

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ribavirin Teva 200 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena Ribavirin Teva kapsula satur 200 mg ribavirīna (*Ribavirinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Baltas, necaurspīdīgas un ar zilās tintes uzrakstu.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ribavirin Teva kombinācijā ar citām zālēm ir indicēts hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ribavirin Teva kombinācijā ar citām zālēm ir indicēts hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pediatriem pacientiem (bērniem vecumā no 3 gadiem un pusaudžiem), kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju un kuriem nav dekompensētas aknu slimības (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un kontrolēt ārsts, kam ir pieredze hroniska C hepatīta ārstēšanā.

#### Devas

Ribavirin Teva jālieto kombinētā terapijā, kā aprakstīts 4.1. apakšpunktā.

Papildu informāciju par zālēm, kuras tiek lietotas kopā ar Ribavirin Teva, un ieteikumus par to devu, lietojot vienlaikus ar Ribavirin Teva, skatīt atbilstošo zāļu aprakstā (ZA).

Ribavirin Teva kapsulas jālieto iekšķīgi katru dienu divās reizēs devās (no rīta un vakarā) ēšanas laikā.

#### *Pieaugušie:*

Ribavirin Teva ieteicamā deva un lietošanas ilgums ir atkarīgs no pacienta ķermeņa masas un kombinētā terapijā lietotajām zālēm. Sīkāku informāciju skatīt kombinācijā ar Ribavirin Teva lietoto zāļu ZA.

Tad, ja nav īpašu norādījumu par devu, jālieto šāda deva atkarībā no pacienta ķermeņa masas:  
< 75 kg = 1 000 mg un > 75 kg = 1 200 mg.

#### *Pediatrikā populācija:*

dati par lietošanu bērniem līdz 3 gadu vecumam nav pieejami.

Piezīme: pacientiem, kas sver <47 kg, vai kuri nespēj norīt kapsulu, ir pieejams un, ja piemērots, ir jāizmanto ribavirīna šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Ribavirīna deva bērniem un pusaudžiem tiek noteikta atkarībā no pacienta ķermeņa masas.

Piemēram, deva atkarībā no ķermeņa masas, lietojot kopā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu, norādīta **1. tabulā**. Informāciju par zālēm, kas tiek lietotas kombinācijā ar ribavirīnu, skatīt atbilstošo zaļu ZA, jo dažas kombinētās terapijas shēmas neatbilst **1. tabulā** sniegtajiem norādījumiem par ribavirīna devu.

<b>1. tabula</b> Kombinācijā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu ribavirīna deva pediatriem pacientiem atkarībā no ķermeņa masas		
Pacienta ķermeņa masa (kg)	Ribavirīna dienas deva	200 mg kapsulu skaits
47 - 49	600 mg	3 kapsulas <sup>a</sup>
50 -65	800 mg	4 kapsulas <sup>b</sup>
> 65	Skatīt ieteikumu par devu pieaugušajiem (1. tabula)	

a: 1 no rīta, 2 vakarā

b: 2 no rīta, 2 vakarā

*Devas pielāgošana blakusparādību gadījumā*

*Devas pielāgošana pieaugušajiem*

Ribavirīna devas samazināšana ir atkarīga no sākotnējās ribavirīna devas, kas, savukārt, ir atkarīga no kombinācijā ar ribavirīnu lietotajām zālēm.

Ja pacientam ir būtiska nevēlama blakusparādība, kas iespējami saistīta ar ribavirīnu, ribavirīna deva jāpielāgo vai, ja nepieciešams, tā lietošana jāpārtrauc, līdz blakusparādība izzūd vai samazinās tās smaguma pakāpe.

**2. tabulā** sniegti norādījumi par devas pielāgošanu un ribavirīna lietošanas pārtraukšanu atkarībā no hemoglobīna koncentrācijas, pacienta sirds slimības un netiešā bilirubīna koncentrācijas.

<b>2. tabula.</b> Rīcība nevēlamu blakusparādību gadījumā		
Laboratoriskie raksturlielumi	Samazināt ribavirīna devu* tad, ja:	Pārtraukt ribavirīna lietošanu tad, ja:
Hemoglobīna līmenis pacientiem bez sirds slimības	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobīna līmenis pacientiem, kuri anamnēzē ir stabila sirds slimība	jebkuru terapijas 4 nedēļu laikā hemoglobīna līmenis ir pazeminājies par $\geq 2$ g/dl (pastāvīga devas samazināšana)	< 12 g/dl, neraugoties uz samazinātas devas lietošanu 4 nedēļas
Bilirubīns – netiešais	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (pieaugušajiem)

\* Pacientiem, kuri lieto 1 000 mg (< 75 kg) vai 1 200 mg (> 75 kg) devu, ribavirīna deva jāsamazina līdz 600 mg dienā (lietojot kā vienu 200 mg kapsulu no rīta un divas 200 mg kapsulas vakarā). Ja traucējumi izzūd, Ribavirin Teva lietošanu var atsākt ar 600 mg devu dienā un turpmāk, pēc ārstējošā ārsta ieskata, devu var palielināt līdz 800 mg dienā. Taču atsākt lielāku devu lietošanu nav ieteicams. Pacientiem, kuri lieto 800 mg (< 65 kg) – 1 000 mg (65-80 kg) – 1 200 mg (81-105 kg) vai 1400 mg (> 105 kg) devu, ribavirīna dienas deva pirmajā reizē jāsamazina par 200 mg (izņemot pacientus, kuri saņem 1 400 mg – dienas deva jāsamazina par 400 mg). Ja nepieciešams, otrajā reizē ribavirīna dienas deva jāsamazina vēl par 200 mg. Pacientiem, kuriem ribavirīna dienas deva samazināta līdz 600 mg, viena 200 mg kapsula jālieto no rīta un divas 200 mg kapsulas – vakarā.

Ja radusies būtiska nevēlama blakusparādība, kas iespējami saistīta ar zālēm, kuras tiek lietotas kombinācijā ar ribavirīnu, sīkāku informāciju skatīt atbilstošo zaļu ZA, jo dažas kombinētās terapijas shēmas neatbilst **2. tabulā** sniegtajiem norādījumiem par ribavirīna devas pielāgošanu un/vai lietošanas pārtraukšanu.

*Devas pielāgošana pediatriem pacientiem*

Pielāgojot devu pediatriem pacientiem bez sirds slimības, jāievēro tādi paši norādījumi, kādi sniegti par pieaugušajiem bez sirds slimības atkarībā no hemoglobīna līmeņa (**2. tabula**).

Datu par pediatriem pacientiem ar sirds slimību nav (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**3. tabulā** sniegti norādījumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu, pamatojoties uz netiešā bilirubīna koncentrāciju pacienta asinīs.

<b>3. tabula.</b> Rīcība nevēlamu blakusparādību gadījumā	
Laboratoriskais raksturlielums	Pārtraukt ribavirīna lietošanu tad, ja:
Bilirubīns – netiešais	> 5 mg/dl (> 4 nedēļas) (bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar alfa-2b interferonu) vai > 4 mg/dl (> 4 nedēļas) (bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar alfa-2b peginterferonu)

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)*

Nozīmīgas ar pacienta vecumu saistītas ietekmes uz ribavirīna farmakokinētiku šķietami nav. Taču, tāpat kā gados jaunākiem pacientiem, pirms ribavirīna lietošanas sākšanas jāpārbauda nieru darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediatrie pacienti (bērni vecumā no 3 gadiem un pusaudži)*

Ribavirīnu var lietot kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ribavirīna zāļu forma jāizvēlas atkarībā no pacienta individuālajām īpašībām. Ribavirīna drošums un efektivitāte, lietojot kopā ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem, šiem pacientiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Turpmākus norādījumus par devu kombinētās terapijas gadījumā skatīt kombinācijā ar ribavirīnu lietoto zāļu ZA.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Ribavirīna farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir izmainīta šķietamā kreatinīna klīrensa samazināšanas dēļ šiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ visiem pacientiem pirms terapijas ar ribavirīnu ieteicams pārbaudīt nieru darbību. Pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir 30-50 ml/min) pārmaiņus jālieto 200 mg un 400 mg dienas deva. Pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) un pacientiem ar galastadijas nieru slimību (GSNS) vai pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, ribavirīns jālieto 200 mg dienas devā. **4. tabulā** sniegti norādījumi par devas pielāgošanu pacientiem ar nieru disfunkciju. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem jāuzrauga rūpīgāk attiecībā uz anēmijas rašanos. Dati par devas pielāgošanu pediatriem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

<b>4. tabula.</b> Devas pielāgošana pieaugušiem pacientiem nieru darbības traucējumu gadījumā	
<b>Kreatinīna klīrenss</b>	<b>Ribavirīna deva (dienā)</b>
No 30 līdz 50 ml/min	Pārmaiņus 200 mg un 400 mg deva katru otro dienu
Mazāk par 30 ml/min	200 mg dienā
Hemodialīze (GSNS)	200 mg dienā

##### *Aknu darbības traucējumi*

Noskaidrots, ka nav saistības starp ribavirīna farmakokinētiku un aknu darbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Informāciju par lietošanu pacientiem ar dekompensētu cirozi skatīt kombinācijā ar ribavirīnu lietoto zāļu ZA.

