ημέρα σε δύο διαιρεμένες δόσεις (πρωί και βράδυ) μαζί με τροφή.

Ενήλικες:

Η συνιστώμενη δόση και διάρκεια χορήγησης του Ribavirin Teva εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς και από το φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Ribavirin Teva.

Στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει συγκεκριμένη δοσολογική σύσταση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ακόλουθη δόση: Βάρος ασθενούς: < 75 kg = 1.000 mg και > 75 kg = 1.200 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών.

Σημείωση: για ασθενείς που ζυγίζουν < 47 kg, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, είναι διαθέσιμη η ριμπαβιρίνη πόσιμο διάλυμα και πρέπει να χρησιμοποιείται εφόσον ενδείκνυται.

Η δοσολογία της ριμπαβιρίνης για τα παιδιά και τους έφηβους ασθενείς καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενούς.

Για παράδειγμα, η δοσολογία με βάση το σωματικό βάρος που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζεται στον **Πίνακα 1**. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη, καθώς ορισμένα σχήματα συνδυασμού δεν είναι συμβατά με τις δοσολογικές οδηγίες για τη ριμπαβιρίνη που παρέχονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1 Δόση ριμπαβιρίνης βασισμένη στο σωματικό βάρος όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιατρικούς ασθενείς		
Σωματικό βάρος του ασθενούς (kg)	Ημερήσια δόση ριμπαβιρίνης	Αριθμός καψακίων των 200 mg
47-49	600 mg	3 καψάκια ^α
50-65	800 mg	4 καψάκια ^β
> 65	Ανατρέξτε στις δοσολογικές συστάσεις για ενήλικες	

α: 1 πρωί, 2 βράδυ

β: 2 πρωί, 2 βράδυ

Τροποποίηση δοσολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες

Τροποποίηση δοσολογίας για ενήλικες

Η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης εξαρτάται από την αρχική δοσολογία ριμπαβιρίνης, η οποία εξαρτάται από το φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δυνητικά σχετιζόμενη με τη ριμπαβιρίνη, η δόση της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί, εφόσον θεωρηθεί αναγκαίο, έως ότου η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει ή μειωθεί η σοβαρότητά της.

Ο **Πίνακας 2** παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες για τροποποιήσεις των δόσεων και διακοπή, με βάση τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, την κατάσταση της καρδιάς και τη συγκέντρωση έμμεσης χολερυθρίνης του ασθενούς.

Πίνακας 2 Διαχείριση Ανεπιθύμητων Ενέργειών		
Εργαστηριακές τιμές	Μειώστε τη δόση ριμπαβιρίνης* εάν:	Διακόψτε τη ριμπαβιρίνη εάν:
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς Χωρίς Καρδιακή Νόσο	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Αιμοσφαιρίνη: Ασθενείς με Ιστορικό Σταθεροποιημένης Καρδιακής Νόσου	Μείωση κατά ≥ 2 g/dl σε αιμοσφαιρίνη κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της θεραπείας (μόνιμη μείωση της δόσης)	< 12 g/dl παρά την παραμονή επί 4 εβδομάδες σε μειωμένη δόση
Χολερυθρίνη – Έμμεση	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (ενήλικες)

* Για ασθενείς που λαμβάνουν δόση των 1.000 mg (< 75 kg) ή των 1.200 mg (> 75 kg), η δόση της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να μειωθεί στα 600 mg/ημέρα (χορηγούμενα ως ένα καψάκιο 200 mg το πρωί και δύο καψάκια 200 mg το βράδυ). Εάν η μη φυσιολογική τιμή αναστραφεί, η ριμπαβιρίνη μπορεί να επαναχορηγηθεί στα 600 mg ημερησίως και να αυξηθεί περαιτέρω στα 800 mg ημερησίως, υπό τη διακριτική ευχέρεια του θεράποντα γιατρού. Ωστόσο, η επιστροφή σε υψηλότερες δόσεις δεν συνιστάται.

Για ασθενείς που λαμβάνουν δόση των 800 mg (< 65 kg), 1.000 mg (65-80 kg), 1.200 mg (81-105 kg) ή 1.400 mg (> 105 kg), η 1^η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης είναι κατά 200 mg/ημέρα (εκτός από τους ασθενείς που λαμβάνουν τα 1.400 mg, η μείωση της δόσης θα πρέπει να είναι κατά 400 mg/ημέρα). Εάν χρειάζεται, η 2^η μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης είναι κατά επιπλέον 200 mg/ημέρα. Οι ασθενείς των οποίων η δόση της ριμπαβιρίνης μειώνεται στα 600 mg ημερησίως λαμβάνουν ένα καψάκιο 200 mg το πρωί και δύο καψάκια 200 mg το βράδυ.

Σε περίπτωση σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας, δυνητικά σχετιζόμενης με φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε στην αντίστοιχη ΠΧΠ αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς ορισμένα σχήματα συνδυασμού δεν είναι συμβατά με τις κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης της δόσης και/ή διακοπής της ριμπαβιρίνης, όπως περιγράφονται στον **Πίνακα 2**.

Τροποποίηση δοσολογίας για παιδιατρικούς ασθενείς

Η μείωση της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο ακολουθεί τις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες όπως για τους ενήλικες ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο, αναφορικά με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (**Πίνακας 2**).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή νόσο (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο **Πίνακας 3** παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες για τη διακοπή, με βάση τη συγκέντρωση έμμεσης χολερυθρίνης του ασθενούς.

Πίνακας 3 Διαχείριση Ανεπιθύμητων Ενεργειών	
Εργαστηριακές τιμές	Διακόψτε τη ριμπαβιρίνη εάν:
Χολερυθρίνη – Έμμεση	> 5 mg/dl (για > 4 εβδομάδες) (παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b) ή > 4 mg/dl (για > 4 εβδομάδες) (παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b)

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική, σχετιζόμενη με την ηλικία, επίδραση στη φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης. Ωστόσο, όπως και στους νεότερους ασθενείς, πρέπει να προσδιορίζεται η νεφρική λειτουργία πριν τη χορήγηση της ριμπαβιρίνης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς (παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι)

Η ριμπαβιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b (βλ. παράγραφο 4.4). Η επιλογή της φαρμακοτεχνικής μορφής της ριμπαβιρίνης βασίζεται στα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριμπαβιρίνης, χρησιμοποιούμενης μαζί με άμεσης δράσης αντιικά σε αυτούς τους ασθενείς, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη για περαιτέρω δοσολογικές συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία λόγω μείωσης της φαινομενικής κάθαρσης κρεατινίνης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Γι' αυτό, συνιστάται να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της ριμπαβιρίνης. Σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30- 50 ml/λεπτό) θα πρέπει να χορηγούνται εναλλασσόμενες ημερήσιες δόσεις των 200 mg και 400 mg. Σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης

< 30 ml/λεπτό) και σε ασθενείς με Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου (End Stage Renal Disease, ESRD) ή σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να χορηγείται ριμπαβιρίνη 200 mg/ημέρα. Ο Πίνακας 4 παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες για τροποποίηση των δόσεων για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο προσεκτικά αναφορικά με την ανάπτυξη αναιμίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την τροποποίηση των δόσεων για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Πίνακας 4 Τροποποίηση Δοσολογίας για Νεφρική Δυσλειτουργία σε Ενήλικες Ασθενείς	
Κάθαρση Κρεατινίνης	Δόση ριμπαβιρίνης (ημερησίως)
30 έως 50 ml/λεπτό	Εναλλασσόμενες δόσεις, 200 mg και 400 mg κάθε δεύτερη ημέρα
Λιγότερο από 30 ml/λεπτό	200 mg ημερησίως
Αιμοκάθαρση (ESRD)	200 mg ημερησίως

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν εμφανίζεται καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της ριμπαβιρίνης και της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Για χρήση σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, βλ. την αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη.

Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια Ribavirin Teva θα πρέπει να χορηγούνται από του στόματος μαζί με τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. τμήμα 4.4, 4.6 και 5.3). Σε γυναίκες με δυνατότητα αναπαραγωγής, η ριμπαβιρίνη δεν πρέπει να αρχίζει να χορηγείται μέχρις ότου ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης αμέσως πριν την έναρξη της θεραπείας.
- Θηλασμός
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, περιλαμβανομένης της ασταθούς ή μη ελεγχόμενης καρδιακής νόσου, τους προηγούμενους έξι μήνες (βλ. τμήμα 4.4).
- Αιμοσφαιρινοπάθειες (π.χ. μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη για αντενδείξεις ειδικά για αυτά τα προϊόντα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ριμπαβιρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.1).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της (πεγκ)ιντερφερόνης άλφα για λεπτομέρειες σχετικά με τις συστάσεις παρακολούθησης και διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται παρακάτω, πριν την έναρξη της θεραπείας, και για άλλες προφυλάξεις σχετιζόμενες με την (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα.

Υπάρχουν αρκετές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία συνδυασμού της ριμπαβιρίνης με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα. Αυτές περιλαμβάνουν:

- Σοβαρές ψυχιατρικές επιδράσεις και επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (όπως κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας και επιθετική συμπεριφορά, κ.λπ.)
- Αναστολή της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, η οποία μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς
- Αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) σε παιδιά και εφήβους
- Σοβαρές οφθαλμικές διαταραχές
- Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Όταν αποφασίζεται να μην καθυστερηθεί η θεραπεία συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι αυτή η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης που μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς. Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται κατά περίπτωση.

Αιμόλυση

Μια μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα < 10 g/dl παρατηρήθηκε σε έως 14 % των ενηλίκων ασθενών και 7 % των παιδιών και των εφήβων που ελάμβαναν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b σε κλινικές δοκιμές. Αν και η ριμπαβιρίνη δεν έχει άμεσες καρδιαγγειακές επιδράσεις, αναιμία που σχετίζεται με τη ριμπαβιρίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, ή παρόξυνση των συμπτωμάτων της στεφανιαίας νόσου ή και τα δύο. Επομένως, η ριμπαβιρίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο (βλ. παράγραφο 4.3). Η κατάσταση της καρδιάς πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθείται κλινικά κατά την διάρκεια της θεραπείας. Αν εμφανιστεί οποιαδήποτε επιδείνωση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιαγγειακές

Ενήλικες ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή παλαιότερες ή υφιστάμενες αρρυθμικές διαταραχές πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς που έχουν προϋπάρχουσες καρδιολογικές διαταραχές, να γίνεται ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν και κατά τη διάρκεια της πορείας της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στη συμβατική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της θεραπείας. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Κίνδυνος τερατογόνου δράσης

Πριν την έναρξη της θεραπείας με ριμπαβιρίνη, ο γιατρός πρέπει να ενημερώσει περιεκτικά τόσο τους άνδρες όσο και τις γυναίκες ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο τερατογόνου δράσης της ριμπαβιρίνης, την αναγκαιότητα αποτελεσματικής και συνεχούς αντισύλληψης, την πιθανότητα οι μέθοδοι αντισύλληψης να αποτύχουν και τις πιθανές συνέπειες της κύησης, εάν αυτή συμβεί κατά τη διάρκεια ή έπειτα από θεραπεία με ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 4.6). Για την εργαστηριακή παρακολούθηση της κύησης, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο Εργαστηριακές δοκιμασίες.

Οξεία υπερευαισθησία

Αν παρουσιαστεί κάποια αντίδραση υπερευαισθησίας (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, σύσπαση των βρόγχων, αναφυλαξία), η ριμπαβιρίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει η κατάλληλη θεραπεία. Δεν χρειάζεται η διακοπή της θεραπείας για την αντιμετώπιση παροδικών εξανθημάτων.

Ηπατική λειτουργία

Οποιοσδήποτε ασθενής παρουσιάσει σημαντικές ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να παρακολουθείται στενά. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη για συστάσεις διακοπής ή τροποποίησης της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, λόγω μείωσης της φαινομενικής κάθαρσης σε αυτούς τους ασθενείς. Επομένως, συνιστάται η νεφρική λειτουργία να αξιολογείται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της ριμπαβιρίνης. Λόγω των σημαντικών αυξήσεων των συγκεντρώσεων ριμπαβιρίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, συνιστώνται προσαρμογές των δόσεων ριμπαβιρίνης σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/λεπτό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την τροποποίηση δόσεων για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Οι συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να πραγματοποιούνται οι απαραίτητες διορθωτικές ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.2).

Ενδεχόμενη σε επιδείνωση ανοσοκαταστολή

Πανκυτταροπενία και καταστολή του μυελού των οστών έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία να συμβαίνουν μέσα σε 3 έως 7 εβδομάδες από τη χορήγηση πεγκιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη. Αυτή η μυελοτοξικότητα ήταν αναστρέψιμη μέσα σε 4 έως 6 εβδομάδες από την απόσυρση της αντιικής θεραπείας για λοίμωξη HCV και ταυτόχρονης χορήγησης αζαθειοπρίνης και δεν επαναλήφθηκε με την επαναπρόσληψη κάθε αγωγής ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.5).

Συν-λοίμωξη HCV/HIV

Μιτοχονδριακή τοξικότητα και γαλακτική οξέωση: Συνιστάται προσοχή σε HIV οροθετικούς ασθενείς με συν- λοίμωξη HCV που λαμβάνουν θεραπεία με νουκλεοσιδικούς αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) (ιδιαίτερα ddI και d4T) παράλληλα με σχετική θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Στους HIV οροθετικούς ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα θεραπείας με NRTI θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι δείκτες μιτοχονδριακής τοξικότητας και γαλακτικής οξέωσης όταν χορηγείται ριμπαβιρίνη. Για επιπρόσθετες λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 4.5.

Άρση της ηπατικής αντιρρόπησης σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV με προχωρημένη κίρρωση:

Ασθενείς με συν-λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν αντι-ρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (cART) μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου. Άλλοι παράγοντες κατά την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με συν-λοίμωξη που μπορούν να συσχετισθούν με έναν υψηλότερο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης περιλαμβάνουν θεραπεία με διδανασίνη και αυξημένες συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη που λαμβάνουν θεραπεία και κατά του ρετροϊού (ARV) και κατά της ηπατίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, αξιολογώντας τη βαθμολογία τους κατά Child-Pugh κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη για συστάσεις διακοπής ή τροποποίησης της δόσης. Σε ασθενείς που οδηγούνται σε άρση της ηπατικής αντιρρόπησης θα πρέπει να τερματίζεται αμέσως η θεραπεία τους κατά της ηπατίτιδας και να επαναξιολογείται η ARV θεραπεία.