#### Lietošanas veids

Ribavirin Teva kapsulas jālieto iekšķīgi kopā ar pārtiku.

### 4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.4., 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā ribavirīna lietošanu drīkst sākt tikai pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta iegūšanas tieši pirms terapijas.
- Barošanas ar krūti laikā.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, ietverot nestabilu un nekontrolētu sirds slimību pēdējos sešos mēnešos (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Hemoglobīnopātijas (piemēram, talasēmija, sirpjveida šūnu anēmija).

Informāciju par kombinācijā ar Ribavirin Teva lietoto zāļu specifiskajām kontrindikācijām skatīt atbilstošo zāļu ZA.

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ribavirīns jālieto kombinācijā ar citām zālēm (skatīt 5.1. apakšpunktu)..

Sīkāku informāciju par zemāk norādīto nevēlamo blakusparādību kontroli un aprūpi pirms terapijas sākšanas, kā arī citus brīdinājumus, kas saistīti ar alfa (peg)interferonu, skatīt alfa (peg)interferona zāļu ZA.

Ar ribavirīnu un alfa (peg)interferona kombinēto terapiju ir saistītas vairākas būtiskas nevēlamas blakusparādības. Tās ietver:

- smagas psihiskās un centrālās nervu sistēmas blakusparādības (piemēram, depresiju, pašnāvnieciskas domas, pašnāvības mēģinājumu un agresīvu uzvedību u.c.);
- augšanas nomākumu bērniem un pusaudžiem, kas dažiem pacientiem var būt neatgriezenisks;
- paaugstinātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmeni bērniem un pusaudžiem;
- smagas acu slimības;
- zobu un periodonta slimības.

#### Pediātriskā populācija

Pieņemot lēmumu neatlikt kombinēto terapiju ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu līdz pusaudžu vecumam, ir svarīgi ņemt vērā, ka šāda kombinētā terapija ir izraisījusi augšanas nomākumu, kas dažiem pacientiem var būt neatgriezenisks. Lēmums sākt terapiju katrā gadījumā jāpieņem individuāli.

#### Hemolīze

Klīniskos pētījumos hemoglobīna līmeņa samazināšanos < 10 g/dl novēroja līdz 14 % pieaugušo pacientu un 7 % bērnu un pusaudžu ar ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu ārstētu pacientu. Kaut gan ribavirīnam nepiemīt tieša iedarbība uz sirds un asinsvadu sistēmu, ar ribavirīna lietošanu saistītā anēmija var pasliktināt sirdsdarbību, pastiprināt koronārās sirds slimības simptomus vai izraisīt abu veidu traucējumus. Tādēļ pacientiem ar esošu sirds slimību ribavirīns jālieto uzmanīgi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sirds stāvoklis jānovērtē pirms ārstēšanas un klīniski jākontrolē terapijas laikā, ja stāvoklis pasliktinās, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Sirds un asinsvadu sistēma

Pieaugušie pacienti ar sastrēguma sirds mazspēju anamnēzē, miokarda infarktu un/vai bijušiem vai esošiem sirds ritma traucējumiem rūpīgi jānovēro. Pacientiem ar esošiem sirdsdarbības traucējumiem pirms ārstēšanas un tās laikā ieteicams veikt elektrokardiogrāfisku izmeklēšanu. Sirds ritma traucējumus (galvenokārt supraventrikulāras aritmijas) parasti var novērst ar konvencionālu terapiju, bet to dēļ var būt nepieciešama arī terapijas pārtraukšana. Nav datu par bērniem vai pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

#### Teratogēnas iedarbības risks

Pirms ribavirīna lietošanas sākšanas ārstam ir vispusīgi jāinformē gan vīrieši, gan sievietes par ribavirīna teratogēnās iedarbības risku, nepieciešamību pastāvīgi lietot efektīvu pretapaugļošanās

metodī, iespēju, ka pretapaugļošanās metode būs neefektīva, un grūtniecības iespējamām sekām, ja tā iestājusies ribavirīna lietošanas laikā vai pēc tās beigām (skatīt 4.6. apakšpunktu). Informāciju par laboratorisko kontroli grūtniecības laikā skatīt punktā “Laboratoriskās pārbaudes”.

#### Akūta paaugstināta jutība

Ja attīstās akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, nātrene, angioneirotiska tūska, bronhu spazmas, anafilakse), ribavirīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša medicīniska ārstēšana. Pārejošu izsitumu dēļ ārstēšana nav jāpārtrauc.

#### Aknu darbība

Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā attīstās izteikti aknu darbības traucējumi, rūpīgi jānovēro. Ieteikumus par zāļu lietošanas pārtraukšanu vai devas pielāgošanu skatīt kombinācijā ar ribavirīnu lietoto zāļu ZA.

#### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ribavirīna farmakokinētika atšķiras, jo šiem pacientiem ir samazināts šķietamais klīrenss. Tādēļ pirms ribavirīna lietošanas sākšanas visiem pacientiem ieteicams pārbaudīt nieru darbību. Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem ir būtiski palielināta ribavirīna koncentrācija plazmā, pieaugušiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min ieteicams pielāgot ribavirīna devu. Dati par devas pielāgošanu pediatriem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Terapijas laikā rūpīgi jākontrolē hemoglobīna koncentrācija un, ja nepieciešams, jāveic korektīvas darbības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Iespējamā imunitātes nomākuma pastiprināšanās

Literatūrā ir bijuši ziņojumi par pancitopēniju un kaulu smadzeņu nomākumu, kas parādās 3 līdz 7 nedēļu laikā pēc ribavirīna un peginterferona vienlaicīgas lietošanas ar azatioprīnu. Četru līdz sešu nedēļu laikā pēc vienlaicīgas pretvīrusu HCV un azatioprīna terapijas atcelšanas šī mielotoksicitāte bija atgriezeniska un pēc kāda no šo zāļu lietošanas atsākšanas monoterapijas veidā neatkārtojās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### HCV/HIV vienlaicīgā infekcija

Mitohondriālā toksicitāte un pienskābā acidoze: Ar piesardzību jālieto HIV pozitīviem pacientiem ar HCV, kuri saņem nukleozīdu reverso transkriptāzes inhibitoru (NRTI) terapiju (it īpaši ddI un d4T) kopā ar alfa interferonu un ribavirīnu. Ārstam vajadzētu uzmanīgi sekot mitohondriālās toksicitātes un pienskābās acidozes marķieriem pie ribavirīna uzņemšanas HIV-pozitīvai populācijai, kas lieto NRTI terapiju. Papildu informāciju skatīt 4.5. apakšpunktā.

#### *Aknu dekompensācija ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi:*

Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot kombinētu pretretrovīrusu terapiju (kART), var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākumam. Pacientiem ar vienlaikus esošām infekcijām citi sākotnēji faktori, kas var būt saistīti ar lielāku aknu dekompensācijas risku, ir ārstēšana ar didanozīnu un palielināta bilirubīna koncentrācija serumā.

Pacientus ar vienlaikus esošām infekcijām, kas saņem terapiju pret retrovīrusu (PRV) un hepatītu, stingri jānovēro, novērtējot *Child-Pugh* punktu skaitu ārstēšanas laikā. Ieteikumus par zāļu lietošanas pārtraukšanu vai devas pielāgošanu skatīt kombinācijā ar ribavirīna lietoto ZA. Pacientiem, kam stāvoklis progresē līdz aknu dekompensācijai, prehepatīta terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāpārvērtē PRV terapija.