Αιματολογικές διαταραχές σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV:

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνουν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη και cART μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν αιματολογικές διαταραχές (όπως ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία) συγκριτικά με τους ασθενείς με μεμονωμένη HCV λοίμωξη. Παρ' όλο που η πλειοψηφία αυτών μπορούσε να διαχειρισθεί με μείωση της δόσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2 και παρακάτω «Εργαστηριακές δοκιμασίες» και παράγραφο 4.8).

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας, συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση ριμπαβιρίνης με ζιδοβουδίνη δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με χαμηλούς αριθμούς CD4:

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV, είναι διαθέσιμα περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (N = 25) σε άτομα με αριθμούς CD4 μικρότερους από 200 κύτταρα/μl. Απαιτείται επομένως προσοχή στη θεραπεία των ασθενών με χαμηλούς αριθμούς CD4.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων κατά του ρετροϊού που πρόκειται να ληφθούν ταυτόχρονα με τη θεραπεία για HCV για ενημέρωση και διαχείριση των συγκεκριμένων τοξικοτήτων για κάθε προϊόν και για το ενδεχόμενο αλληλεπικαλυπτόμενων τοξικοτήτων με ριμπαβιρίνη.

Εργαστηριακές δοκιμασίες

Νουκλεοσιδικά ανάλογα

Η χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα νουκλεοσιδία, έχει οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση. Φαρμακολογικά *in vitro* η ριμπαβιρίνη αυξάνει τα επίπεδα των φωσφορυλιωμένων μεταβολιτών των νουκλεοσιδίων πουρίνης. Η δράση αυτή μπορεί να επαυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τα νουκλεοσιδικά ανάλογα πουρίνης (π.χ. διδανοσίνη ή αμπακαβίρη). Ταυτόχρονη χορήγηση ριμπαβιρίνης και διδανοσίνης δεν συνιστάται. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μιτοχονδρικής τοξικότητας, ιδιαίτερας γαλακτικής οξέωσης και παγκρεατίτιδας, από τις οποίες μερικές ήταν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Η παρόξυνση της αναιμίας που οφείλεται στη ριμπαβιρίνη έχει αναφερθεί όταν η ζιδοβουδίνη είναι μέρος του σχήματος που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV παρ' όλο που ο ακριβής μηχανισμός μένει να αποσαφηνισθεί. Η ταυτόχρονη χρήση ριμπαβιρίνης με ζιδοβουδίνη δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντικατάστασης της ζιδοβουδίνης σε ένα σχήμα αντι-ρετροϊκής θεραπείας (ART) συνδυασμού εάν αυτό έχει ήδη εφαρμοσθεί. Αυτό θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αναιμίας προκληθείσας από ζιδοβουδίνη.

Οποιαδήποτε δυνατότητα για αλληλεπιδράσεις μπορεί να επιμένει για έως δύο μήνες (πέντε χρόνοι ημιζωής της ριμπαβιρίνης) μετά από διακοπή της θεραπείας με ριμπαβιρίνη λόγω του μακρού χρόνου ημιζωής (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η ριμπαβιρίνη αλληλεπιδρά με τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης ή με τους αναστολείς πρωτεάσης.

Έχουν αναφερθεί αντικρουόμενα ευρήματα στη βιβλιογραφία για την ταυτόχρονη χορήγηση ανάμεσα σε αβακαβίρη και ριμπαβιρίνη. Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV/HCV που λαμβάνουν ART που περιέχει αβακαβίρη μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο χαμηλότερου ποσοστού ανταπόκρισης στη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη. Θα πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα και τα δύο φάρμακα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Θήλεις ασθενείς

Η ριμπαβιρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από θήλεις που είναι έγκυοι (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.3). Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.3). Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη δεν πρέπει να αρχίζει μέχρις ότου έχει ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης αμέσως πριν από την έναρξη της θεραπείας. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τέσσερις μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Πρέπει να γίνονται μηνιαίες δοκιμασίες κύησης ρουτίνας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν εμφανιστεί εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σε διάστημα τεσσάρων μηνών από τη διακοπή της θεραπείας οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για το σημαντικό κίνδυνο τερατογόνου δράσης από τη ριμπαβιρίνη στο έμβryo (βλ. παράγραφο 4.4).

Άρρενες ασθενείς και θήλεις σύντροφοί τους

Θα πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για αποφυγή εγκυμοσύνης σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν ριμπαβιρίνη (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.3). Η ριμπαβιρίνη συσσωρεύεται ενδοκυτταρικά και απομακρύνεται από το σώμα πολύ αργά. Είναι άγνωστο αν η ριμπαβιρίνη που περιέχεται στο σπέρμα θα ασκήσει τα δυνητικά τερατογόνα ή γονοτοξικά αποτελέσματα στο ανθρώπινο έμβryo. Μολονότι δεδομένα από περίπου 300 προοπτικά ακολουθηθείσες εγκυμοσύνες με έκθεση του πατέρα στη ριμπαβιρίνη δεν έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο δυσπλασίας συγκρινόμενο με το γενικό πληθυσμό, ούτε ένα συγκεκριμένο τύπο δυσπλασίας, είτε οι άρρενες ασθενείς είτε οι θήλεις σύντροφοί τους που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται ώστε να κάνουν χρήση μιας αποτελεσματικής αντισυλληπτικής μεθόδου κατά τη διάρκεια θεραπείας με ριμπαβιρίνη και για επτά μήνες μετά τη θεραπεία. Μηνιαίες δοκιμασίες κύησης

ρουτίνας πρέπει να πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Άρρηνες των οποίων οι σύντροφοι είναι έγκυοι θα πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν προφυλακτικό για να ελαχιστοποιήσουν την απελευθέρωση ριμπαβιρίνης στη σύντροφο.

Εγκυμοσύνη

Η χρήση της ριμπαβιρίνης αντεδεικνύεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η ριμπαβιρίνη έχει δειχθεί σε προκλινικές μελέτες ότι είναι τερατογόνος και γονοτοξική (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η ριμπαβιρίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της ενδεχόμενης εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν την έναρξη της θεραπείας.

Γονιμότητα

Προκλινικά δεδομένα:

- Γονιμότητα: Σε μελέτες με πειραματόζωα, η ριμπαβιρίνη προκάλεσε αναστρέψιμες επιδράσεις στη σπερματογένεση (βλ. παράγραφο 5.3).
- Τερατογόνος δράση: Σημαντική δυνατότητα τερατογόνου και/ή εμβρυοκτόνου δράσης έχει δειχθεί για τη ριμπαβιρίνη σε όλα τα είδη πειραματόζωων όπου έχουν γίνει επαρκείς μελέτες, η οποία εμφανίστηκε σε δόσεις τόσο χαμηλές όσο και το ένα εικοστό της συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3).
- Γονοτοξικότητα: Η ριμπαβιρίνη προκαλεί γονοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ριμπαβιρίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, παρ' όλα αυτά, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται συνδυαστικά μπορεί να έχουν κάποια επίδραση. Γι' αυτό οι ασθενείς που αναπτύσσουν αίσθημα κόπωσης, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το κυριότερο θέμα ασφάλειας της ριμπαβιρίνης είναι η αιμολυτική αναιμία, που εμφανίζεται εντός των πρώτων εβδομάδων θεραπείας. Η αιμολυτική αναιμία που σχετίζεται με τη θεραπεία με ριμπαβιρίνη μπορεί να προκαλέσει χειροτέρευση της καρδιακής λειτουργίας και/ή επιδείνωση προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου. Σε μερικούς ασθενείς παρατηρήθηκε επίσης αύξηση στο ουρικό οξύ και στις τιμές έμμεσης χολερυθρίνης, σχετιζόμενη με αιμόλυση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται σε αυτήν την παράγραφο προέρχονται κυρίως από κλινικές δοκιμές και/ή ως ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από αυθόρμητες αναφορές όταν η ριμπαβιρίνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη για επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με αυτά τα προϊόντα.

Ενήλικες:

Διπλή θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b

Η ασφάλεια της ριμπαβιρίνης αξιολογείται με βάση τα στοιχεία από τέσσερις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στην ιντερφερόνη (ασθενείς που δεν έχουν λάβει ιντερφερόνη κατά το παρελθόν): δύο δοκιμές μελέτησαν τη ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b, δύο δοκιμές μελέτησαν τη ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με την πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ιντερφερόνης άλφα-2b και ριμπαβιρίνης μετά από υποτροπή από προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη ή που λαμβάνουν θεραπεία για μικρότερο χρονικό

διάστημα, είναι πιθανόν να έχουν βελτιωμένο προφίλ ασφαλείας από αυτό που περιγράφεται ακολούθως.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών για ενήλικες σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στον **Πίνακα 5** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία στο παρελθόν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 1 έτος και στη χρήση μετά την κυκλοφορία. Ένας συγκεκριμένος αριθμός ανεπιθύμητων αντιδράσεων, που αποδίδονται γενικώς στη θεραπεία με ιντερφερόνη αλλά που έχουν αναφερθεί στο πλαίσιο της θεραπείας της ηπατίτιδας C (σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη) εμφανίζονται επίσης πληροφοριακά στον **Πίνακα 5**. Επίσης, ανατρέξτε στις ΠΧΠ της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και ιντερφερόνης άλφα-2b για ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να αποδίδονται στη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή μετά τη χρήση στην αγορά της ριμπαβιρίνης με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b	
Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα
Συχνές:	Βακτηριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας), μυκητιασική λοίμωξη, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, έρπης απλός, παραρρινοκολπίτιδα, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, ουρολοίμωξη
Όχι συχνές:	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
Σπάνιες:	Πνευμονία*
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Συχνές:	Νεόπλασμα μη καθορισμένο
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία
Συχνές:	Αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία
Πολύ σπάνιες:	Απλαστική αναιμία*
Μη γνωστές:	Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές:	Υπερευαισθησία σε φάρμακο
Σπάνιες:	Σαρκοείδωση*, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα)
Μη γνωστές:	Σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, αντιδράσεις οξείας υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασση, αναφυλαξία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, υπασβεστιαμία, αφυδάτωση, αυξημένη όρεξη
Όχι συχνές:	Σακχαρώδης διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαιμία*
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές:	Κατάθλιψη, άγχος, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία,

Συχνές:	Ιδεασμός αυτοκτονίας, ψύχωση, επιθετική συμπεριφορά, σύγχυση, διέγερση, οργή, μεταβαλλόμενη διάθεση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, νευρική κατάσταση, διαταραχή ύπνου, μειωμένη γενετήσια ορμή, απάθεια, μη φυσιολογικά όνειρα, κλάμα
Όχι συχνές:	Απόπειρες αυτοκτονίας, προσβολή πανικού, ψευδαίσθηση
Σπάνιες:	Διπολική διαταραχή*
Πολύ σπάνιες:	Αυτοκτονία*
Μη γνωστές:	Ιδεασμός ανθρωποκτονίας*, μανία*, μεταβολή της νοητικής κατάστασης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη, ξηροστομία, συγκέντρωση επηρεασμένη
Συχνές:	Αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, συγκοπή, ημικρανία, αταξία, παραισθησία, δυσφωνία, απώλεια γεύσης, υπαισθησία, υπεραισθησία, υπέρταση, υπνηλία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, δυσγευσία
Όχι συχνές:	Νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια
Σπάνιες:	Επιληπτική κρίση (σπασμός)*
Πολύ σπάνιες:	Αγγειακή εγκεφαλική αιμορραγία*, αγγειακή εγκεφαλική ισχαιμία*, εγκεφαλοπάθεια*, πολυνευροπάθεια*
Μη γνωστές:	Παράλυση προσωπικού νεύρου μονονευροπάθειες
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Οπτική διαταραχή, θαμπή όραση, επιπεφυκίτιδα, οφθαλμικός ερεθισμός, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένου, ξηροφθαλμία
Σπάνιες:	Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες*, αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος της ωχράς κηλίδας)*, απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας*, απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας*, οπτική νευρίτιδα*, οίδημα της οπτικής θηλής*, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή του οπτικού πεδίου*, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς*
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Ίλιγγος, έκπτωση/απώλεια της ακουστικής οξύτητας, εμβοές, ωταλγία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Όχι συχνές:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Σπάνιες:	Καρδιομυοπάθεια*, αρρυθμία*
Πολύ σπάνιες:	Καρδιακή ισχαιμία*
Μη γνωστές:	Περικαρδιακή συλλογή*, περικαρδίτιδα*
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Υπόταση, υπέρταση, έξαψη
Σπάνιες:	Αγγειίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Περιφερική ισχαιμία*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές:	Δύσπνοια, βήχας
Συχνές:	Επίσταξη, διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, αυξημένη έκκριση του ανώτερου αεραγωγού, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, μη παραγωγικός βήχας
Πολύ σπάνιες:	Πνευμονικές διηθήσεις*, πνευμονίτιδα*, διάμεση πνευμονίτιδα*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος

Συχνές:	Ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, κολίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση*, γλωσσίτιδα, χειλίτιδα, διάταση της κοιλίας, ουλορραγία, ουλίτιδα, χαλαρά κόπρανα, διαταραχή οδόντος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	Παγκρεατίτιδα, άλγος του στόματος
Σπάνιες:	Ισχαιμική κολίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Ελκώδης κολίτιδα*
Μη γνωστές:	Περιοδοντική διαταραχή, οδοντική διαταραχή, μελάγχρωση γλώσσας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Ηπατομεγαλία, ίκτερος, υπερχολερυθριναιμία*
Πολύ σπάνιες:	Ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων)*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός, ξηροδερμία, εξάνθημα
Συχνές:	Ψωρίαση, επιδεινωθείσα ψωρίαση, έκζεμα, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ερυθματοειδές εξάνθημα, νυκτερινοί ιδρώτες, υπεριδρωσία, δερματίτιδα, ακμή, δοθίνας*, ερύθημα, κνίδωση, διαταραχή δέρματος, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη, ανώμαλη υφή τριχώματος, διαταραχή όνυχα*
Σπάνιες:	Δερματική σαρκοείδωση
Πολύ σπάνιες:	Σύνδρομο Stevens Johnson *, τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, πολύμορφο ερύθημα*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Αρθρίτιδα, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στα άκρα
Όχι συχνές:	Οστικός πόνος, μυϊκή αδυναμία
Σπάνιες:	Ραβδομύολυση*, μυοσίτιδα*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχοουρία, πολουρία, μη φυσιολογική ούρηση
Σπάνιες:	Νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια*
Πολύ σπάνιες:	Νεφρωτικό σύνδρομο*
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές:	Θήλυ: αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχές εμμήνου κύκλου, δυσμηνόρροια, μαστοδυνία, διαταραχή ωοθήκης, κολπική διαταραχή. Άρρεν: ανικανότητα, προστατίτιδα, στυτική δυσλειτουργία Σεξουαλική δυσλειτουργία (μη καθορισμένη)*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Κόπωση, ρίγη, πυρεξία, γριπώδης συνδρομή, εξασθένιση, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, περιφερικό οίδημα, αίσθημα κακουχίας, μη φυσιολογικό αίσθημα, δίψα
Όχι συχνές:	Οίδημα προσώπου
Έρευνες	
Πολύ συχνές:	Απώλεια βάρους
Συχνές:	Καρδιακό φύσημα

* Αφού η ριμπαβιρίνη συνταγογραφόταν πάντα με ένα προϊόν άλφα ιντερφερόνης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν αντικατοπτρίζουν την εμπειρία μετά την κυκλοφορία δεν μας επιτρέπεται ακριβής ποσοτικοποίηση της συχνότητας, η συχνότητα που αναφέρεται παραπάνω είναι από κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε 30 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και σε 37 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκε μείωση στις συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης κατά > 4 g/dl. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης έπεσαν κάτω των 10 g/dl σε ποσοστό που έφτανε το 14 % των ενήλικων ασθενών και το 7 % των παιδιών και εφήβων που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό είτε με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b είτε με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι περισσότερες περιπτώσεις αναιμίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας ήταν ήπιες (βαθμού 1 ή 2 κατά Π.Ο.Υ.). Υπήρξαν μερικές περιπτώσεις σοβαρότερης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (βαθμού 3:39 κατά Π.Ο.Υ. από 186 [21 %] και βαθμού 4 κατά Π.Ο.Υ. στους 13 από 186 [7 %]). Λευκοπενία βαθμού 3 κατά την Π.Ο.Υ αναφέρθηκε επίσης στο 7 % αυτής της ομάδας θεραπείας.