#### *Hematoloģiskas novirzes ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem:*

vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti, kas saņem ārstēšanu ar alfa-2b peginterferonu/ribavirīnu un kART, var būt palielināts hematoloģisku noviržu attīstīšanās risks (neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija), salīdzinot ar tikai ar HCV inficētiem pacientiem. Lai gan lielāko daļu šo pacientu var ārstēt, samazinot devu, šai pacientu grupā jāveic stingra hematoloģisko raksturlielumu uzraudzība (skatīt 4.2. apakšpunktu un tālāk “Laboratoriskās pārbaudes” un 4.8. apakšpunktu).

Ar ribavirīnu un zidovudīnu ārstētiem pacientiem ir palielināts anēmijas risks; tādēļ ribavirīna lietošana vienlaikus ar zidovudīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### *Pacienti ar mazu CD4 skaitu:*

pacientiem ar vienlaikus esošām HCV/HIV infekcijām pieejams maz datu par efektivitāti un drošumu (N = 25), ja pacientiem CD4 skaits ir mazāks par 200 šūnām/ $\mu$ l. Tādēļ, ārstējot pacientus ar mazu CD4 skaitu, jāievēro piesardzība.

Lūdzu izlasiet atbilstošu pretretrovīrusu zāļu ZA, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar HCV terapiju, lai pārzinātu un ārstētu toksisku ietekmi, kas raksturīga katram līdzeklim un iespējamai kombinētai toksiskai ietekmei, lietojot vienlaikus ar ribavīrīnu.

### Laboratoriskās pārbaudes

Visiem pacientiem pirms terapijas sākšanas jāveic parastā asins analīze, asins bioķīmiskā analīze (pilna un diferencēta asinsaina -, trombocītu skaits, elektrolīti, seruma kreatinīns, aknu funkcionālie testi, urīnskābe) un grūtniecības tests. Pieļaujamās sākotnējās vērtības pirms ribavīrīna terapijas ordinēšanas:

Hemoglobīns                      Pieaugušie:  $\geq 12$  g/dl (sievietēm);  $\geq 13$  g/dl (vīriešiem)  
Bērni un pusaudži:  $\geq 11$  g/dl (sievietēm);  $\geq 12$  g/dl (vīriešiem)

Laboratoriskās pārbaudes jāveic 2. un 4. ārstēšanas nedēļā un periodiski pēc tam, cik bieži klīniski nepieciešams. Terapijas laikā periodiski jānosaka HCV-RNS līmenis (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ar ribavīrīnu hemolīzes dēļ var paaugstināties urīnskābes līmenis. Tādēļ rūpīgi jānovēro, vai predisponētiem pacientiem neattīstās podagra.

### Palīgviela(-s)

#### *Nātrijs*

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

*In vitro* pētījumu rezultāti, lietojot gan cilvēka, gan žurkas aknu mikrosomu preparātus, pierādīja, ka ribavīrīna metabolisms nav atkarīgs no citohroma P450 enzīmiem. Ribavīrīns neinhibē citohroma P450 enzīmus. Toksicitātes pētījumi neliecina, ka ribavīrīns inducētu aknu enzīmus. Tādēļ pastāv tikai neliela iespēja attīstīties mijiedarbībai saistībā ar P450 enzīmu.

Ribavīrīns, kam raksturīga inhibējoša ietekme uz inozīna monofosfātdehidrogenāzi, var traucēt azatioprīna metabolismu un, iespējams, izraisīt 6-metiltioinozīna monofosfāta (6-MTIMP) uzkrāšanos organismā, kas ar azatioprīnu ārstētiem pacientiem bijusi saistīta ar miotoksicitāti. No pegilēto alfa interferonu un ribavīrīna lietošanas vienlaikus ar azatioprīnu ir jāizvairās. Atsevišķos gadījumos, kad vienlaicīgas ribavīrīna un azatioprīna lietošanas sniegtais ieguvums atsvēr iespējamo risku, vienlaicīgas azatioprīna lietošanas laikā ieteicama stingra hematoloģiska kontrole, lai identificētu miotoksicitātes pazīmes, kuru gadījumā ārstēšana ar šīm zālēm jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav veikti pētījumi par ribavīrīna mijiedarbību ar citām zālēm, izņemot alfa-2b peginterferonu, alfa-2b interferonu un antacīdus.

Atkārtotu devu farmakokinētikas pētījumā nekonstatēja farmakokinētisku mijiedarbību starp ribavīrīnu un alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu.

#### *Antacīdi*

Lietoju vienlaikus magniju, alumīniju un simetikonu saturošu antacīdu līdzekli, mazinājās

ribavirīna 600 mg bioloģiskā pieejamība;  $AUC_{0-24}$  samazinājās par 14 %. Iespējams, bioloģiskās pieejamības mazināšanās šai pētījumā bija saistīta ar aizkavētu ribavirīna pārvietošanos vai mainītu pH. Šī mijiedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

#### *Nukleozīdu analogi*

Lietojot nukleozīdu analogus vienus pašus vai kombinācijā ar citiem nukleozīdiem var rasties pienskābā acidoze. Farmakoloģiskos pētījumos *in vitro* ribavirīns palielina purīna nukleozīdu fosforilizētos metabolītus. Šī darbība var radīt potenciālu pienskābās acidozes risku, kuru izraisa purīna nukleozīdu analogi (piemēram, didanozīns vai abakavīrs). Ribavirīna un didanozīna vienlaicīga lietošana netiek rekomendēta. Ir bijuši ziņojumi par mitohondriālo toksicitāti, īpaši pienskābo acidozi un pankreatītu, pat ar nāves gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja zidovudīns ietilpst HIV ārstēšanai izmantotajā shēmā, ziņots par anēmijas pastiprināšanos ribavirīna lietošanas dēļ, lai gan precīzs mehānisms vēl jānoskaidro. Palielināta anēmijas riska dēļ ribavirīna un zidovudīna vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja zidovudīns jau tiek lietots, jāapsver tā aizstāšana ar citu līdzekli kombinētas pretretrovīrusu terapijas (PRT) ietvaros. Tas būtu īpaši svarīgi pacientiem, kam anamnēzē ir zidovudīna izraisīta anēmija.

Pēc ribavirīna terapijas pārtraukšanas tā garā eliminācijas pusperioda dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu) mijiedarbības iespējamība var saglabāties vēl divus mēnešus (piecus ribavirīna eliminācijas pusperiodus).

Nav pierādījumu par ribavirīna mijiedarbību ar nenuklozīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitoriem vai proteāžu inhibitoriem.

Literatūrā ir ziņots par strīdīgām atradnēm par vienlaicīgu abakavīra un ribavirīna lietošanu. Daži dati liecina par zemāku atbildes reakciju uz pegilēta interferona/ribavirīna terapiju HIV/HCV vienlaicīgi inficētiem pacientiem, kas lieto ART saturošo abakavīru. Lietojot vienlaicīgi abus medikamentus jāievēro piesardzība.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes reproduktīvā vecumā/ kontracepcija vīriešiem un sievietēm

#### *Lietošana sievietēm*

Ribavirīnu nedrīkst lietot grūtniecēm (skatīt 4.3., 4.4. un 5.3. apakšpunktus). Sievietēm ļoti rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ribavirīnu pacientēm drīkst ordinēt tikai pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta iegūšanas tieši pirms terapijas sākuma. Reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un četrus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Šai laikā katru mēnesi jāveic grūtniecības tests (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja tomēr grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā vai četru mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, paciente jābrīdina par izteiktu ribavirīna teratogēnas iedarbības risku uz augli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Vīrieši un viņu partneres*

Ļoti rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās sievietei, kuras partneris lieto ribavirīnu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.3. apakšpunktus). Ribavirīns uzkrājas šūnā un ļoti lēni izdalās no organisma. Nav zināms, vai spermā esošam ribavirīnam ir potenciāla teratogēnā un genotoksiskā ietekme uz cilvēka embriju/augli. Lai gan dati par aptuveni 300 prospektīvi novērotām grūtniecībām, kad vecāki lietojuši ribavirīnu, neliecina par palielinātu anomāliju risku, salīdzinot ar vispārējo populāciju, ne arī par specifiskām anomāliju pazīmēm, gan pacientiem vīriešiem, gan viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka izmantot efektīvus pretapaugļošanās līdzekļus ārstēšanas laikā ar ribavirīnu un 7 mēnešus pēc ārstēšanas. Šai laikā regulāri reizi mēnesī jāveic grūtniecības tests. Vīrieši, kuru partneres ir grūtnieces, jāinformē par prezervatīva lietošanas nepieciešamību, lai mazinātu ribavirīna nokļūšanu partneres organismā.

### Grūtniecība



Ribavirīna lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta. Preklīniskos pētījumos pierādīta ribavirīna teratogēnā un genotoksiskā iedarbība (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ribavirīns izdalās ar mātes pienu. Ņemot vērā iespējamo blakusparādību rašanos zīdaiņiem, barošana ar krūti jāpārtrauc pirms ārstēšanas sākšanas.

#### Fertilitāte

Preklīniskie dati:

- Auglība: dzīvnieku pētījumos ribavirīns izraisīja atgriezenisku ietekmi uz spermatoģenēzi (skatīt 5.3. apakšpunktu).
- Teratogenitāte: ievērojama ribavirīna teratogēna un/vai embriocīdiska iedarbība konstatēta visām dzīvnieku sugām, ar kurām veikti atbilstoši pētījumi, lietojot divdesmito daļu no cilvēkam ieteiktās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).
- Genotoksicitāte: ribavirīns darbojas genotoksiski (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ribavirīns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr šo spēju var ietekmēt citas zāles, ko lieto kombinācijā ar ribavirīnu. Tādēļ pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā attīstās nogurums, miegainība vai apjukums, jāiesaka izvairīties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Īpašs drošuma jautājums ribavirīna lietošanas laikā ir hemolītiskā anēmija, kas rodas ārstēšanas pirmajās nedēļās. Ar ribavirīna lietošanu saistītā hemolītiskā anēmija var pavājināt sirds funkcijas un/vai pastiprināt pacientam jau esošu sirds slimību. Dažiem pacientiem ir novērota arī ar hemolīzi saistīta urīnskābes un netiešā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās.

Informācija par šajā apakšpunktā uzskaitītajām nevēlamajām blakusparādībām ir iegūta galvenokārt klīniskos pētījumos un/vai nevēlamo blakusparādību spontānos ziņojumos par ribavirīna lietošanu kombinācijā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu.

Papildu informāciju par nevēlamām blakusparādībām, kādas ziņotas kombinācijā ar ribavirīnu lietoto zāļu gadījumā, skatīt atbilstošo zāļu ZA.

##### Pieaugušie:

*Divkārsa terapija kopā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu*

Ribavirīna drošumu vērtē, izmantojot četrus klīniskos pētījumos (iepriekš ar interferonu neārstētiem pacientiem) iegūtos datus. Divos pētījumos vērtēja ribavirīna kombinācijā ar alfa-2b interferonu, divos pētījumos vērtēja ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar alfa-2b interferonu un ribavirīnu recidīva dēļ pēc interferona terapijas vai kuri tiek ārstēti īsāku laiku, ir labāks zāļu lietošanas drošums nekā aprakstīts tālāk.

##### Pieaugušiem novēroto nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

**5. tabulā** minētās nevēlamās blakusparādības pamato pieredze, kas klīnisko pētījumu laikā ir iegūta par 1 gadu ārstētiem, iepriekšēju terapiju nesaņēmušiem pieaugušiem pacientiem, kā arī lietošana pēcreģistrācijas perioda laikā. **5. tabulā** ir minētas arī dažas nevēlamās blakusparādības, kuras parasti ir izskaidrojamas ar interferona terapiju, bet var būt aprakstītas arī C hepatīta terapijas kontekstā (kombinācijā ar ribavirīnu). Nevēlamās blakusparādības, kuras varētu būt izskaidrojamas ar interferona monoterapiju, skatīt arī alfa-2b peginterferona un alfa-2b interferona zāļu aprakstos. Klasificējot pēc orgānu sistēmām, nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc to biežuma, ko apzīmē šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10000$  līdz

< 1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināmi. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>5. tabula</b>	Ribavirīna un pegilētā alfa-2b interferona vai alfa-2b interferona kombinācijas lietošanas izraisītās klīnisko pētījumu vai pēcreģistrācijas perioda laikā aprakstītās nevēlamās blakusparādības
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Ļoti bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts
Bieži:	Bakteriāla infekcija (tostarp sepse), sēnīšu infekcija, gripa, elpceļu infekcija, bronhīts, <i>herpes simplex</i> , sinusīts, vidusauss iekaisums, rinīts, urīnceļu infekcija
Retāk:	Dziļo elpceļu infekcija
Reti:	Pneimonijs*
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>	
Bieži:	Neprecizēti audzēji
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Anēmija, neitropēnija
Bieži:	Hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija
Ļoti reti:	Aplastiskā anēmija*
Nav zināmi:	Pilnīga sarkano šūnu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniska purpura, trombotiska trombocitopēniska purpura
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Retāk:	Paaugstināta jutība pret zālēm
Reti:	Sarkoidoze*, reimatoīdais artrīts (no jauna radies vai paasinājums)
Nav zināmi:	<i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindroms, sistēmiskā sarkanā vilkēde, vaskulīts, akūtas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp arī nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, anafilakse
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Hipotireoze, hipertireoze
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Anoreksija
Bieži:	Hiperlikēmija, hiperurikēmija, hipokalciēmija, dehidratācija, palielināta ēstgriba
Retāk:	Cukura diabēts, hipertrigliceridēmija*
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Depresija, trauksme, emocionāla nelīdzsvarotība, bezmiegs
Bieži:	Domas par pašnāvību, psihoze, agresīva uzvedība, apjukums, uzbudinājums, dusmas, garastāvokļa pārmaiņas, uzvedības pārmaiņas, nervozitāte, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme, apātija, patoloģiski sapņi, patoloģiska raudāšana
Retāk:	Pašnāvības mēģinājumi, panikas lēkme, halucinācijas
Reti:	Bipolāri traucējumi
Ļoti reti:	Pašnāvība*
Nav zināmi:	Slepkavnieciskas domas*, mānija*, psihiskā stāvokļa izmaiņas
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Galvassāpes, reibonis, sausa mute, koncentrēšanās traucējumi

Bieži:	Amnēzija, atmiņas traucējumi, sinkope, migrēna, ataksija, parestēzija, disfonija, garšas sajūtas zudums, hipoestēzija, hiperestēzija, hipertoniya, miegainība, uzmanības traucējumi, trīce, garšas sajūtas traucējumi
Retāk:	Neiropātija, perifēra neiropātija
Reti:	Krampji (konvulsijas)*
Ļoti reti:	Cerebrovaskulāra asiņošana*, cerebrovaskulāra išēmija*, encefalopātija*, polineuropātija*
Nav zināmi:	Sejas paralīze, mononeuropātijas
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži:	Redzes traucējumi, neskaidra redze, konjunktivīts, acu kairinājums, sāpes acīs, redzes patoloģijas, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sausas acis
Reti:	Tīklenes asiņošana*, retinopātijas (tostarp arī makulas tūska)*, tīklenes artērijas aizsprostojums*, tīklenes vēnas aizsprostojums*, redzes nerva iekaisums*, redzes nerva papillas tūska*, redzes asuma vai redzes lauka zudums*, tīklenes eksudāti*
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	
Bieži:	Vertigo, dzirdes traucējumi/zudums, troksnis ausīs, sāpes ausīs
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Bieži:	Sirdsklauves, tahikardija
Retāk:	Miokarda infarkts
Reti:	Kardiomiopātija*, aritmija*
Ļoti reti:	Sirds išēmija*
Nav zināmi:	Perikarda izvīdums*, perikardīts*
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Hipotensija, hipertensija, pietvīkums
Reti:	Vaskulīts
Ļoti reti:	Perifērā išēmija*
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Ļoti bieži:	Elpas trūkums, klepus
Bieži:	Deguna asiņošana, elpošanas traucējumi, sastrēgums elpceļos, sastrēgums deguna blakusdobumos, aizlikts deguns, izdalījumi no deguna, pastiprināta augšējo elpceļu sekrēcija, faringolaringeālas sāpes, sauss klepus
Ļoti reti:	Plaušu infiltrācija*, pneimonīts*, intersticiāls pneimonīts*
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā
Bieži:	Čūlainis stomatīts, stomatīts, čūlu veidošanās mutes dobumā, kolīts, sāpes vēdera labās puses augšējā kvadrantā, dispepsija, gastroezofageāls atvīlnis*, glosīts, heilīts, vēdera uzpūšanās, smaganu asiņošana, smaganu iekaisums, šķidra vēdera izeja, zobu bojājumi, aizcietējums, gāzu uzkrāšanās
Retāk:	Pankreatīts, sāpes mutes dobumā
Reti:	Išēmisks kolīts
Ļoti reti:	Čūlainais kolīts
Nav zināmi:	Periodontoze, zobu bojājumi, mēles pigmentācija
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Hepatomegālija, dzelte, hiperbilirubinēmija*
Ļoti reti:	Hepatotoksicitāte (tostarp arī nāves gadījumi)*
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Alopēcija, nieze, sausa āda, izsitumi