Μια αύξηση στις τιμές του ουρικού οξέος και έμμεσης χολερυθρίνης συνδεόμενες με αιμόλυση, παρατηρήθηκε σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b σε κλινικές μελέτες, αλλά τέσσερις εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας οι τιμές επέστρεψαν στα επίπεδα που καταγράφηκαν κατά την έναρξη θεραπείας. Ανάμεσα στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος, πολύ λίγοι από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού ανέπτυξαν ουρική αρθρίτιδα κλινικής μορφής και κανένας απ' αυτούς δε χρειάστηκε τροποποίηση της θεραπείας ή διακοπή από τις κλινικές μελέτες.

Ασθενείς με συν- λοίμωξη HCV/HIV

Για τους ασθενείς με συν- λοίμωξη HCV/HIV που έλαβαν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (οι οποίες δεν αναφέρθηκαν σε ασθενείς με μεμονωμένη λοίμωξη) οι οποίες αναφέρθηκαν στις μελέτες με μία συχνότητα $> 5\%$ ήταν: καντιντίαση του στόματος (14 %), λιποδυστροφία επίκτητη (13 %), CD4 λεμφοκύτταρα μειωμένα (8 %), όρεξη μειωμένη (8 %), γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη (9 %), οσφυαλγία (5 %), αμυλάση αίματος αυξημένη (6 %), γαλακτικό οξύ αίματος αυξημένο (5 %), κυτταρολυτική ηπατίτιδα (6 %), λιπάση αυξημένη (6%) και πόνος σε άκρο (6 %).

Μιτοχονδριακή τοξικότητα

Μιτοχονδριακή τοξικότητα και γαλακτική οξέωση έχουν αναφερθεί σε HIV-θετικούς ασθενείς που έλαβαν σχήμα θεραπείας με NRTI και συσχετιζόμενη ριμπαβιρίνη για συν-λοίμωξη με HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

Εργαστηριακές τιμές για ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Παρ' όλο που αιματολογικές τοξικότητες ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας εμφανίστηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV, η πλειοψηφία μπορούσε να διαχειρισθεί με τροποποίηση της δόσης και σπανίως απαιτήθηκε πρόωρος τερματισμός της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Αιματολογικές ανωμαλίες αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Στη Μελέτη 1 (βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων κάτω από 500 κύτταρα/mm³ στο 4 % (8/194) των ασθενών και μείωση στα αιμοπετάλια κάτω από 50.000/mm³ παρατηρήθηκε στο 4 % (8/194) των ασθενών που έλαβαν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b. Αναιμία (αιμοσφαιρίνη $< 9,4$ g/dl) αναφέρθηκε στο 12 % (23/194) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

Μείωση των CD4 λεμφοκυττάρων:

Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b συσχετίστηκε με μειώσεις στον απόλυτο αριθμό των CD4+ κυττάρων μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες χωρίς μείωση στο ποσοστό των CD4+ κυττάρων. Η μείωση στον αριθμό των CD4+ κυττάρων ήταν αναστρέψιμη μετά από μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Η χρήση της ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b είχε μη αισθητή αρνητική επίπτωση στον έλεγχο ιαιμίας του HIV κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της περιόδου παρακολούθησης. Περιορισμένα στοιχεία για την ασφάλεια

(N= 25) είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με αριθμό CD4+ κυττάρων < 200/μl (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων κατά του ρετροϊού που πρόκειται να ληφθούν ταυτόχρονα με τη θεραπεία για HCV για ενημέρωση και διαχείριση των συγκεκριμένων τοξικοτήτων για κάθε προϊόν και για το ενδεχόμενο αλληλεπικαλυπτόμενων τοξικοτήτων με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

Σε μία κλινική δοκιμή με 107 παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 3 έως 17 ετών) που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη, απαιτήθηκαν τροποποιήσεις της δόσης στο 25 % των ασθενών, πιο συχνά λόγω αναιμίας, ουδετεροπενίας και απώλειας βάρους. Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, αν και υπάρχει ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης, που οδήγησε σε μειωμένο ύψος σε μερικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4). Η απώλεια βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν πολύ συχνές κατά τη διάρκεια της θεραπείας (στο τέλος της θεραπείας, η μέση μείωση από την έναρξη της θεραπείας στο εκατοστημόριο βάρος και ύψος ήταν 15 ποσοστημοριακές μονάδες και 8 ποσοστημοριακές μονάδες, αντιστοίχως) και η ταχύτητα της ανάπτυξης ανεστάλη (< 3^η ποσοστημοριακή μονάδα στο 70 % των ασθενών).

Στο τέλος των 24 εβδομάδων παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, η μέση μείωση από την έναρξη θεραπείας στα εκατοστημόρια βάρη και ύψη ήταν ακόμα 3 ποσοστημοριακές μονάδες και 7 ποσοστημοριακές μονάδες, αντιστοίχως και το 20 % των παιδιών εξακολούθησε να έχει αναστολή της ανάπτυξης (ταχύτητα ανάπτυξης < 3^η ποσοστημοριακή μονάδα). Ενενήντα τέσσερα από τα 107 παιδιά εντάχθηκαν στην 5-ετή δοκιμή μακροχρόνιας παρακολούθησης. Οι επιδράσεις στην ανάπτυξη ήταν μικρότερες σε εκείνα τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες από ότι σε εκείνα που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες. Από την προθεραπεία έως το τέλος της μακροχρόνιας παρακολούθησης, μεταξύ παιδιών που έλαβαν θεραπεία επί 24 ή 48 εβδομάδες, τα εκατοστημόρια «ύψη για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,3 και 9,0 ποσοστημοριακές μονάδες, αντίστοιχα. Είκοσι τέσσερα τοις εκατό των παιδιών (11/46) που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες και 40 % των παιδιών (19/48) που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες είχαν > 15 ποσοστημοριακές μονάδες μείωση στο «ύψος για την ηλικία» από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης συγκριτικά με τις ποσοστημοριακές μονάδες κατά την έναρξη της θεραπείας. Έντεκα τοις εκατό των παιδιών (5/46) που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες και 13 % των παιδιών (6/48) που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες παρατηρήθηκε ότι είχαν μείωση > 30 ποσοστημοριακές μονάδες στο «ύψος για την ηλικία» από τις τιμές κατά την έναρξη της θεραπείας έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης. Σχετικά με το βάρος, από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης, τα εκατοστημόρια «βάρη για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,3 και 5,5 ποσοστημοριακές μονάδες μεταξύ των παιδιών που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες, αντίστοιχα. Σχετικά με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης, οι εκατοστημόριοι «ΔΜΣ για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,8 και 7,5 ποσοστημοριακές μονάδες μεταξύ των παιδιών που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες, αντίστοιχα.

Η μείωση στο μέσο εκατοστιαίο ύψος τον χρόνο 1 της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Η πτώση των Z βαθμολογιών του ύψους, του βάρους και του ΔΜΣ που παρατηρήθηκε κατά τη φάση θεραπείας, σε σύγκριση με έναν ομαλοποιημένο πληθυσμό, δεν αποκαταστάθηκε πλήρως στο τέλος της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης για τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη φάση θεραπείας αυτής της μελέτης, οι πιο επικρατούσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλα τα άτομα ήταν πυρεξία (80 %), κεφαλαλγία (62 %), ουδετεροπενία (33 %), κόπωση (30 %), ανορεξία (29 %) και ερύθημα της θέσης ένεσης (29 %). Μόνο 1 άτομο σταμάτησε τη θεραπεία ως αποτέλεσμα μίας ανεπιθύμητης ενέργειας (θρομβοπενία). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν στη μελέτη ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 7 % (8/107) όλων των ατόμων και περιελάμβαναν άλγος της θέσης ένεσης (1 %),

άλγος σε άκρο (1 %), κεφαλαλγία (1 %), ουδετεροπενία (1 %) και πυρεξία (4 %). Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από τη θεραπεία που εμφανίσθηκαν σε αυτόν πληθυσμό των ασθενών ήταν νευρική (8 %), επιθετικότητα (3 %), οργή (2 %), κατάθλιψη/καταθλιπτική διάθεση (4 %) και υποθυρεοειδισμός (3 %) και 5 άτομα έλαβαν θεραπεία λεβοθυροξίνης για υποθυρεοειδισμό/αυξημένη TSH.

Σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών στον περιορισμένο πληθυσμό των παιδιών και των εφήβων που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς μείωση του εκατοστημόριου ύψους (μέση μείωση της ταχύτητας ανάπτυξης κατά 9 ποσοστημοριακές μονάδες) και του εκατοστημόριου βάρους (μέση μείωση κατά 13 ποσοστημοριακές μονάδες) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής. Εντός των 5 ετών της περιόδου παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, τα παιδιά είχαν μέσο ύψος στην 44^η ποσοστημοριακή μονάδα, η οποία ήταν κάτω από το διάμεσο του ομαλοποιημένου πληθυσμού και μικρότερο από το μέσο ύψος τους κατά την έναρξη της θεραπείας (48^η ποσοστημοριακή μονάδα). Είκοσι (21 %) από τα 97 παιδιά είχαν > 15 ποσοστημοριακές μονάδες μείωση του εκατοστημίου ύψους, εκ των οποίων 10 από τα 20 παιδιά είχαν > 30 ποσοστημοριακές μονάδες μείωση του εκατοστημίου ύψους τους από την αρχή της θεραπείας μέχρι το τέλος της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης (μέχρι 5 χρόνια). Το τελικό ύψος ενηλικίωσης ήταν διαθέσιμο για 14 από εκείνα τα παιδιά και φάνηκε ότι 12 συνέχισαν να έχουν έλλειμμα ύψους > 15 ποσοστημοριακές μονάδες, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης που οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενηλικίωσης σε μερικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση του μέσου εκατοστημίου ύψους από την έναρξη θεραπείας μέχρι το τέλος της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας (βλ. τμήμα 4.4).

Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. τμήμα 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρεξία ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίσθηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό σε μορφή πίνακα

Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στον **Πίνακα 6** βασίζονται στην εμπειρία από τις δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους με τη χρήση ριμπαβιρίνης με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 6 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά, συχνά και όχι συχνά κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε παιδιά και εφήβους με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b	
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα
Συχνές:	Μυκητίαση, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο, μέση ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, οδοντικό απόστημα, γρίπη, έρπης στόματος, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα,

	γαστρεντερίτιδα
Όχι συχνές:	Πνευμονία, ασκαριδίαση, οξυουρίαση, έρπης ζωστήρας, κυτταρίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Συχνές:	Νεόπλασμα μη καθορισμένο
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία
Συχνές:	Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Υποθυρεοειδισμός
Συχνές:	Υπερθυρεοειδισμός, ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία, αυξημένη όρεξη, μειωμένη όρεξη
Συχνές:	Υπερτριγλυκεριδαίμια, υπερουριχαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, συναισθηματική αστάθεια
Συχνές:	Ιδεασμός αυτοκτονίας, επιθετικότητα, σύγχυση, επηρεασμός της υπευθυνότητας, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, μεταβληθείσα διάθεση, ανησυχία, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Όχι συχνές:	Μη φυσιολογική συμπεριφορά, καταθλιπτική διάθεση, συναισθηματική διαταραχή, φόβος, εφιάλτης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη
Συχνές:	Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραισθησία, συγκέντρωση επηρεασμένη, υπνηλία, διαταραχή στην προσοχή, φτωχή ποιότητα ύπνου
Όχι συχνές:	Νευραλγία, λήθαργος, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Όχι συχνές:	Αιμορραγία του επιπεφυκότα, κνησμός του οφθαλμού, κερατοειδίτιδα, όραση θαμπή, φωτοφοβία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Ωχρότητα, έξαψη
Όχι συχνές:	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμός, φαρυγγολαρυγγικό άλγος
Όχι συχνές:	Συριγμός, ρινική δυσφορία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, έμετος, διάρροια, ναυτία
Συχνές:	Εξέλκωση του στόματος, στοματίτιδα ελκώδης, στοματίτιδα, αφθώδης στοματίτιδα, δυσπεψία, παρουσία σχισμών και ξηρής απολέπισης των χειλέων και των γωνιών του στόματος, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, διαταραχή του γαστρεντερικού, δυσκοιλότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος, δυσφορία του στομάχου, άλγος του στόματος

Όχι συχνές:	Ουλίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Όχι συχνές:	Ηπατομεγαλία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα
Συχνές:	Κνησμός, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, υπεριδρωσία, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας
Όχι συχνές:	Διαταραχή μελάγχρωσης, δερματίτιδα ατοπική, δερματική αποφολίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυϊκή σύσπαση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων, πρωτεϊνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές:	Θήλυ: αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχές εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή, Άρρεν: άλγος όρχεων
Όχι συχνές:	Θήλυ: δυσμηνόρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Κόπωση, ρίγη, πυρεξία, γριπώδης συνδρομή, εξασθένιση,, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, οίδημα, άλγος, αίσθηση ψυχρού
Όχι συχνές:	Θωρακική δυσφορία, άλγος προσώπου
Έρευνες	
Πολύ συχνές:	Ρυθμός ανάπτυξης μειωμένος (ύψος και/ή βάρος μειωμένο για την ηλικία)
Συχνές:	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη, θυρεοσφαιρίνη αυξημένη
Όχι συχνές:	Αντι-θυρεοειδικό αντίσωμα θετικό
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές:	Ρήξη δέρματος
Όχι συχνές:	Μώλωπας

Οι περισσότερες αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές στην κλινική δοκιμή με ριμπαβιρίνη /πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ήταν ήπες ή μέτριες. Μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη, τα λευκοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα και αύξηση στη χολερυθρίνη μπορεί να απαιτούν μείωση της δόσης ή μόνιμο τερματισμό της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Ενώ παρατηρήθηκαν αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b στην κλινική δοκιμή, οι τιμές επέστρεψαν στα επίπεδα κατά την έναρξη θεραπείας μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες με ριμπαβιρίνη χρησιμοποιούμενη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b, η μέγιστη υπερδοσολογία που αναφέρθηκε ήταν συνολική δόση 10 g ριμπαβιρίνης (50 x 200 mg καψάκια) και 39 MIU ιντερφερόνης άλφα-2b (13 υποδόριες ενέσεις των 3 MIU η κάθε μια) που λήφθηκαν σε μια μέρα από ένα ασθενή σε μια απόπειρα αυτοκτονίας. Ο ασθενής παρακολούθηθηκε επί δυο μέρες σε ένα θάλαμο επειγόντων περιστατικών, όπου κατά τον χρόνο αυτό δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια από την υπερδοσολογία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χρήση, αντιικά για τη θεραπεία HCV λοιμώξεων, κωδικός ATC: J05AP01.