Bieži:	Psoriāze, psoriāzes saasinājumi, ekzēma, fotosensibilizācijas reakcijas, makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, svīšana naktī, hiperhidroze, dermatīts, pinnes, furunkuli, apsārtums, nātrene, ādas patoloģijas, hematomas, pastiprināta svīšana, matu struktūras patoloģijas, nagu bojājumi*
Reti:	Ādas sarkoidoze
Ļoti reti:	Sfīvensa-Džonsona sindroms*, toksiskā epidermas nekrolīze*, multiformā eritēma*
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Locītavu sāpes, muskuļu sāpes, skeleta muskuļu sāpes
Bieži:	Artrīts, muguras sāpes, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātēs
Retāk:	Sāpes kaulos, muskuļu vājums
Reti:	Rabdomiolīze*, miozīts*
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Urīnācijas biežuma palielināšanās, poliūrija, izmaiņas urīnā
Reti:	Nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi*
Ļoti reti:	Nefrotiskais sindroms*
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	
Bieži:	<u>Sievietēm:</u> amenoreja, menorāģija, menstruālā cikla traucējumi, dismenoreja, sāpes krūšu dziedzeros, olnīcu darbības traucējumi, vagināli traucējumi. <u>Vīriešiem:</u> impotence, prostatīts, erektilā disfunkcija Seksuāla disfunkcija (nekonkretizējot)*
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži:	Nogurums, drebuļi, drudzis, gripai līdzīga saslimšana, astēnija, aizkaitināmība
Bieži:	Sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūtīs, perifēra tūska, slikta pašsajūta, patoloģiskas sajūtas, slāpes
Retāk:	Sejas tūska
<b>Izmeklējumi</b>	
Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās
Bieži:	Trokšņi sirdī

\*Tā kā ribavīrīns vienmēr ordinē kopā ar alfa interferonu un uzskaitītās zāļu blakusparādības ietver arī blakusparādību uzskaitījumu pēc zāļu nonākšanas pārdošanā, nevar noteikt blakusparādību precīzu biežumu, iepriekš uzskaitītais biežums ir novērots klīniskajos pētījumos, lietojot ribavīrīnu kombinācijā ar alfa-2 interferonu (pegilētu vai nepegilētu).

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos par > 4 g/dl novēroja 30% ar ribavīrīnu un alfa-2b peginterferonu ārstētu pacientu un 37% ar ribavīrīnu un alfa-2b interferonu ārstētu pacientu. Hemoglobīna līmenis samazinājās zem 10 g/dl līdz 14% pieaugušo pacientu un 7% bērnu un pusaudžu ar ribavīrīnu un alfa-2b peginterferonu (tikai pieaugušajiem) vai alfa-2b interferonu ārstētu pacientu.

Anēmija, neitropēnija un trombocitopēnija vairumā gadījumu bija vieglas pakāpes (1. vai 2. pakāpe pēc PVO klasifikācijas). Smagāku neitropēniju dažos gadījumos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar ribavīrīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu (3. pakāpe pēc PVO klasifikācijas 39 no 186 pacientiem [21 %]; 4. pakāpe pēc PVO klasifikācijas 13 no 186 pacientiem [7 %]); par 3. pakāpes leukopēniju pēc PVO klasifikācijas ziņots arī 7 % pacientu no šīs ārstēšanas grupas.

Klīniskos pētījumos dažiem ar ribavīrīnu un alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu ārstētiem pacientiem novēroja urīnskābes un netiešā bilirubīna līmeņa palielināšanos hemolīzes dēļ, bet raksturlielumu vērtība atjaunojās sākotnējā līmenī četras nedēļas pēc terapijas pabeigšanas. Tikai dažiem pacientiem ar paaugstinātu urīnskābes līmeni, kam veica kombinētu ārstēšanu, attīstījās klīniskas podagras pazīmes. Nevienā gadījumā nebija nepieciešams pielāgot ārstēšanu vai pārtraukt piedalīšanos klīniskā pētījumā.

### *Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti*

Vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, kas saņēma ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu, pētījumos tika ziņots par citām blakusparādībām (par kurām nebija ziņots pacientiem ar vienu infekciju), kuru biežums bija > 5%: mutes dobuma kandidoze (14%), iegūta lipodistrofija (13%), CD4 limfocītu daudzuma samazināšanās (8%), ēstgribas samazināšanās (8%), gamma glutamiltransferāzes līmeņa palielināšanās (9%), muguras sāpes (5%), amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (6%), pienskābes līmeņa paaugstināšanās asinīs (5%), citolītisks hepatīts (6%), lipāzes līmeņa paaugstināšanās (6%) un sāpes ekstremitātēs (6%).

### *Mitohondriāla toksicitāte*

Ziņots par mitohondriālu toksicitāti un pienskābo acidozi HIV pozitīviem pacientiem, kas saņēma NRTI shēmu un ar to saistītu ribavirīnu vienlaikus esošas HCV infekcijas gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Laboratoriski raksturlielumi vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem*

Lai gan hematoloģiska toksicitāte ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju biežāk radās vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, lielāko daļu varēja kontrolēt ar devas maiņu un reti bija nepieciešama priekšlaicīga ārstēšanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par hematoloģiskām novirzēm biežāk tika ziņots pacientiem, kas saņēma ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b interferonu. 1. pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) tika novērota absolūtā neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās zem 500 šūnām/mm<sup>3</sup> 4 % (8/194) pacientu un - trombocītu skaita samazināšanās zem 50 000/mm<sup>3</sup> 4 % (8/194) pacientu, kas saņēma ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu. Tika ziņots par anēmiju (hemoglobīns < 9,4 g/dl) 12 % (23/194) pacientu, kas tika ārstēti ar ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu.

### *CD4 limfocītu skaita samazināšanās*

Ārstēšana ar ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu bija saistīta ar absolūtu CD4+ šūnu skaita samazināšanos pirmo 4 nedēļu laikā bez procentuāla CD4+ šūnu skaita samazināšanās. CD4+ šūnu skaita samazināšanās bija atgriezeniska pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas. Ribavirīnu lietojot kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu, netika novērota negatīva ietekme uz HIV virēmijas kontroli terapijas vai novērošanas laikā. Pieejams maz datu par drošumu (N = 25) vienlaikus ar divām infekcijām inficētiem pacientiem ar CD4+ šūnu skaitu < 200/μl (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lūdzu izlasīt atbilstošu pretretrovīrusu zāļu aprakstu, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar HCV terapiju, lai pārzinātu un ārstētu toksisku ietekmi, kas raksturīga katram līdzeklim un iespējamai kombinētai toksiskai ietekmei, ribavirīnu lietojot kombinācijā ar citām zālēm.

### Pediātriskā populācija:

#### *Kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu*

Klīniskā pētījumā, kurā 107 bērni un pusaudži (no 3 līdz 17 gadu vecumam) tika ārstēti ar alfa-2b peginterferona un ribavirīna kombinēto terapiju, devas pielāgošana bija nepieciešama 25% pacientu, visbiežāk anēmijas, neitropēnijas un novājēšanas dēļ. Kopumā blakusparādības bērniem un pusaudžiem bija līdzīgas pieaugušajiem novērotajām blakusparādībām, lai arī pastāv pediātriskiem pacientiem specifiska blakusparādība - augšanas nomākums. Līdz 48 nedēļas ilgā kombinētā terapijā ar pegilētu alfa-2b interferonu un ribavirīnu tika novērots augšanas nomākums, kura dēļ dažiem pacientiem bija samazināts auguma garums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Terapijas laikā novājēšana un augšanas nomākums tika novērots ļoti bieži (ārstēšanas beigās vidējais mazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ķermeņa masas un auguma procentilēm bija attiecīgi par 15 un 8 procentilēm), un augšanas ātrums tika aizkavēts (70% pacientu <3. procentīli).