Μηχανισμός δράσης

Η ριμπαβιρίνη είναι ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο το οποίο έχει δείξει *in vitro* δραστικότητα έναντι μερικών RNA και DNA ιών. Ο μηχανισμός με τον οποίο η ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ασκεί τις δράσεις της έναντι του HCV, είναι άγνωστος. Τα από το στόμα χορηγούμενα ιδιοσκευάσματα μονοθεραπείας με ριμπαβιρίνη έχουν μελετηθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες ως θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών έδειξαν ότι η μονοθεραπεία ριμπαβιρίνης δεν είχε καμιά επίδραση στην εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας (HCV-RNA) ή στην βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος μετά από 6 έως 12 μήνες θεραπείας και 6 μήνες παρακολούθησης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με Άμεσης Δράσης Αντιικό Παράγοντα (DAA):

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ του αντίστοιχου DAA για την πλήρη περιγραφή των κλινικών δεδομένων με τέτοιο συνδυασμό.

Μόνο η περιγραφή της χρήσης της ριμπαβιρίνης, κατά την αρχική ανάπτυξη, με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα-2b, είναι λεπτομερής στην παρούσα ΠΧΠ:

Διπλή θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b:

Η χρήση της ριμπαβιρίνης σε συνδυασμένη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα 2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b αξιολογήθηκε σε έναν αριθμό κλινικών δοκιμών. Κατάλληλοι για αυτές τις δοκιμές ήταν ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για HCV-RNA (> 30 ΔΜ/ml), βιοψία ήπατος συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς άλλη αιτία χρόνιας ηπατίτιδας και μη φυσιολογική ALT ορού.

Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Τρεις δοκιμές εξέτασαν τη χρήση της ιντερφερόνης σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, δύο το συνδυασμό ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b (C95-132 και I95-143) και μία με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (C/198-580). Σε όλες τις περιπτώσεις η θεραπεία ήταν για ένα έτος και παρακολούθηση για άλλους έξι μήνες. Η παρατεταμένη ανταπόκριση μετά το πέρας της παρακολούθησης αυξήθηκε σημαντικά με την προσθήκη ριμπαβιρίνης στην ιντερφερόνη άλφα-2b (41 % έναντι 16 %, $p < 0,001$).

Στις κλινικές δοκιμές C95-132 και I95-143, η θεραπεία συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b αποδείχθηκε σε σημαντικό βαθμό αποτελεσματικότερη από τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b (διπλασιασμός της παρατεταμένης ανταπόκρισης). Η θεραπεία συνδυασμού μείωσε επίσης τα ποσοστά υποτροπής. Αυτό ίσχυε για όλους τους HCV γονότυπους, ιδιαίτερα για το Γονότυπο 1, όπου τα ποσοστά υποτροπής μειώθηκαν κατά 30 % σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Στην κλινική δοκιμή C/I98-580, 1.530 ασθενείς, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για ένα έτος με ένα από τα ακόλουθα σχήματα συνδυασμού:

- Ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα) (n=511).
- Ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα) + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα επί ένα μήνα και κατόπιν 0,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα επί 11 μήνες) (n=514).
- Ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα) + ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU ΔΜ τρεις φορές την εβδομάδα) (n=505).

Σε αυτή τη δοκιμή, ο συνδυασμός ριμπαβιρίνης και πεγκιντερφερόνης άλφα-2b (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα) ήταν σε σημαντικό βαθμό αποτελεσματικότερος από το συνδυασμό ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είχαν μολυνθεί με το Γονότυπο 1. Η παραμένουσα ανταπόκριση εκτιμήθηκε με βάση τα ποσοστά ανταπόκρισης έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ο HCV γονότυπος και τα επίπεδα ιικού φορτίου κατά την έναρξη θεραπείας συνιστούν προγνωστικούς παράγοντες οι οποίοι είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα ποσοστά ανταπόκρισης. Εντούτοις, τα ποσοστά ανταπόκρισης σε αυτήν την κλινική δοκιμή φάνηκε ότι εξαρτώνται επίσης από τη δόση της ριμπαβιρίνης που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b. Στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι έλαβαν > 10,6 mg/kg ριμπαβιρίνη (δόση 800 mg για τον τυπικό ασθενή βάρους 75 kg), ανεξαρτήτως του γονότυπου ή του ιικού φορτίου, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με εκείνα σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ≤ 10,6 mg/kg ριμπαβιρίνη (**Πίνακας 7**), ενώ τα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν > 13,2 mg ριμπαβιρίνη ήταν ακόμα υψηλότερα.

Πίνακας 7 Ποσοστά παρατεταμένης ανταπόκρισης με ριμπαβιρίνη + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (με δόση ριμπαβιρίνης [mg/kg], γονότυπο και ιικό φορτίο)				
Γονότυπος HCV	Δόση ριμπαβιρίνης (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Όλοι οι Γονότυποι	Όλοι	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Γονότυπος 1	Όλοι	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Γονότυπος 1 ≤ 600.000 IU /ml	Όλοι	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Γονότυπος 1 > 600.000 IU /ml	Όλοι	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	Όλοι	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R Ριμπαβιρίνη (800 mg) + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μικρογραμμάρια/kg)

P 0,5/R Ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg) πεγκιντερφερόνη άλφα 2-b (1,5 έως 0,5 μικρογραμμάρια/kg)

I/R Ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg) ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU)

Σε μια ξεχωριστή δοκιμή, 224 ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 έλαβαν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδόρια, άπαξ εβδομαδιαίως, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη 800 mg - 1.400 mg από του στόματος για 6 μήνες (βάση του σωματικού βάρους, μόνον τρεις ασθενείς

με βάρος > 105 kg, έλαβαν τη δόση των 1.400 mg) (Πίνακας 8). Είκοσι τέσσερα τις εκατό (24 %) είχαν γεφυρωποίο ίωση ή κίρρωση (Knodell 3/4).

Πίνακας 8 Ιολογική Ανταπόκριση στο Τέλος της Θεραπείας, Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση και Υποτροπή ανά Γονότυπο του HCV και Ιικό φορτίο*			
	Ριμπαβιρίνη 800-1.400 mg/ημέρα με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 μg/kg άπαξ εβδομαδιαίως		
	Ανταπόκριση στο Τέλος της Θεραπείας	Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση	Υποτροπή
Όλοι οι ασθενείς	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
Γονότυπος 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
Γονότυπος 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 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)

* Κάθε ασθενής με μη ανιχνεύσιμο επίπεδο HCV-RNA κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 12 της περιόδου παρακολούθησης και ελλείποντα δεδομένα κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 24 της περιόδου παρακολούθησης θεωρήθηκε να έχει παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση. Κάθε ασθενής με ελλείποντα δεδομένα κατά και μετά το πλαίσιο της εβδομάδας 12 της περιόδου παρακολούθησης θεωρήθηκε να μην έχει ανταποκριθεί την εβδομάδα 24 κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Η 6μηνη διάρκεια θεραπείας σε αυτή την μελέτη ήταν καλύτερα ανεκτή από την ενός έτους θεραπεία στη καίρια συνδυαστική μελέτη: Για διακοπή 5 % έναντι 14 %, για τροποποίηση δόσης 18 % έναντι 49 %.

Σε μια μη συγκριτική δοκιμή, 235 ασθενείς με γονότυπο 1 και χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδορίως, μία φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με προσαρμοσμένο στο σωματικό βάρος ριμπαβιρίνη. Το συνολικό ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης μετά από διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων ήταν 50 %. Σαράντα ένα τοις εκατό των ατόμων (97/235) είχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA στο πλάσμα την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 24 της θεραπείας. Σε αυτήν την υποομάδα, υπήρχε ένα 92 % (89/97) ποσοστό παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Το υψηλό ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης σε αυτήν την υποομάδα ασθενών διαπιστώθηκε σε μια ενδιάμεση ανάλυση (n=49) και επιβεβαιώθηκε προοπτικά (n=48).

Περιορισμένα ιστορικά δεδομένα δείχνουν ότι θεραπεία για 48 εβδομάδες μπορεί να συσχετισθεί με ένα υψηλότερο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης (11/11) και με έναν χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής (0/11 συγκριτικά με τους 7/96 κατόπιν θεραπείας 24 εβδομάδων).

Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη δοκιμή σύγκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας για 48 εβδομάδες με δύο σχήματα πεγκιντερφερόνης άλφα-2b/ριμπαβιρίνης [πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 μg/kg και 1 μg/kg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα και τα δύο σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη 800 έως 1.400 mg από στόματος ημερησίως (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)] και πεγκιντερφερόνης άλφα-2a 180 μg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα με ριμπαβιρίνη 1.000 έως 1.200 mg από στόματος ημερησίως (σε δύο διαιρεμένες δόσεις) σε 3.070 ενήλικες με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Η ανταπόκριση στη θεραπεία υπολογίστηκε από την Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) η οποία ορίζεται ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9 Ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα θεραπείας 12, ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας, δείκτης υποτροπής* και Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR)

Θεραπευτική ομάδα	% (αριθμός) των ασθενών
-------------------	-------------------------

	πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 µg/kg + ριμπαβιρίνη	πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1 µg/kg + ριμπαβιρίνη	πεγκιντερφερόνη άλφα-2a 180 µg + ριμπαβιρίνη
Μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Υποτροπή*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA PCR δοκιμασία, με ένα ελάχιστο όριο ποσοτικοποίησης της τάξεως των 27 IU/ml

Έλλειψη πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης μέχρι την εβδομάδα θεραπείας 12 (ανιχνεύσιμο HCV-RNA με μια < 2 log₁₀ μείωση από την τιμή κατά την έναρξη θεραπείας) ήταν ένα κριτήριο για τερματισμό της θεραπείας.

Και στις τρεις θεραπευτικές ομάδες, οι δείκτες παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν παρόμοιοι. Σε ασθενείς αφροαμερικανικής προέλευσης (που είναι γνωστός φτωχός προγνωστικός παράγοντας για εξάλειψη του HCV), η θεραπεία συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 µg/kg)/ριμπαβιρίνη οδήγησε σε υψηλότερο δείκτη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης συγκριτικά με τη δόση πεγκιντερφερόνης άλφα-2b 1 µg/kg. Στη δόση πεγκιντερφερόνης άλφα-2b 1,5 µg/kg συν ριμπαβιρίνη, οι δείκτες παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν χαμηλότεροι σε ασθενείς με κίρρωση, σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ALT, σε ασθενείς με υκό φορτίο κατά την έναρξη θεραπείας > 600.000 IU/ml και σε ασθενείς ηλικίας > 40 ετών. Οι Καυκάσιοι ασθενείς είχαν υψηλότερο δείκτη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης συγκριτικά με τους Αφροαμερικανούς. Μεταξύ των ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο τέλος της θεραπείας, ο δείκτης υποτροπής ήταν 24 %.

Προβλεψιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 12, ορίζεται ως λογαριθμική μείωση στο υκό φορτίο κατά τουλάχιστον 2 log ή ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA. Η ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 4, ορίζεται ως λογαριθμική μείωση στο υκό φορτίο κατά τουλάχιστον 1 log ή ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA. Αυτά τα χρονικά σημεία (εβδομάδα θεραπείας 4 και εβδομάδα θεραπείας 12) έχουν αποδειχθεί ότι είναι προγνωστικά της παρατεταμένης ανταπόκρισης (Πίνακας 10).

Πίνακας 10 Προγνωστική Αξία της Ιολογικής Ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της Θεραπείας Συνδυασμού πεγκιντερφερόνης άλφα-2b 1,5 µg/kg/ριμπαβιρίνης 800-1.400 mg						
	Αρνητική			Θετική		
	Καμία ανταπόκριση την Εβδομάδα Θεραπείας	Καμία παρατεταμένη Ανταπόκριση	Προγνωστική Αξία	Ανταπόκριση την Εβδομάδα Θεραπείας	Παρατεταμένη Ανταπόκριση	Προγνωστική Αξία
Γονότυπος 1*						
Την Εβδομάδα 4*** (n=950)						
HCV-RNA αρνητικό	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)

HCV-RNA αρνητικό ή ≥ 1 log μείωση στο υικό φορτίο	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Την Εβδομάδα 12*** (n=915)						
HCV-RNA αρνητικό	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA αρνητικό ή ≥ 2 log μείωση στο υικό φορτίο	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Γονότυπος 2, 3**						
Την Εβδομάδα 12 (n=215)						
HCV-RNA αρνητικό ή ≥ 2 log μείωση στο υικό φορτίο	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Ασθενείς με γονότυπο 1 λαμβάνουν 48 εβδομάδες θεραπείας

** Ασθενείς με γονότυπους 2, 3 λαμβάνουν 24 εβδομάδες θεραπείας

*** Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται είναι από μία μόνο χρονική στιγμή. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να λείπει ή να είχε ένα διαφορετικό αποτέλεσμα για την εβδομάδα 4 ή την εβδομάδα 12.

[†] Αυτά τα κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν στο πρωτόκολλο: Εάν την εβδομάδα 12 το HCV-RNA είναι θετικό και η μείωση από την έναρξη θεραπείας είναι $< 2 \log_{10}$, οι ασθενείς πρέπει να σταματούν τη θεραπεία. Εάν την εβδομάδα 12 το HCV-RNA είναι θετικό και μειωμένο $\geq 2 \log_{10}$ από την έναρξη θεραπείας, τότε επανεξετάστε το HCV-RNA την εβδομάδα 24 και εάν είναι θετικό, οι ασθενείς πρέπει να σταματούν τη θεραπεία.

Ασθενείς με συνλοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με συν λοίμωξη HIV και HCV. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 11**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν ενταγμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συνλοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) συν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) είτε ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) συν ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW) για 48 εβδομάδες με μια περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μία τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν ενταγμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) συν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg/εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) είτε ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) συν ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μια περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και υικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplacor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μια περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πίνακας 11 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονότυπου μετά τη ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε ασθενείς με συν λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	Ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/	Ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) + ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW)	τιμή p ^a	Ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα) ^δ + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b	Ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα) ^δ + ιντερφερόνη	τιμή p ^β

	εβδομάδα)			(100 ή 150 ^α μγ/εβδομ άδα)	άλφα-2b (3 MIU TIW)	
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του τεστ Cochran-Mantel Haenszel Χι στο τετράγωνο.

β: τιμή p βάσει του τεστ χ^2 .

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μγ/εβδομάδα πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μγ/εβδομάδα πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 75 kg.

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

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

Ιστολογική ανταπόκριση

Οι ηπατικές βιοψίες ελήφθησαν πριν και μετά τη θεραπεία στη Μελέτη 1 και ήταν διαθέσιμες για 210 από τα 412 άτομα (51 %). Και η βαθμολογία Metavir και ο βαθμός Ishak μειώθηκαν μεταξύ των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b. Αυτή η πτώση ήταν σημαντική μεταξύ των ανταποκριθέντων (-0,3 για τη Metavir και -1,2 για το Ishak) και σταθερή (-0,1 για τη Metavir και -0,2 για το Ishak) μεταξύ των μη ανταποκριθέντων. Αναφορικά με τη δραστηριότητα, περίπου το ένα τρίτο των παρατεταμένα ανταποκριθέντων έδειξε βελτίωση και κανείς δεν έδειξε επιδείνωση. Δεν υπήρξε βελτίωση στα πλαίσια της ίνωσης που παρατηρήθηκε σε αυτήν τη μελέτη. Η στεάτωση βελτιώθηκε σημαντικά σε ασθενείς που είχαν λοίμωξη με HCV Γονότυπου 3.

Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Επαναχορήγηση θεραπείας επί αποτυχίας προηγούμενων θεραπειών (υποτροπιάζοντες και μη ανταποκριθέντες ασθενείς) με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη: Σε μια μη συγκριτική δοκιμή, 2.293 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ίνωση, οι οποίοι απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με συνδυασμό άλφα ιντερφερόνης/ριμπαβιρίνης έλαβαν επαναχορήγηση θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδορίως, μία φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ριμπαβιρίνη. Η αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία ορίστηκε ως υποτροπή ή μη ανταπόκριση (HCV-RNA θετικό στο τέλος μιας ελάχιστης θεραπείας 12 εβδομάδων).

Οι ασθενείς που ήταν HCV-RNA αρνητικοί την εβδομάδα Θεραπείας 12 συνέχισαν τη θεραπεία για 48 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Η ανταπόκριση την εβδομάδα 12 ορίστηκε ως HCV-RNA μη ανιχνεύσιμο μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Η Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) ορίζεται ως HCV-RNA μη ανιχνεύσιμο στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (**Πίνακας 12**).

Πίνακας 12 Ποσοστά Ανταπόκρισης στην επαναχορήγηση θεραπείας σε προηγούμενες αποτυχίες θεραπείας					
Ασθενείς με μη-ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12 και με SVR ύστερα από					
ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		πεγκιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		Συνολικός Πληθυσμός*	
Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 %	SVR % (n/N) 99% CI	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 %	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99% CI	

	(n/N)		(n/N)		
Συνολικά	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
Προηγούμενη Ανταπόκριση					
Υποτροπή	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
Γονότυπος 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
Γονότυπος 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
Γονότυπος 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
Γονότυπος 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
Γονότυπος					
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
METAVIR Βαθμός ίνωσης					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Ίικό Φορτίο κατά την έναρξη θεραπείας					
HVL (>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
LVL (≤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: Μη ανταποκριθείς οριζόμενος ως HCV-RNA θετικός στον ορό/πλάσμα στο τέλος μιας θεραπείας τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Το HCV-RNA του πλάσματος μετράται με μια βασισμένη στην έρευνα δοκιμή αλυσιδωτής αντίδρασης ποσοτικής πολυμεράσης από ένα κεντρικό εργαστήριο

* Ο πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία περιλαμβάνει 7 ασθενείς για τους οποίους τουλάχιστον 12 εβδομάδες προηγούμενης θεραπείας δεν μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν.

Συνολικά, περίπου το 36 % (821/2.286) των ασθενών είχε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA στο πλάσμα την εβδομάδα 12 της θεραπείας που μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας μια δοκιμή βασισμένη στη έρευνα (όριο ανίχνευσης 125 IU/ml). Σε αυτήν την υποομάδα, υπήρχε ένα 56 % (463/823) ποσοστό παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Για ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία στη θεραπεία με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και αρνητικοί την εβδομάδα 12, τα ποσοστά παρατεταμένης ανταπόκρισης ήταν 59 % και 50 %, αντιστοίχως. Μεταξύ 480 ασθενών με > 2 log ιική μείωση αλλά ανιχνεύσιμο ιό την εβδομάδα 12, συνολικά 188 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία. Σε αυτούς τους ασθενείς η SVR ήταν 12 %.

Οι μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη ήταν λιγότερο πιθανό να επιτύχουν ανταπόκριση την εβδομάδα 12 στην επαναχορήγηση θεραπείας από τους μη ανταποκριθέντες στη μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη (12,4 % έναντι 28,6 %). Ωστόσο, εάν επιτεύχθηκε ανταπόκριση την εβδομάδα 12, υπήρξε μικρή διαφορά στην SVR ανεξάρτητα από προηγούμενη θεραπεία ή προηγούμενη ανταπόκριση.

Επαναχορήγηση θεραπείας σε υποτροπιάζοντες ασθενείς με θεραπεία συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b

Δύο δοκιμές εξέτασαν τη χρήση της θεραπείας συνδυασμού με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνη άλφα-2b σε ασθενείς με υποτροπή (C95-144 και I95--145). 345 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι είχαν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έλαβαν θεραπεία για έξι μήνες με άλλων έξι μηνών παρακολούθηση. Η θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνη άλφα-2b είχε ως αποτέλεσμα παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση δεκαπλάσια εκείνης με ιντερφερόνη άλφα-2b μόνο (49 % έναντι 5 %, $p < 0,001$). Το πλεονέκτημα αυτό διατηρήθηκε ανεξαρτήτως των κλασσικών προγνωστικών παραγόντων ανταπόκρισης στην ιντερφερόνη άλφα-2b, όπως τα επίπεδα ιαμίας, ο HCV γονότυπος και το ιστολογικό στάδιο.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας - Ενήλικες

Σε δύο μεγάλες μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης εντάχθηκαν 1.071 ασθενείς και 567 ασθενείς μετά τη θεραπεία σε προγενέστερες μελέτες με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) και πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη), αντιστοίχως. Ο σκοπός αυτών των μελετών ήταν να αξιολογηθεί η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση. Τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης ολοκληρώθηκαν μετά τη θεραπεία σε 462 ασθενείς και 327 ασθενείς, αντιστοίχως. Δώδεκα από τους 492 παρατεταμένως ανταποκριθέντες και μόνο 3 από τους 366 παρατεταμένως ανταποκριθέντες υποτροπίασαν, αντιστοίχως, στις μελέτες.

Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 έτη είναι 97 % (95 % CI: 95-99 %) για ασθενείς που λαμβάνουν μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) και είναι 99 % (95 % CI: 98-100 %) για ασθενείς που λαμβάνουν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη).

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με ιντερφερόνη άλφα-2b (πεγκυλιωμένη και μη πεγκυλιωμένη, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 17 ετών με αντιροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA εντάχθηκαν σε μια πολυκεντρική δοκιμή και έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα συν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b 60 μg/m² μία φορά την εβδομάδα για 24 ή 48 εβδομάδες, βάσει γονότυπου HCV και ιικού φορτίου κατά την έναρξη

θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς επρόκειτο να παρακολουθηθούν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Ένα σύνολο 107 ασθενών έλαβαν θεραπεία εκ των οποίων 52 % ήταν θήλεις, 89 % Καυκάσιοι, 67 % με Γονότυπο 1 του HCV και 63 % ηλικίας < 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελούνταν κυρίως από παιδιά με ήπια προς μέτρια ηπατίτιδα C. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού του ριμπαβιρίνη και της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 13**.

Πίνακας 13 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (n ^{α,β} (%)) σε παιδιά που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε εφήβους κατά γονότυπο και διάρκεια θεραπείας – Όλα τα άτομα		
	n = 107	
	24 εβδομάδες	48 εβδομάδες
Όλοι οι Γονότυποι	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Γονότυπος 1	-	38/72 (53 %)
Γονότυπος 2	14/15 (93 %)	-
Γονότυπος 3 ^γ	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Γονότυπος 4	-	4/5 (80 %)

α: Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, ελάχιστο όριο ανίχνευσης = 125 IU/ml.

β: n = αριθμός των ανταποκριθέντων/αριθμός των ατόμων με δεδομένο γονότυπο και καθορισμένη διάρκεια θεραπείας.

γ: Οι ασθενείς με γονότυπο 3 χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 24 εβδομάδων ενώ αυτοί με γονότυπο 3 και υψηλό ιικό φορτίο (≥ 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων.

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b

Παιδιά και εφήβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντιροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μια τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα και ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά συμμετείχαν 118 ασθενείς: 57 % άνδρες, 80 % Καυκάσιοι, 78 % με γονότυπο 1 και 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές, τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και στους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτές τις δύο πολυκεντρικές δοκιμές για παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. τμήματα 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 14**.

Πίνακας 14. Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση σε παιδιά και εφήβους που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία	
	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα + ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα
Συνολική Ανταπόκριση ^α (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

^α. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

Σε μια πενταετή, μακροχρόνια, παρατηρητική μελέτη παρακολούθησης εντάχθηκαν 94 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία σε μια πολυκεντρική δοκιμή. Από αυτούς, εξήντα τρεις είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας με 24 ή 48 εβδομάδες θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Στο τέλος των 5 ετών, το 85 % (80/94) όλων των ενταγμένων ατόμων και το 86 % (54/63) των ατόμων με παρατεταμένη ανταπόκριση ολοκλήρωσε τη μελέτη. Κανένα παιδιατρικό άτομο με SVR δεν υποτροπίασε κατά τη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης.

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b

Σε μια πενταετή, μακροχρόνια, παρατηρητική, μελέτη παρακολούθησης εντάχθηκαν 97 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Το εβδομήντα τοις εκατό (68/97) των ατόμων που εντάχθηκαν ολοκλήρωσε αυτή τη μελέτη εκ των οποίων το 75 % (42/56) είχε παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας των 48 εβδομάδων με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Όλοι εκτός από έναν από τους παιδιατρικούς ασθενείς παρέμειναν με παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b συν ριμπαβιρίνη. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια είναι 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] για παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, το 98 % (51/52) με φυσιολογικά επίπεδα ALT την εβδομάδα παρακολούθησης 24 διατήρησε τα φυσιολογικά επίπεδα ALT στην τελευταία του επίσκεψη.

Η SVR μετά τη θεραπεία της χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από τη χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών συμβαμάτων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου του ηπατοκαρκινώματος).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μια διασταυρούμενη μελέτη εφάπαξ δόσης ριμπαβιρίνης σε υγιή ενήλικα άτομα, οι φαρμακοτεχνικές μορφές του καψακίου και του πόσιμου διαλύματος βρέθηκαν να είναι βιοϊσοδύναμες.

Απορρόφηση

Η ριμπαβιρίνη απορροφάται γρήγορα μετά την χορήγηση από το στόμα μιας εφάπαξ δόσης (μέση T_{max} =1,5 ώρες), ακολουθούμενη από γρήγορη κατανομή και παρατεταμένες φάσεις αποβολής (οι ημιπερίοδοι ζωής απορρόφησης, κατανομής και αποβολής σε εφάπαξ δόση είναι 0,05, 3,73, και 79 ώρες, αντίστοιχα). Η απορρόφηση είναι εκτεταμένη, ενώ το 10 % περίπου μιας ραδιοσημασμένης δόσης αποβάλλεται με τα κόπρανα. Εν τούτοις, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 45 %-65 %, που φαίνεται ότι οφείλεται στον μεταβολισμό πρώτης διόδου. Υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και της $AUC_{0-\infty}$ μετά από απλές δόσεις των 200-1.200 mg ριμπαβιρίνης. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 5.000 l. Η ριμπαβιρίνη δεν δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Κατανομή

Η μεταφορά της ριμπαβιρίνης σε τμήματα εκτός πλάσματος έχει μελετηθεί πολύ εκτεταμένα σε ερυθροκύτταρα και έχει αναγνωριστεί ότι γίνεται κυρίως μέσω ενός εξισορροπητικού νουκλεοτιδικού μεταφορέα τύπου e_s . Αυτός ο τύπος μεταφορέα υπάρχει σε όλους σχεδόν τους τύπους κυττάρων και μπορεί να ευθύνεται για τον μεγάλο όγκο κατανομής της ριμπαβιρίνης. Η αναλογία ολικού αίματος:

συγκεντρώσεων ριμπαβιρίνης στο πλάσμα είναι περίπου 60:1. Η περίσσεια ριμπαβιρίνης στο ολικό αίμα υπάρχει ως απομονωμένα νουκλεοτίδια ριμπαβιρίνης στα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Η ριμπαβιρίνη έχει δυο οδούς μεταβολισμού: 1) μια οδό αμφίδρομης φωσφορυλίωσης, 2) και μια οδό αποικοδόμησης που περιλαμβάνει αποριβοζυλίωση και υδρόλυση του αμιδίου προς τριαζολικό καρβοξυ μεταβολίτη. Τόσο η ριμπαβιρίνη όσο και οι τριαζολο-καρβοξαμιδικοί και οι όξινοι τριαζολο-καρβοξυλικοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται επίσης από τα νεφρά.