24 nedēļu ilgā pēcterapijas novērošanas perioda beigās vidējā ķermeņa masas un auguma procentīles samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, vēl aizvien bija attiecīgi par 3 un 7 procentilēm, un 20% bērnu aizvien bija nomākta augšana (augšanas ātrums <3. procentīli). Deviņdesmit četri no 107 bērniem tika iekļauti 5 gadu ilgtermiņa novērošanas pētījumā. Bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas, ietekme uz augšanu bija mazāka nekā tiem, kas ārstēti 48 nedēļas. No pirmsārstēšanas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām 24 vai 48 nedēļas ārstētiem bērniem vecumam atbilstošā auguma garuma procentīles samazinājās par attiecīgi 1,3 un 9,0 procentilēm. Divdesmit četri procenti bērnu

(11/46), kas ārstēti 24 nedēļas, un 40 % bērnu (19/48), kas ārstēti 48 nedēļas, vecumam atbilstošā auguma garuma procentīle samazinājās par > 15 procentilēm, sākot no pirmsārstēšanas brīža līdz 5 gadu ilgtermiņa novērošanas beigām, salīdzinot ar pirmsārstēšanas sākotnējām procentilēm. Vienpadsmit procentiem bērnu (5/46), kas ārstēti 24 nedēļas, un 13 % bērnu (6/48), kas ārstēti 48 nedēļas, novēroja vecumam atbilstošā auguma garuma procentīles samazināšanos, salīdzinot ar pirmsārstēšanas sākotnējo > 30 vecumam atbilstošo auguma garuma procentīli, līdz 5 gadu ilgtermiņa novērošanas beigām. Attiecībā uz ķermeņa masu – no pirmsārstēšanas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām vecumam atbilstošās ķermeņa masas procentīles bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas vai 48 nedēļas, samazinājās par attiecīgi 1,3 un 5,5 procentilēm. Attiecībā un  $\dot{K}MI$  – no pirmsārstēšanas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām vecumam atbilstošā  $\dot{K}MI$  procentīles bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas vai 48 nedēļas, samazinājās par attiecīgi 1,8 un 7,5 procentilēm. Pēc ilgāka laika novērošanas pirmajā gadā sevišķi izteikts vidējās auguma procentīles samazinājums bija pirmspubertātes vecuma bērniem. Auguma garuma, ķermeņa masas un  $\dot{K}MI$  Z punktu skaita samazināšanās, kas novērota ārstēšanas fāzē, salīdzinot ar normatīvo populāciju, ar 48 nedēļu terapiju ārstētiem bērniem ilgtermiņa novērošanas perioda beigās pilnībā neizzuda (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šī pētījuma ārstēšanas fāzē izplatītākās blakusparādības visiem pētījuma dalībniekiem bija drudzis (80%), galvassāpes (62%), neitropēnija (33%), nespēks (30%), anoreksija (29%) un apsārtums injekcijas vietā (29%). Tikai 1 pētījuma dalībnieks pārtrauca terapiju blakusparādības (trombocitopēnijas) dēļ. Vairums pētījumā ziņoto blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas. Par smagām blakusparādībām ziņots 7% (8/107) visu pētījuma dalībnieku, un tās bija sāpes injekcijas vietā (1%), sāpes ekstremitātē (1%), galvassāpes (1%), neitropēnija (1%) un drudzis (4%). Svarīgas terapijas izraisītas blakusparādības, kas radās šajā pacientu grupā, bija nervozitāte (8%), agresija (3%), dusmas (2%), depresija/nomākts garastāvoklis (4%) un hipotireoze (3%), un 5 pētījuma dalībnieki saņēma levotiroksīnu hipotireozes/paaugstināta TSH līmeņa ārstēšanai.

#### *Kombinētā terapija ar alfa-2b interferonu*

Klīniskajos pētījumos ar 118 bērniem un pusaudžiem no 3 līdz 16 gadus veciem, kas tika ārstēti ar alfa-2b interferona un ribavirīna kombinēto terapiju, 6% pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ. Kopumā blakusparādību raksturojums nelielajā bērnu un pusaudžu grupā, kas tika pētīta, līdzinājās pieaugušajiem novērotajām, lai gan bija arī bērnu grupai specifiska nevēlama blakusparādība - augšanas nomākums, jo ārstēšanas laikā tika novērota auguma garuma procentīles (vidējās procentīles samazināšanās par 9 procentilēm) un ķermeņa masas procentīles samazināšanās (vidējās procentīles samazināšanās par 13 procentilēm). 5 gadu novērošanas periodā pēc ārstēšanas bērnu vidējā auguma garuma procentīle bija 44., kas bija zem mediānas normas populācijā un mazāk nekā viņu vidējais sākotnējais auguma garums (48. procentīle). Divdesmit (21%) no 97 bērniem auguma garuma procentīle samazinājās par >15 procentilēm, no tiem 10 no 20 bērniem auguma garuma procentīle samazinājās par >30 procentilēm, sākot no ārstēšanas sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas beigām (līdz 5 gadiem). Galīgais pieaugušā auguma garums bija zināms 14 no šiem bērniem, kas parādīja, ka 12 joprojām 10 – 12 gadus pēc ārstēšanas beigām bija > 15 procentīļu auguma garuma deficīts. Līdz 48 nedēļas ilgās kombinētās alfa-2b interferona un ribavirīna terapijas laikā tika novērota aizkavēta augšana, kuras dēļ dažiem pacientiem bija samazināts galīgais pieaugušā auguma garums. Īpaši vidējās auguma procentīles samazināšanās no sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas perioda beigām izteikta bija pirmspubertātes vecuma bērniem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4% pret 1%). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Papildus tam, bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30% pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

#### Pediātriskā populācijā novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Informācija par **6. tabulā** norādītām blakusparādībām iegūta divos daudzcentru klīniskos pētījumos, kuros bērni un pusaudži tika ārstēti ar ribavirīnu un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona

kombināciju. Klasificējot pēc orgānu sistēmām, nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc to biežuma, ko apzīmē šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>6. tabula</b> Ļoti bieži, bieži un retāk ziņotās blakusparādības klīniskos pētījumos, kuros bērni un pusaudži ārstēti ar ribavirīnu un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona kombināciju	
<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Ļoti bieži:	Vīrusu infekcija, faringīts
Bieži:	Sēnīšu infekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, nazofaringīts, streptokoku izraisīts faringīts, vidusauss iekaisums, sinusīts, zobu abscess, gripa, mutes dobuma <i>herpes</i> infekcija, <i>herpes simplex</i> , urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Retāk:	Pneimonija, askaridoze, enterobioze, <i>herpes zoster</i> , celulīts
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>	
Bieži:	Neprecizēts audzējs
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Anēmija, neitropēnija
Bieži:	Trombocitopēnija, limfadenopātija
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Hipotireoze
Bieži:	Hipertireoze, maskulinizācija
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Anoreksija, pastiprināta ēstgriba, samazināta ēstgriba
Bieži:	Hipertrigliceridēmija, hiperurikēmija
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Depresija, bezmiegs, emocionāla nelīdzsvarotība
Bieži:	Domas par pašnāvību, agresija, apjukums, emocionāla nestabilitāte, uzvedības traucējumi, uzbudinājums, mēnessērdzība, trauksme, garastāvokļa pārmaiņas, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Retāk:	Patoloģiska uzvedība, nomākts garastāvoklis, emocionāli traucējumi, bailes, murgi
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Galvassāpes, reibonis
Bieži:	Hiperkinēze, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība, uzmanības traucējumi, slikts miegs
Retāk:	Neiralģija, letarģija, psihomotorā hiperaktivitāte
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži:	Konjunktivīts, sāpes acīs, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi
Retāk:	Asinsizplūdums konjunktīvā, acs nieze, keratīts, redzes miglošanās, fotofobija
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	
Bieži:	Reibonis
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Bieži:	Tahikardija, sirdsklauves
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Bālums, pietvīkums
Retāk:	Hipotensija