Η ριμπαβιρίνη επέδειξε υψηλή φαρμακοκινητική μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων και ενδοατομικά έπειτα από εφάπαξ από στόματος δόσεις (ενδοατομική μεταβλητότητα περίπου 30 % τόσο για την AUC όσο και για τη C_{max}), το οποίο μπορεί να οφείλεται στον εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου και στη μεταφορά μέσα στο και από το κυκλοφορικό σύστημα.

Αποβολή

Μετά από πολλαπλές δόσεις, η ριμπαβιρίνη αθροίζεται εκτεταμένα στο πλάσμα με εξαπλάσιο λόγο AUC_{12hr} σε πολλαπλές δόσεις προς την εφάπαξ δόση. Μετά από χορήγηση από το στόμα 600 mg δυο φορές την ημέρα, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε περίπου σε τέσσερις εβδομάδες, με μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος στην σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου 2.200 ng/ml. Με την διακοπή της δοσολογίας η ημιπερίοδος ζωής ήταν περίπου 298 ώρες, γεγονός που μάλλον αντικατοπτρίζει την αργή αποβολή από τα μη πλάσματικά στοιχεία.

Μεταφορά στο σπερματικό υγρό

Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης στο σπέρμα. Η συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή της στον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη μιας συντρόφου έπειτα από σεξουαλική επαφή με ασθενή που έχει λάβει θεραπεία με ριμπαβιρίνη και παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τη θεραπευτική συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

Επίδραση της τροφής

Η βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ δόσης ριμπαβιρίνης από το στόμα αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση γεύματος με πολλά λιπαρά (τόσο η AUC_{if} και όσο και η C_{max} αυξήθηκαν κατά 70 %). Είναι πιθανόν η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα σε αυτή την μελέτη να οφείλεται σε καθυστερημένη μεταφορά της ριμπαβιρίνης ή μεταβολή του pH. Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων της μελέτης με την εφάπαξ δόση είναι άγνωστη. Στην βασική δοκιμή κλινικής αποτελεσματικότητας, οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες να λαμβάνουν τη ριμπαβιρίνη με τροφή ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

Νεφρική λειτουργία

Με βάση δημοσιευμένα δεδομένα, η φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης με μια εφάπαξ δόση μεταβλήθηκε (αύξηση των AUC_{if} και C_{max}) σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα μάρτυρες (κάθαρση κρεατινίνης > 90 ml ανά λεπτό). Η μέση AUC_{if} ήταν τρεις φορές μεγαλύτερη σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 10 και 30 ml/λεπτό σε σύγκριση με άτομα μάρτυρες. Σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 50 ml/λεπτό, η AUC_{if} ήταν δύο φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με άτομα μάρτυρες. Αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στην μείωση της κάθαρσης σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συγκεντρώσεις ριμπαβιρίνης είναι ουσιαστικά αμετάβλητες από την αιμοδιάλυση.

Ηπατική λειτουργία

Η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσεως ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Ταξινόμηση A, B, C κατά Child-Pugh) είναι παρόμοια με εκείνη των φυσιολογικών μαρτύρων.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν έχουν γίνει συγκεκριμένες φαρμακοκινητικές αξιολογήσεις σε ηλικιωμένα άτομα. Όμως, σε μια φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού, η ηλικία δεν ήταν παράγοντας κλειδί στην κινητική της ριμπαβιρίνης, η νεφρική λειτουργία είναι καθοριστικός παράγοντας.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έγινε χρησιμοποιώντας τιμές συγκεντρώσεων στον ορό από δείγματα που είχαν ληφθεί σποραδικά από τέσσερις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Το μοντέλο της κάθαρσης που αναπτύχθηκε έδειξε ότι το βάρος σώματος, το φύλο, η ηλικία και η κρεατινίνη ορού ήταν οι κύριες συμμεταβλητές. Στους άνδρες, η κάθαρση ήταν περίπου 20 % υψηλότερη απ' ότι στις γυναίκες. Η κάθαρση αύξανε ανάλογα με το σωματικό βάρος και μειωνόταν σε ηλικίες μεγαλύτερες των 40 χρόνων. Οι επιδράσεις αυτών των συμμεταβλητών στην κάθαρση της ριμπαβιρίνης φαίνεται ότι είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας λόγω της σημαντικής υπολειπόμενης μεταβλητότητας που δεν ερμηνεύεται από το μοντέλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων για τη ριμπαβιρίνη και την πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά και έφηβους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης. Σε παιδιά και έφηβους ασθενείς που έλαβαν δόση προσαρμοσμένη στην επιφάνεια του σώματος πεγκιντερφερόνης άλφα-2b στα 60 μg/m²/εβδομάδα, η λογαριθμικά τροποποιημένη εκτίμηση του λόγου έκθεσης κατά τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος χορήγησης προβλέπεται να είναι κατά 58 % (90 % CI: 141-177 %) υψηλότερη από ό,τι παρατηρήθηκε στους ενήλικες που έλαβαν 1,5 μg/kg/εβδομάδα. Η φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης (κανονικοποιημένη δόση) σε αυτήν τη δοκιμή ήταν παρόμοια με αυτή που αναφέρθηκε σε μια προηγούμενη μελέτη της ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά και έφηβους ασθενείς και σε ενήλικες ασθενείς.

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων με ριμπαβιρίνη και με ιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 15**. Οι φαρμακοκινητικές της ριμπαβιρίνης και της ιντερφερόνης άλφα-2b (κανονικοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 15. Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για την ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	Ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m ² 3 φορές εβδομαδιαίως (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Φαινομενική κάθαρση l/hr/kg	0,27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για ριμπαβιρίνη; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για ιντερφερόνη άλφα-2b

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη είναι εμβρυοτοξική ή τερατογόνος, ή και τα δύο, με δόσεις πολύ μικρότερες από την συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο σε όλα τα ζωικά είδη στα οποία έγιναν μελέτες. Σημειώθηκαν παραμορφώσεις του κρανίου, της υπερώας, των ματιών, της σιαγόνας, των άκρων, του σκελετού και του γαστρεντερικού σωλήνα. Η επίπτωση και η σοβαρότητα των τερατογόνων δράσεων αυξήθηκε με την κλιμάκωση της δόσης. Η επιβίωση των εμβρύων και των απογόνων μειώθηκε.

Σε μια μελέτη τοξικότητας νεαρών αρουραίων, νεογνά που έλαβαν δόση από τη μεταγεννητική ημέρα 7 έως την 63 με 10, 25 και 50 mg/kg ριμπαβιρίνης εμφάνισαν μία σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη, η οποία εκδηλώθηκε μεταγενέστερα ως μικρές μειώσεις του σωματικού βάρους, του μήκους κεφαλής-γλουτών και του μήκους των οστών. Στο τέλος της περιόδου αποκατάστασης, οι κνημιαίες και οι μηριαίες αλλαγές ήταν ελάχιστες αν και γενικώς στατιστικά σημαντικές συγκριτικά

με τους φυσιολογικούς μάρτυρες σε άρρενες σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα και σε θήλειες που έλαβαν τις δύο υψηλότερες δόσεις συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Δεν παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές επιδράσεις στα οστά. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της ριμπαβιρίνης σχετικά με τη νευροσυμπεριφορική ή την αναπαραγωγική ανάπτυξη. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος που επετεύχθησαν σε νεογνά αρουραίων ήταν κάτω από τις συγκεντρώσεις πλάσματος στους ανθρώπους στη θεραπευτική.

Τα ερυθροκύτταρα είναι ο πρωταρχικός στόχος της τοξικότητας της ριμπαβιρίνης σε μελέτες σε πειραματόζωα. Η αναιμία εμφανίζεται σύντομα μετά την έναρξη της δοσολογίας, αλλά είναι γρήγορα αναστρέψιμη με την διακοπή της θεραπείας.

Σε μελέτες 3 και 6 μηνών σε ποντίκια για να ερευνηθεί η επίδραση της ριμπαβιρίνης στους όρχεις και το σπέρμα, εμφανίστηκαν ανωμαλίες στο σπέρμα με δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 15 mg/kg. Αυτές οι δόσεις στα πειραματόζωα δημιουργούν συστηματικές εκθέσεις αρκετά χαμηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται στους ανθρώπους σε θεραπευτικές δόσεις. Με την διακοπή της αγωγής, ουσιαστικά η πλήρης αποκατάσταση της τοξικότητας στους όρχεις που οφείλεται στη ριμπαβιρίνη εμφανίστηκε μέσα σε ένα ή δύο κύκλους σπερματογένεσης (βλ. τμήμα 4.6).

Οι μελέτες για γονοτοξικότητα έδειξαν ότι η ριμπαβιρίνη ασκεί κάποια γονοτοξική δράση. Η ριμπαβιρίνη ήταν δραστική στην Balb/3T3 *in vitro* διαδικασία μετατροπής. Γονοτοξική δράση παρατηρήθηκε στην δοκιμασία λεμφώματος σε μύες και σε δόσεις των 20-200 mg/kg σε μια μικροπυρηνική μέθοδο σε 1 μν. Η κυρίαρχη θανατηφόρος δοκιμασία στους αρουραίους ήταν αρνητική, υποδηλώνοντας ότι αν εμφανίζονταν μεταλλάξεις στους αρουραίους αυτές δεν μεταδίδονται μέσω των αρρένων γαμετών.

Συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης σε τροφικά με χαμηλή έκθεση συγκρίσιμες με την έκθεση θεραπευτικών δόσεων σε ανθρώπους (δείκτης 0,1 σε αρουραίους και 1 σε μύες), δεν έδειξαν καρκινογένεση από τη ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 26 εβδομάδων σε ετερόζυγους p53-θετικούς/αρνητικούς μύες, η ριμπαβιρίνη δεν δημιούργησε όγκους στην μέγιστη ανεκτή δόση των 300 mg/kg (παράγων έκθεσης πλάσματος περίπου 2,5 σε σύγκριση με την ανθρώπινη έκθεση). Οι μελέτες αυτές δείχνουν πως η καρκινογόνος δυνατότητα της ριμπαβιρίνης στους ανθρώπους είναι απίθανη.

Ριμπαβιρίνη με ιντερφερόνη

Όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b, η ριμπαβιρίνη δεν προκάλεσε κάποια επίδραση που δεν είχε παρατηρηθεί προηγουμένως με κάθε μία από τις δραστικές ουσίες μόνη. Η σημαντική αλλαγή συνδεδεμένη με τη θεραπεία ήταν μια ανατρέψιμη ήπια έως μέτρια αναιμία, η σοβαρότητα της οποίας ήταν σημαντικότερη από αυτή που δημιουργήθηκε από οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες μόνη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο του καψακίου

Ασβέστιο όξινο φωσφορικό
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Ποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος καψακίου

Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Ζελατίνη

Εκτύπωση επί του καψακίου

Κόμμα λακκάς
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Ινδικοκαρμίνιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα καψάκια Ribavirin Teva είναι συσκευασμένα σε κυψέλες αποτελούμενες από πολυβινυλοχλωρίδιο(PVC)/πολυαιθυλένιο (PE)/πολυβινυλιντένιο χλωριούχο(PVdC)-αλουμίνιο.

Συσκευασίες των 84, 112, 140 και 168 καψακίων
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/509/001 – 84 σκληρά καψάκια
EU/1/09/509/002 – 112 σκληρά καψάκια
EU/1/09/509/003 – 140 σκληρά καψάκια
EU/1/09/509/004 – 168 σκληρά καψάκια

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Μαρτίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Ιανουαρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό Κουτί 84, 112, 140, 168 σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ribavirin Teva 200 mg σκληρά καψάκια
ριμπαβιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg ριμπαβιρίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

84 σκληρά καψάκια
112 σκληρά καψάκια
140 σκληρά καψάκια
168 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ribavirin Teva 200 mg σκληρά καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Άμεση συσκευασία (φύλλο blister)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ribavirin Teva 200 mg σκληρά καψάκια
ριμπαβιρίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Ribavirin Teva 200 mg σκληρά καψάκια ριμπαβιρίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ribavirin Teva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ribavirin Teva
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ribavirin Teva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ribavirin Teva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ribavirin Teva και ποια είναι η χρήση του

Το Ribavirin Teva περιέχει τη δραστική ουσία ριμπαβιρίνη. Αυτό το φάρμακο σταματά τον πολλαπλασιασμό του ιού της ηπατίτιδας C. Το Ribavirin Teva δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο του.

Ανάλογα με τον γονότυπο του ιού της ηπατίτιδας C που έχετε, ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει να σας χορηγήσει έναν συνδυασμό αυτού του φαρμάκου με άλλα φάρμακα. Μπορεί να υπάρχουν ορισμένοι επιπλέον θεραπευτικοί περιορισμοί εάν έχετε ή δεν έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία για λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας θα προτείνει τον καλύτερο τρόπο θεραπείας.

Ο συνδυασμός του Ribavirin Teva και άλλων φαρμάκων χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών, οι οποίοι πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Το Ribavirin Teva μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβους) που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και χωρίς σοβαρή ηπατική νόσο.

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιά και έφηβοι) που ζυγίζουν λιγότερο από 47 kg είναι διαθέσιμη η μορφή διαλύματος.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρτε το Ribavirin Teva

Μην πάρετε το Ribavirin Teva

Μην πάρετε το Ribavirin Teva εάν κάποιο από τα παρακάτω έχει εφαρμογή σε εσάς ή στο παιδί το οποίο φροντίζετε.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας ή στον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Ribavirin Teva:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ριμπαβιρίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

- εάν είσθε έγκυος ή προγραμματίζετε να μείνετε έγκυος (βλ. παράγραφο “Κύηση και θηλασμός”).
- εάν θηλάζετε
- εάν είχατε σοβαρό **καρδιακό** πρόβλημα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών.
- εάν πάσχετε από οποιοσδήποτε **αιματολογικές διαταραχές** όπως αναιμία (χαμηλές τιμές στις εξετάσεις αίματος), θαλασσαιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Μην πάρετε» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Υπάρχουν αρκετές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία συνδυασμού ριμπαβιρίνης με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα. Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ψυχιατρικές επιδράσεις και επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (όπως κατάθλιψη, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας και επιθετική συμπεριφορά κ.λπ.). Βεβαιωθείτε ότι θα αναζητήσετε επείγοντως βοήθεια εάν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικός(-ή) ή ότι έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Μπορείτε να εξετάσετε το ενδεχόμενο να ζητήσετε από κάποιο μέλος της οικογένειάς σας ή στενό φίλο να σας βοηθήσει να είστε προετοιμασμένος(-η) για σημεία κατάθλιψης ή αλλαγών στη συμπεριφορά σας.
- Σοβαρές οφθαλμικές διαταραχές.
- Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Έχουν αναφερθεί διαταραχές των δοντιών και των ούλων σε ασθενείς που παίρνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα-2b. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές ημερησίως και να υποβάλλεστε σε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά θα ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.
- Αδυναμία να επιτευχθεί πλήρης ύψος ενηλικίωσης μπορεί να εμφανιστεί σε ορισμένα παιδιά και εφήβους.
- Αυξημένη ορμόνη σχετιζόμενη με τον θυρεοειδή σας (TSH) σε παιδιά και εφήβους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εάν φροντίζετε ένα παιδί και ο γιατρός σας αποφασίσει να μην αναβάλει τη θεραπεία συνδυασμού με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να καταλάβετε ότι αυτή η θεραπεία συνδυασμού προκαλεί αναστολή της ανάπτυξης, η οποία μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς.

Επιπλέον, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που παίρνουν ριμπαβιρίνη: Αιμόλυση: Η ριμπαβιρίνη μπορεί να προκαλέσει διάσπαση των ερυθροκυττάρων οδηγώντας σε αναιμία, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία της καρδιάς σας ή να επιδεινώσει τα συμπτώματα της καρδιοπάθειας.

Πανκυτταροπενία: Η ριμπαβιρίνη μπορεί να προκαλέσει μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων σας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη.

Γενικές εξετάσεις αίματος θα γίνουν για τον έλεγχο του αίματος, της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας σας.

- Θα γίνονται τακτικά εξετάσεις αίματος για να βοηθήσουν τον γιατρό σας να γνωρίζει εάν αυτή η θεραπεία αποδίδει.
- Ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει/προσαρμόσει τον αριθμό των καψακίων που παίρνετε εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε, να συνταγογραφήσει μια διαφορετική συσκευασία αυτού του φαρμάκου και/ή να αλλάξει τη διάρκεια λήψης αυτής της θεραπείας.
- Εάν έχετε ή αναπτύξετε σοβαρά νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, αυτή η θεραπεία θα διακοπεί.

Αναζητήστε **αμέσως** ιατρική βοήθεια εάν αναπτύξετε συμπτώματα κάποιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό ή κνίδωση) ενώ λαμβάνετε αυτή τη θεραπεία.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε:

- είστε γυναίκα σε **αναπαραγωγική** ηλικία (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).
- είστε **άνδρας** και η συντροφός σας βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).
- είχατε προηγούμενη κατάσταση με την **καρδιά** ή έχετε καρδιοπάθεια.
- έχετε και κάποιο άλλο **ηπατικό** πρόβλημα εκτός της λοίμωξης από ηπατίτιδα C.
- έχετε προβλήματα με τα **νεφρά** σας.
- έχετε **HIV** (ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) ή είχατε κάποτε οποιαδήποτε άλλα προβλήματα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης της (πεγκ)ιντερφερόνης άλφα για πιο λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με αυτά τα θέματα ασφάλειας.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Ribavirin Teva πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία συνδυασμού.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Εάν το παιδί ζυγίζει λιγότερο από 47 kg ή δεν μπορεί να καταπιεί, υπάρχει διαθέσιμο ένα πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης.

Άλλα φάρμακα και Ribavirin Teva

Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς, ή το παιδί το οποίο φροντίζετε, παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε:

- αζαθειοπρίνη, ένα φάρμακο που καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Η χρήση αυτού του φαρμάκου σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει σε εσάς τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών αιματολογικών διαταραχών.
- αντι-HIV (Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας) φάρμακα - [νουκλεοσιδικό αναστολέα ανάστροφης μεταγραφάσης (**NRTI**), και/ή αντι-ρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (**cART**)]:
 - Η λήψη αυτού του φαρμάκου σε συνδυασμό με άλφα ιντερφερόνη και ένα αντι-HIV φάρμακο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ηπατικής ανεπάρκειας και ανάπτυξης ανωμαλιών του αίματος (μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο, ορισμένων λευκοκυττάρων που καταπολεμούν τη λοίμωξη και των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια).
 - Με **ζιδοβουδίνη ή σταβουδίνη**, δεν είναι σίγουρο εάν αυτό το φάρμακο θα αλλάξει τον τρόπο που δρουν αυτά τα φάρμακα. Γι' αυτό, το αίμα σας θα ελέγχεται τακτικά ώστε να είστε σίγουροι ότι η λοίμωξη HIV δεν επιδεινώνεται. Εάν επιδεινωθεί, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η θεραπεία σας με Ribavirin Teva πρέπει να αλλάξει ή όχι. Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν **ζιδοβουδίνη με ριμπαβιρίνη** σε συνδυασμό με **άλφα ιντερφερόνες** μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων). Συνεπώς η χρήση της ζιδοβουδίνης και της ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με άλφα ιντερφερόνες δεν συνιστάται.
 - Λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης (μια συσσώρευση του γαλακτικού οξέος στο σώμα) και παγκρεατίτιδας, η χρήση **ριμπαβιρίνης και διδανοσίνης** δεν συνιστάται και η χρήση **ριμπαβιρίνης και σταβουδίνης** θα πρέπει να αποφεύγεται.
 - Ασθενείς που έχουν συν-λοίμωξη με προχωρημένη ηπατική νόσο που λαμβάνουν cART μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας. Η προσθήκη θεραπείας με μια άλφα ιντερφερόνη μόνη της ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτήν την υποομάδα ασθενών.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Άλλα φάρμακα» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Ribavirin Teva πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία συνδυασμού με αυτό το φάρμακο.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει πολύ

το αγέννητο παιδί σας (έμβρυο).

Και οι γυναίκες και οι άνδρες ασθενείς πρέπει να παίρνουν **ειδικές προφυλάξεις** στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- **Κορίτσι ή γυναίκα** σε μια αναπαραγωγική ηλικία:
Πρέπει να έχετε αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με τον γιατρό σας.
- **Άνδρες:**
Μην έχετε ερωτική επαφή με έγκυο γυναίκα εκτός και εάν **χρησιμοποιείτε προφυλακτικό**. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η σύντροφός σας δεν είναι έγκυος, αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για τους 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας (βλ. παράγραφο «Μην πάρετε το Ribavirin Teva»).

Εάν είστε γυναίκα που **θηλάζει**, δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο. Διακόψτε το θηλασμό πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο δεν επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα, ωστόσο, άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Ribavirin Teva μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα. Συνεπώς, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα, εάν αισθανθείτε κόπωση, νύστα ή σύγχυση από αυτή τη θεραπεία.

Το Ribavirin Teva περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου»

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ribavirin Teva

Γενικές πληροφορίες για τη λήψη αυτού του φαρμάκου:

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Μην πάρετε μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη και πάρτε το φάρμακο για όσο καιρό σας έχει συνταγογραφηθεί.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει τη σωστή δόση αυτού του φαρμάκου με βάση το πόσο ζυγίζετε εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε.

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση και διάρκεια χρήσης του Ribavirin Teva εξαρτάται από το πόσο ζυγίζει ο ασθενής και από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η δοσολογία για παιδιά ηλικίας άνω των 3 ετών και εφήβους εξαρτάται από το πόσο ζυγίζει το άτομο και από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό. Η συνιστώμενη δόση του Ribavirin Teva σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Δόση του Ribavirin Teva με βάση το σωματικό βάρος, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά ηλικίας άνω των 3 ετών και εφήβους		
Εάν το παιδί/ο έφηβος ζυγίζει (kg)	Συνήθης ημερήσια δόση Ribavirin Teva	Αριθμός καψακίων των 200 mg
47 - 49	600 mg	1 καψάκιο το πρωί και 2 καψάκια το βράδυ
50 - 65	800 mg	2 καψάκια το πρωί και 2 καψάκια το βράδυ
> 65	Βλ. δόση για ενήλικες	

Να λαμβάνετε τη δόση που σας συνταγογραφήθηκε από το στόμα με νερό και κατά τη διάρκεια του γεύματός σας. Μη μασάτε τα σκληρά καψάκια. Για παιδιά ή εφήβους που δεν μπορούν να καταπιούν ένα σκληρό καψάκιο, είναι διαθέσιμο ένα πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης.

Υπενθύμιση: Αυτό το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για λοίμωξη από τον ιο της ηπατίτιδας C. Για πλήρη ενημέρωση βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε την παράγραφο «Πώς να χρησιμοποιήσετε» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Ribavirin Teva.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ribavirin Teva από την κανονική

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ribavirin Teva

Λάβετε/χορηγήστε τη δόση που παραλείψατε το ταχύτερο δυνατόν κατά τη διάρκεια της ίδιας ημέρας. Εάν έχει παρέλθει μία ολόκληρη ημέρα, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο “Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες” του φύλλου οδηγιών χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Ribavirin Teva.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Παρ’ όλο που μπορεί να μην εμφανισθούν όλες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική παρακολούθηση.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με άλλα φάρμακα:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος βήχας, αλλαγές στον τρόπο που χτυπά η καρδιά σας, λιποθυμία
- σύγχυση, αίσθημα κατάθλιψης, σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά, απόπειρα αυτοκτονίας, σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων
- αισθήματα μούδιασματος ή μυρμηκιάσεων
- διαταραχές του ύπνου, της σκέψης ή συγκέντρωσης
- σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα ή ομοιάζοντα με πίσσα κόπρανα, παρουσία αίματος στα κόπρανα ή στα ούρα, πόνος στη μέση ή στα πλευρά
- επώδυνη ή δυσχερής ούρηση,
- σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη σας
- πυρετός ή ρίγη που εμφανίζονται μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας

- προβλήματα με την όρασή σας ή την ακοή σας
- σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή ερύθημα.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τον συνδυασμό αυτού του φαρμάκου και και ενός προϊόντος άλφα ιντερφερόνης σε ενήλικες:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- μειώσεις στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, δύσπνοια, ζάλη), μείωση σε ορισμένα λευκοκύτταρα (που σας κάνουν περισσότερο ευάλωτους σε διαφορετικές λοιμώξεις),
- δυσκολία στη συγκέντρωση, αίσθημα άγχους ή νευρικότητας, μεταβολές στη διάθεση, αίσθημα κατάθλιψης ή ευερεθιστότητας, αίσθημα κούρασης, δυσκολία στην επέλευση και τη διατήρηση του ύπνου,
- βήχας, ξηροστομία, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος),
- διάρροια, ζάλη, πυρετός, γριππώδη συμπτώματα, πονοκέφαλος, ναυτία, ρίγη, ιογενής λοίμωξη, έμετος, αδυναμία,
- απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους, στομαχικός πόνος,
- ξηροδερμία, ερεθισμός, τριχόπτωση, κνησμός, πόνος στους μύες, μυϊκοί πόνοι, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες, εξάνθημα.

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- μείωση στον αριθμό των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια που μπορεί να οδηγήσουν σε εύκολους μώλωπες και αυθόρμητη αιμορραγία, μείωση σε ορισμένα λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα που βοηθούν στην καταπολέμηση της λοίμωξης, μείωση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι, καταθλιπτικοί, να αυξήσει την ευαισθησία σας στο κρύο και άλλα συμπτώματα), περίσσεια σακχάρου ή ουρικού οξέος (όπως στην ουρική αρθρίτιδα) στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, σοβαρή αναιμία,
- μυκητιασικές ή βακτηριακές λοιμώξεις, κλάμα, διέγερση, αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρικότητα, μη φυσιολογική συμπεριφορά, επιθετική συμπεριφορά, οργή, αίσθηση σύγχυσης, έλλειψη ενδιαφέροντος, διανοητική διαταραχή, αλλαγές στη διάθεση, ασυνήθιστα όνειρα, επιθυμία να βλάψετε τον εαυτό σας, αίσθημα υπνηλίας, διαταραχές ύπνου, έλλειψη ενδιαφέροντος για ερωτική επαφή ή ανικανότητα, ίλιγγος (αίσθημα περιστροφής),
- θαμπή ή μη φυσιολογική όραση, ερεθισμός ή πόνος ή λοίμωξη στα μάτια, ξηρά ή δακρυσμένα μάτια, αλλαγές στην ακοή ή στη φωνή σας, κουδούνισμα στα αυτιά, λοίμωξη του ωτός, πόνος στα αυτιά, επιχείλιος έρπης (έρπης απλός), αλλαγή στη γεύση, απώλεια γεύσης, ούλα που αιμορραγούν ή στοματικά έλκη, αίσθημα καύσου στη γλώσσα, έλκη γλώσσας, φλεγμονώδη ούλα, οδοντικό πρόβλημα, ημικρανία, λοιμώξεις στο αναπνευστικό σύστημα, παραρρινοκολπίτιδα, ρινική αιμορραγία, μη παραγωγικός βήχας, γρήγορη ή δύσκολη αναπνοή, ρινική συμφόρηση ή καταρροή, δίψα, οδοντική διαταραχή,
- καρδιακό φύσημα (μη φυσιολογικοί ήχοι καρδιακού χτύπου), θωρακικός πόνος ή δυσφορία, αίσθημα λιποθυμίας, αίσθημα αδιαθεσίας, έξαψη, αυξημένη εφίδρωση, δυσανεξία στη ζέση και υπερβολική εφίδρωση, χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση, αίσθημα παλμών (έντονος καρδιακός ρυθμός), γρήγορος καρδιακός ρυθμός,
- τυμπανισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπενία, εντερικά αέρια (φούσκωμα), αυξημένη όρεξη, ερεθισμένο παχύ έντερο, ερεθισμός του προστάτη, ίκτερος (κίτρινο δέρμα), χαλαρά κόπρανα, πόνος γύρω από τα πλευρά σας στη δεξιά πλευρά, διογκωμένο συκώτι, στομαχική διαταραχή, συχνή ανάγκη για ούρηση, αυξημένη ποσότητα ούρων από τη συνηθισμένη, ουρολοίμωξη, μη φυσιολογικά ούρα,
- δυσμηνόρροια, ακανόνιστη έμμηνος ρύση ή αμηνόρροια, μη φυσιολογικά έντονα και παρατεταμένες έμμηνες ρύσεις, επώδυνη έμμηνος ρύση, διαταραχή των ωοθηκών ή του κόλπου, μαστοδυνία, πρόβλημα στύσης,
- ανώμαλη υφή τριχώματος, ακμή, αρθρίτιδα, μώλωπες, έκζεμα (φλεγμονώδες, κόκκινο, κνησμώδες και ξηρότητα του δέρματος με πιθανές διαρρέουσες αλλοιώσεις), κνίδωση, αυξημένη ή μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, διαταραχή όνυχα, μυϊκοί σπασμοί, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκίασης, άλγος μέλους, πόνος στις αρθρώσεις, τρεμάμενα χέρια, ψωρίαση,

πρησμένα ή διογκωμένα χέρια και αστράγαλοι, ευαισθησία στο ηλιακό φως, εξάνθημα με ανυψωμένες κηλιδωτές αλλοιώσεις, ερυθρότητα του δέρματος ή δερματική διαταραχή, διογκωμένο πρόσωπο, διογκωμένοι αδένες (διογκωμένοι λεμφαδένες), τεντωμένοι μύες, όγκος (μη καθορισμένος), αστάθεια στο βάδισμα, υδατική διαταραχή.