<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Bieži:	Elpas trūkums, paātrināta elpošana, asiņošana no deguna, klepus, aizlikts deguns, deguna gļotādas kairinājums, izdalījumi no deguna, šķavas, faringolaringeālas sāpes
Retāk:	Sēkšana, diskomforta sajūta degunā
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, vemšana, caureja, slikta dūša
Bieži:	Čūlas mutes dobumā, čūlains stomatīts, stomatīts, aftozs stomatīts, dispepsija, heiloze, glosīts, gastroezofageāls atvilkis, taisnās zarnas darbības traucējumi, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, aizcietējums, šķidra vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi, diskomforta sajūta vēderā, sāpes mutes dobumā
Retāk:	Gingivīts
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Retāk:	Hepatomegālija
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Alopēcija, izsitumi
Bieži:	Nieze, fotosensitivitātes reakcija, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, hiperhidroze, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājumi, ādas krāsas pārmaiņas, nieze, sausa āda, apsārtums, hematoma
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Locītavu sāpes, muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes
Bieži:	Sāpes ekstremitātē, muguras sāpes, muskuļu raustīšanās
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Enurēze, urinācijas traucējumi, urīna nesaturēšana, proteinūrija
<b>Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības</b>	
Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruālā cikla traucējumi, vagināli traucējumi, <u>Vīriešiem</u> : sāpes sēkliniekos
Retāk:	<u>Sievietēm</u> : dismenoreja
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži:	Nespēks, drebuļi, drudzis, gripai līdzīga slimība, astēnija, vārgums, aizkaitināmība
Bieži:	Sāpes krūtīs, tūska, sāpes, salšanas sajūta
Retāk:	Diskomforta sajūta krūtīs, sejas sāpes
<b>Izmeklējumi</b>	
Ļoti bieži:	Augšanas aizture (vecumam neatbilstoši mazs augums un/vai ķermeņa masa)
Bieži:	Paaugstināts tiroīdstimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs, paaugstināts tiroglobulīna līmenis
Retāk:	Pozitīvs rezultāts antitiroīdo antivielu testā
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>	
Bieži:	Ādas plaisāšana
Retāk:	Kontūzija

Vairums laboratorisko rādītāju pārmaiņu ribavīrīna/alfa-2b peginterferona klīniskajā pētījumā bija vieglas vai mērenas. Hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, leukocītu, trombocītu, neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā var būt nepieciešama devas mazināšana vai pastāvīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lai arī dažiem pacientiem, kuri klīniskā pētījuma laikā tika ārstēti ar ribavīrīna un alfa-2b peginterferona kombināciju, tika novērotas laboratorisko rādītāju pārmaiņas, tie atgriezās sākotnējā līmenī dažu nedēļu laikā pēc terapijas beigām.



### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskos pētījumos, lietojot ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu, ziņots par pārdozēšanas gadījumu maksimāli ar 10 g kopējo ribavirīna devu (50 x 200 mg kapsulas) un 39 MSV alfa-2b interferona (13 injekcijas zemādā pa 3 MSV katra), ko vienā dienā pacients lietojis pašnāvības nolūkā. Pacientu divas dienas novēroja intensīvās terapijas palātā. Šai laikā nenovēroja pārdozēšanas izraisītas blakusparādības.

## **5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi C hepatīta infekciju ārstēšanai, ATĶ kods: J05AP01.

#### Darbības mehānisms

Ribavirīns ir sintētisks nukleozīdu analogs, kam *in vitro* pierādīta iedarbība pret dažiem RNS un DNS vīrusiem. Mehānisms, ar kādu ribavirīns kombinācijā ar citām zālēm darbojas pret HCV, nav zināms. Ribavirīna perorālu zāļu formu lietošana monoterapijas veidā hroniska C hepatīta ārstēšanai pētīta vairākos klīniskos pētījumos. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka ribavirīna monoterapija nav efektīvs līdzeklis hepatīta vīrusa (HCV–RNS) izvadīšanai vai aknu histoloģijas uzlabošanai pēc 6 līdz 12 ārstēšanas mēnešiem un 6 novērošanas mēnešiem.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

*Ribavirīns kombinācijā ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekli (TDPL):*

Pilnīgu klīnisko datu aprakstu par šādas kombinācijas lietošanu skatīt atbilstošo TDPL zāļu ZA.

Šajā ZA sīkāk aprakstīta tikai ribavirīna lietošana alfa-2b (peg)interferona oriģinālpreparāta izstrādē.

*Divkārsa terapija ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu:*

Ribavirīna lietošana kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu tika pētīta daudzos klīniskos pētījumos. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV–RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 30 SV/ml), aknu biopsijas dati atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei un nebija citu hroniska hepatīta iemeslu, un pacientiem bija patoloģiski izmainīts AlAT līmenis serumā.

*Iepriekš neārstēti pacienti*

Trīs pētījumos vērtēja interferona lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem, divos pētījumos lietoja ribavirīnu un alfa-2b interferonu (C95–132 un I95–143) un vienā – ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu (C/I98–580). Visos gadījumos ārstēšanu turpināja vienu gadu un novērošanas periods bija seši mēneši. Alfa-2b interferonam pievienojot ribavirīnu, noturīgā atbildreakcija novērošanas perioda beigās ievērojami uzlabojās (41 % pret 16 %,  $p < 0,001$ ).

C95–132 un I95–143 klīniskos pētījumos pierādīts, ka kombinēta ārstēšana ar ribavirīnu un alfa-2b interferonu ir daudz efektīvāka nekā alfa-2b interferona monoterapija (noturīgā atbildreakcija ir divreiz izteiktāka). Kombinēta ārstēšana mazina arī recidīvu rašanās biežumu. Tas attiecināms uz visiem HCV genotipiem, īpaši uz 1. genotipu, kad recidīvu biežums mazinājās par 30 %, salīdzinot ar alfa-2b interferona monoterapiju.

C/198–580 klīniskā pētījuma 1 530 iepriekš neārstētus pacientus vienu gadu ārstēja pēc vienas no tālāk minētām shēmām:

- Ribavirīns (800 mg/dienā) + alfa-2b peginterfeons (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā), (n = 511).
- Ribavirīns (1 000/1 200 mg/dienā) + alfa-2b peginterferons (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā vienu mēnesi, pēc tam 0,5 mikrogrami/kg/nedēļā 11 mēnešus), (n = 514).
- Ribavirīns (1 000/1 200 mg/dienā) + alfa-2b interferons (3 MSV trīsreiz nedēļā), (n = 505).

Šajā pētījumā ribavirīna un alfa-2b peginterferona (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā) kombinācija bija ievērojami efektīvāka nekā ribavirīna un alfa-2b interferona kombinācija, īpaši ar 1. genotipa vīrusiem inficētiem pacientiem. Noturīgo atbildreakciju vērtēja, ņemot vērā atbildreakcijas pakāpi sešus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiskie faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Tomēr šai pētījumā pierādīja, ka atbildreakcijas pakāpe atkarīga arī no kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu lietotās ribavirīna devas. Pacientiem, kas saņēma ribavirīnu > 10,6 mg/kg (800 mg tipiskam pacientam ar ķermeņa masu 75 kg), neatkarīgi no genotipa vai vīrusu slodzes atbildreakcijas pakāpe bija ievērojami augstāka nekā pacientiem, kas saņēma ribavirīnu ≤ 10,6 mg/kg (**7. tabula**), turklāt atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas saņēma ribavirīnu > 13,2 mg/kg, bija vēl augstāka.

<b>7. tabula</b> Noturīgas atbildreakcijas pakāpe, lietojot ribavirīnu un alfa-2b peginterferonu (atkarībā no ribavirīna devas [mg/kg], vīrusu genotipa un vīrusu slodzes)				
<b>HCV genotips</b>	<b>Ribavirīna deva (mg/kg)</b>	<b>P 1,5/R</b>	<b>P 0,5/R</b>	<b>I/R</b>
<b>Visi genotipi</b>	<b>Visi</b>	<b>54 %</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
<b>1. genotips</b>	<b>Visi</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
1. genotips ≤ 600 000 SV/ml	<b>Visi</b>	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
1. genotips > 600 000 SV/ml	<b>Visi</b>	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
<b>2./3. genotips</b>	<b>Visi</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Ribavirīns (800 mg) + alfa-2b peginterferons (1,5 mikrogrami/kg)

P0,5/R Ribavirīns (1 000/1 200 mg) + alfa-2b peginterferons (1,5 līdz 0,5 mikrogrami/kg)

I/R Ribavirīns (1 000/1 200 mg) + interferon alfa-2b (3 MSV)

Atsevišķā pētījumā 224 pacienti, kas inficēti ar 2. vai 3. genotipa vīrusu, saņēma alfa-2b peginterferonu 1,5 mikrogrami/kg subkutāni reizi nedēļā kombinācijā ar 800 mg – 1 400 mg ribavirīnu perorāli 6 mēnešus (ņemot vērā ķermeņa masu, tikai trīs pacienti, kas sver >105 kg, saņēma 1 400 mg devu) (**8. tabula**). Divdesmit četriem % pacientu bija tiltveida fibroze vai ciroze (*Knodell* 3/4).