Οχι συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- ακούσματα ή οπτικές εικόνες που δεν υπάρχουν,
- καρδιακή προσβολή, προσβολή πανικού,
- αντίδραση υπερευαισθησίας στο φάρμακο,
- φλεγμονή του παγκρέατος, πόνος στα οστά, σακχαρώδης διαβήτης,
- μυϊκή αδυναμία.

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- επιληπτική κρίση (σπασμοί),
- πνευμονία,
- ρευματοειδής αρθρίτιδα, νεφρικά προβλήματα,
- σκουρόχρωμα ή αιματηρά κόπρανα, έντονος κοιλιακός πόνος,
- σαρκοείδωση (μια νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο και διόγκωση στις αρθρώσεις, δερματικές αλλοιώσεις και διόγκωση αδένων),
- αγγειίτιδα.

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):

- αυτοκτονία,
- εγκεφαλικό επεισόδιο (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια)

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες(η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων,
- μανία (υπερβολικός ή ανεξήγητος ενθουσιασμός),
- περικαρδίτιδα (φλεγμονή του εξωτερικού τοιχώματος της καρδιάς), περικαρδιακή συλλογή [μια συγκέντρωση υγρού που αναπτύσσεται ανάμεσα στο περικάρδιο (το εξωτερικό τοίχωμα της καρδιάς) και την ίδια την καρδιά],
- αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το συνδυασμό αυτού του φαρμάκου και ενός προϊόντος ιντερφερόνης άλφα-2b **σε παιδιά και εφήβους:**

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- μειώσεις στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, δύσπνοια, ζάλη), μείωση στα ουδετερόφιλα (που σας κάνουν περισσότερο ευάλωτους σε διαφορετικές λοιμώξεις),
- μείωση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι, καταθλιπτικοί, να αυξήσει την ευαισθησία σας στο κρύο και άλλα συμπτώματα),
- αίσθημα κατάθλιψης ή ευερεθιστότητας, αίσθημα αδιαθεσίας στο στομάχι, αίσθημα αδιαθεσίας, μεταβολές στη διάθεση, αίσθημα κόπωσης, δυσκολία στην επέλευση και τη διατήρηση του ύπνου, ιογενής λοίμωξη, αδυναμία,
- διάρροια, ζαλάδα, πυρετός, γριπώδη συμπτώματα, πονοκέφαλος, απώλεια ή αύξηση της όρεξης, απώλεια βάρους, μείωση στο ρυθμό ανάπτυξης (ύψος και βάρος), πόνος γύρω από τα πλευρά σας στη δεξιά πλευρά, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος), ρίγη, στομαχικός πόνος, έμετος,
- ξηροδερμία, τριχόπτωση, ερεθισμός, κνησμός, πόνος στους μύες, μυϊκοί πόνοι, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες, εξάνθημα.

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- μείωση στον αριθμό των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια (που μπορεί να οδηγήσουν σε εύκολους μώλωπες και αυθόρμητη αιμορραγία),
- περίσσεια τριγλυκεριδίων στο αίμα, περίσσεια ουρικού οξέος (όπως στην ουρική αρθρίτιδα) στο αίμα, αύξηση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (η οποία μπορεί να προκαλέσει νευρικότητα, δυσανεξία στη ζέστη και υπερβολική εφίδρωση, απώλεια βάρους, αίσθημα παλμών, τρόμο),
- διέγερση, οργή, επιθετική συμπεριφορά, διαταραχή συμπεριφοράς, δυσκολία συγκέντρωσης, συναισθηματική αστάθεια, λιποθυμία, αίσθημα άγχους ή νευρικότητας, αίσθηση ψυχρού, αίσθημα σύγχυσης, αίσθημα ανησυχίας, αίσθημα υπνηλίας, έλλειψη ενδιαφέροντος ή προσοχής, αλλαγές στη διάθεση, πόνος, κακή ποιότητα ύπνου, υπνοβασία, απόπειρα αυτοκτονίας, δυσκολία στον ύπνο, ασυνήθιστα όνειρα, επιθυμία να βλάψετε τον εαυτό σας,
- βακτηριακές λοιμώξεις, κοινό κρυολόγημα, μυκητιασικές λοιμώξεις, μη φυσιολογική όραση, ξηρά ή δακρυσμένα μάτια, λοίμωξη του ωτός, ερεθισμός ή πόνος ή λοίμωξη στα μάτια, αλλαγή στη γεύση, αλλαγές στη φωνή σας, επιχείλιος έρπης, βήχας, φλεγμονώδη ούλα, ρινορραγία, ερεθισμός της μύτης, πόνος του στόματος, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος), γρήγορη αναπνοή, αναπνευστικές λοιμώξεις, σκασμένα χείλη και σχισμές στις άκρες του στόματος, δύσπνοια, παραρρινοκολπίτιδα, παρμός, στοματικά έλκη, έλκη γλώσσας, μπουκωμένη μύτη ή μύτη που τρέχει, πονόλαιμος, πόνος στα δόντια, οδοντικό απόστημα, διαταραχή οδόντος, ίλιγγος (αίσθημα περιστροφής), αδυναμία,
- θωρακικός πόνος, έξαψη, αίσθημα παλμών (έντονος καρδιακός ρυθμός), γρήγορος καρδιακός ρυθμός,
- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία,
- παλινδρόμηση οξέος, οσφυαλγία, ακράτεια ούρων κατά τη διάρκεια του ύπνου, δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική ή ορθική διαταραχή, ακράτεια, αυξημένη όρεξη, φλεγμονή της μεμβράνης του στομάχου και του εντέρου, στομαχική διαταραχή, χαλαρά κόπρανα,
- διαταραχές στην ούρηση, ουρολοίμωξη,
- δυσμηνόρροια, ακανόνιστη έμμηνος ρύση ή αμηνόρροια, μη φυσιολογικά έντονα και παρατεταμένες έμμηνες ρύσεις, διαταραχή του κόλπου, φλεγμονή του κόλπου, πόνος στους όρχεις, ανάπτυξη χαρακτηριστικών του ανδρικού σώματος,
- ακμή, μώλωπες, έκζεμα (φλεγμονώδεις, κόκκινο, κνησμώδεις και ξηρότητα του δέρματος με πιθανές διαρρέουσες αλλοιώσεις), αυξημένη ή μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αυξημένη εφίδρωση, αύξηση στη μυϊκή κίνηση, τεντωμένος μυς, πόνος στα άκρα, διαταραχή όνυχα, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκίασης, χλωμό δέρμα, εξάνθημα με ανυψωμένες κηλιδωτές αλλοιώσεις, τρεμάμενα χέρια, ερυθρότητα του δέρματος ή δερματική διαταραχή, δυσχρωματισμός δέρματος, δερματική ευαισθησία στο ηλιακό φως, πληγή στο δέρμα, διόγκωση λόγω του σχηματισμού περίσσειας νερού, διογκωμένοι αδένες (διογκωμένοι λεμφαδένες), τρέμουλο, όγκος (μη καθορισμένος).

Όχι συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- μη φυσιολογική συμπεριφορά, συναισθηματική διαταραχή, φόβος, εφιάλτης,
- αιμορραγία του βλεννογόνιου υμένα που συστοιχίζει την εσωτερική επιφάνεια των βλεφάρων, θαμπή όραση, υπνηλία, δυσανεξία στο φως, κνησμώδη μάτια, άλγος προσώπου, φλεγμονώδη ούλα,
- θωρακική δυσφορία, δυσκολία στην αναπνοή, λοίμωξη του πνεύμονα, ρινική δυσφορία, πνευμονία, συριγμός,
- χαμηλή αρτηριακή πίεση,
- διογκωμένο συκώτι,
- επώδυνη έμμηνος ρύση,
- κνησμώδης πρωκτική περιοχή (οξουρίαση ή ασκαριδίαση), φλυκταινώδεις εξάνθημα (έρπης), μειωμένη ευαισθησία στην αφή, μυϊκές δεσμιδώσεις, πόνος στο δέρμα, ωχρότητα, αποφλοίωση του δέρματος, ερυθρότητα, διόγκωση.

Η απόπειρα αυτοτραυματισμού έχει επίσης αναφερθεί σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους.

Αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με ένα προϊόν άλφα ιντερφερόνης μπορεί επίσης να προκαλέσει:

- απλαστική αναιμία, αμιγή απλασία της ερυθράς σειράς (μια κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων), αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κούραση και έλλειψη ενέργειας,
- παραισθήσεις, λοίμωξη του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος,
- φλεγμονή του παγκρέατος,
- σοβαρά εξανθήματα τα οποία μπορεί να σχετίζονται με φλύκταινες στο στόμα, τη μύτη, τα μάτια και σε άλλες βλεννογόνες μεμβράνες (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σχηματισμός φλυκταίνων και αποφλοιώση της ανώτερης στοιβάδας του δέρματος).

Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το συνδυασμό αυτού του φαρμάκου και ενός προϊόντος άλφα ιντερφερόνης:

- μη φυσιολογικές σκέψεις, άκουσμα ή ενόραση εικόνων που δεν υπάρχουν, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, αποπροσανατολισμός,
- αγγειοοίδημα (διόγκωση των χεριών, των ποδιών, των αστραγάλων, του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, ή του λαιμού η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή),
- σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μια αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που προσβάλλει τους οφθαλμούς, το δέρμα και τις μεμβράνες των ωτών, τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό),
- βρογχόσπασμο και αναφυλαξία (μια σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), συνεχής βήχας,
- οφθαλμικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης βλάβης του αμφιβληστροειδούς, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, φλεγμονή του οπτικού νεύρου, πρήξιμο του οφθαλμού και βαμβakoειδείς κηλίδες (λευκές εναποθέσεις στον αμφιβληστροειδή),
- διογκωμένη κοιλιακή περιοχή, καύσος στομάχου, δυσκολία στην κένωση ή επώδυνη κένωση,
- αντιδράσεις οξείας υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), μώλωπες, έντονος πόνος σε κάποιο άκρο, πόνος κάτω άκρου ή μηρού, απώλεια εύρους κινητικότητας, δυσκαμψία, σαρκοειδωση (μια νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο και διόγκωση των αρθρώσεων, αλλοιώσεις δέρματος και διογκωμένους αδένες).

Αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί επίσης να προκαλέσει:

- σκούρα, θολά ή μη φυσιολογικού χρώματος ούρα,
- δυσκολία στην αναπνοή, αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας, θωρακικό άλγος, πόνο κάτω αριστερού βραχίονα, πόνο στη γνάθο,
- απώλεια συνείδησης,
- απώλεια χρήσης, πτώση ή απώλεια της δύναμης των μυών του προσώπου, απώλεια της αίσθησης,
- απώλεια όρασης.

Εσείς ή αυτός που σας φροντίζει θα πρέπει να τηλεφωνήσει αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποια από αυτές τις ανεπιθυμητές ενέργειες.

Εάν είστε **ενήλικας ασθενής με συνλοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνει αντι-HIV θεραπεία**, η προσθήκη αυτού του φαρμάκου και πεγκιντερφερόνης άλφα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας σας (αντι-ρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (cART)) και να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση, ηπατική ανεπάρκεια και ανάπτυξη αιματολογικών ανωμαλιών (μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο, ορισμένων λευκοκυττάρων που καταπολεμούν τη λοίμωξη και των κυττάρων πήξης του αίματος που καλούνται αιμοπετάλια) (NRTI).

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνουν cART, οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν εμφανισθεί με το συνδυασμό ριμπαβιρίνης και πεγκιντερφερόνης άλφα-2b (δεν αναφέρονται παραπάνω στις ανεπιθύμητες ενέργειες για ενήλικες):

- μειωμένη όρεξη,
- οσφυαλγία,
- CD4 λεμφοκύτταρα μειωμένα,
- ελλιπής μεταβολισμός του λίπους,

- ηπατίτιδα,
- άλγος μέλους,
- καντιντίαση του στόματος (μυκητώδης στοματίτιδα),
- ποικίλλες ανωμαλίες στις εργαστηριακές τιμές του αίματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**.

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ribavirin Teva

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε μεταβολή στην εμφάνιση των καψακίων.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ribavirin Teva

Η δραστική ουσία είναι ριμπαβιρίνη 200 mg

Τα άλλα συστατικά είναι ασβέστιο όξινο φωσφορικό, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό. Το κέλυφος του καψακίου περιέχει τιτανίου διοξείδιο (E171) και ζελατίνη. Η εκτύπωση στο κέλυφος του καψακίου περιέχει κόμμεα λάκκας, τιτανίου διοξείδιο (E171) και ινδικοκαρμίνιο.

Εμφάνιση του Ribavirin Teva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Ribavirin Teva είναι ένα άσπρο, αδιαφανές, σκληρό καψάκιο εντυπωμένο με μπλε μελάνι.

Το Ribavirin Teva είναι διαθέσιμο σε διαφορετικές συσκευασίες που περιέχουν 84, 112, 140 ή 168 καψάκια προς κατάποση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει τη συσκευασία που είναι καλύτερη για σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

Παραγωγός

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

Teva Pharma SLU
C/C, no 4
Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.