<b>8. tabula</b> Virusoloģiskā atbildreakcija ārstēšanas beigās, noturīga virusoloģiskā atbildreakcija un recidīvs atbilstoši HCV genotipam un vīrusu slodzei *			
	Alfa-2b peginterferons 1,5 µg/kg reizi nedēļā plus ribavirīns 800-1 400 mg dienā		
	Uzlabošanās ārstēšanas beigās	Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija	Recidīvs
<b>Visi pacienti</b>	<b>94 % (211/224)</b>	<b>81 % (182/224)</b>	<b>12 % (27/224)</b>
<b>HCV 2</b>	<b>100 % (42/42)</b>	<b>93 % (39/42)</b>	<b>7 % (3/42)</b>
≤ 600 000 SV/ml	<b>100 % (20/20)</b>	<b>95 % (19/20)</b>	<b>5 % (1/20)</b>
> 600 000 SV/ml	<b>100 % (22/22)</b>	<b>91 % (20/22)</b>	<b>9 % (2/22)</b>
<b>HCV 3</b>	<b>93 % (169/182)</b>	<b>79 % (143/182)</b>	<b>14 % (24/166)</b>
≤ 600 000 SV/ml	<b>93 % (92/99)</b>	<b>86 % (85/99)</b>	<b>8 % (7/91)</b>
> 600 000 SV/ml	<b>93 % (77/83)</b>	<b>70 % (58/83)</b>	<b>23 % (17/75)</b>

\*Uzskatīja, ka visiem pacientiem, kuriem bija nenosakāms HCV-RNS līmenis novērošanas 12. nedēļas vizītē un nebija datu par novērošanas 24. nedēļas vizīti, ir noturīga uzlabošanās. Uzskatīja, ka visiem pacientiem, par kuriem nebija datu novērošanas 12. nedēļas vizītē un pēc tam, nav atbildes reakcijas 24. novērošanas nedēļā.

6 mēnešus ilgas ārstēšanas panesamība šajā pētījumā bija labāka nekā 1 gadu ilgai ārstēšanai pivotālā kombinācijas pētījumā; lietošanas pārtraukšana 5 % pret 14 %, devas pielāgošana 18 % pret 49 %.

Atsevišķā pētījumā 235 pacienti ar 1. genotipu un zemu vīrusu slodzi (< 600 000 SV/ml) saņēma subkutāni 1,5 mikrogrami/kg alfa-2b peginterferonu kombinācijā ar ribavirīnu, kura deva tika pielāgota atkarībā no ķermeņa masas, vienu reizi nedēļā. Vispārējās vēlinās atbildreakcijas paredzamība pēc 24 nedēļu ārstēšanas kursa bija 50 %. Četrdesmit vienam procentam cilvēku (97/235) HCV - RNS līmenis plazmā 4. terapijas nedēļā un 24. terapijas nedēļā nebija nosakāms. Šajā apakšgrupā bija 92 % (89/97) ar vēlinu virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpi. Šajā pacientu grupā augsta vēlina atbildreakcijas pakāpe tika noteikta starpposmos ar analīžu palīdzību (n=49) un pastāvīgi apstiprināta (n=48).

Ierobežotie slimības vēstures dati uzrāda, ka 48 nedēļu ilgs ārstēšanas periods ir saistīts ar augstāku vēlinās atbildreakcijas pakāpi (11/11) un zemāku recidīva riska pakāpi (0/11 salīdzinājumā ar 7/96 pēc 24 ārstēšanas nedēļām).

48 nedēļu ilgas terapijas drošums un efektivitāte tika salīdzināta plašā randomizētā pētījumā, kura laikā 3 070 terapiju nesaņēmušiem pieaugušiem pacientiem ar hronisku 1. genotipa C hepatītu tika izmantotas divas alfa-2b peginterferona/ribavirīna shēmas [1,5 µg/kg vai 1 µg/kg alfa-2b peginterferona subkutāni vienu reizi nedēļā abos gadījumos kopā ar 800 – 1 400 mg ribavirīna dienā perorāli (divās dalītās devās)] un 180 µg alfa-2a peginterferona vienu reizi nedēļā subkutāni kopā ar 1 000 – 1 200 mg ribavirīna dienā perorāli (divās dalītās devās). Reakcija uz terapiju tika noteikta pēc Noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas (IVA), kas definēta kā nenosakāma HCV-RNS 24 nedēļas pēc terapijas beigām (skatīt **9. tabulu**).

**9. tabula.** Virusoloģiskā atbildreakcija terapijas 12. nedēļā, atbildreakcija terapijas beigās, recidīvu biežums\* un noturīga virusoloģiskā atbildreakcija (IVA)

Terapijas grupa	Pacientu % daudzums		
	alfa-2b peginterferons 1,5 µg/kg + ribavirīns	alfa-2b peginterferons 1 µg/kg + ribavirīns	alfa-2a peginterferons 180 µg + ribavirīns
Nenosakāma HCV-RNS koncentrācija terapijas 12. nedēļā	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)

Atbildreakcija terapijas beigās*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Recidīvs*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
IVA	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
IVA pacientiem ar nenosakāmu HCV-RNS terapijas 12. nedēļā	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\* HCV-RNS noteikta ar PQR, zemākā kvantitatīvās noteikšanas robeža ir 27 SV/ml

Terapijas pārtraukšanas kritērijs bija agrīnas viroloģiskās atbildreakcijas trūkums līdz 12. terapijas nedēļai (nosakāma HCV-RNS, kuras daudzums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli samazinājies par  $< 2 \log_{10}$ ).

Visās trijās terapijas grupās noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas pakāpe bija līdzīga. Afroamerikāņu izcelsmes pacientiem (kas ir zināms kā vājš prognostisks faktors attiecībā uz HCV eradikāciju) terapija ar alfa-2b peginterferona (1,5 µg/kg)/ribavirīna kombināciju, salīdzinājumā ar 1 µg/kg lielu alfa-2b peginterferona devu lietošanu, izraisīja augstāku noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas pakāpi. Lietojot 1,5 µg/kg lielas alfa-2b peginterferona devas un ribavirīna devas, pacientiem ar cirozi, pacientiem ar normālu ALAT līmeni, pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi  $> 600\,000$  SV/ml, vai pacientiem, kuri vecāki par 40 gadiem, noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas pakāpe bija mazāka. Salīdzinājumā ar afroamerikāņu izcelsmes pacientiem baltās rases pacientiem noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas pakāpe bija augstāka. Starp pacientiem ar nenosakāmu HCV-RNS terapijas beigās recidīvu sastopamība bija 24 %.

*Noturīgas viroloģiskās atbildreakcijas paredzamība iepriekš neārstētiem pacientiem* Viroloģiskā atbildreakcija līdz 12. nedēļai ir definēta kā vīrusu slodzes samazināšanās par vismaz 2 log vai nenosakāma HCV-RNS koncentrācija. Viroloģiskā atbildreakcija līdz 4. nedēļai ir definēta kā vīrusu slodzes samazināšanās par vismaz 1 log vai nenosakāma HCV-RNS koncentrācija. Ir pierādīts, ka šie laika punkti (terapijas 4. nedēļa un 12. nedēļa) ir prognostiski attiecībā uz ilgstošu atbildreakciju (**10. tabula**).

<b>10. tabula</b> Ārstēšanas laikā paredzamā viroloģiskā atbildreakcija, terapijā lietojot 1,5 µg/kg lielu alfa-2b peginterferona un 800 – 1 400 mg lielu ribavirīna devu kombināciju						
	Negatīva			Pozitīva		
	Terapijas nedēļā atbildreakcijas nav	Nav noturīgas atbildreakcijas	Paredzošā vērtība	Atbildreakcija terapijas nedēļā	Noturīga atbildreakcija	Paredzošā vērtība
<b>1. genotips*</b>						
<b>Līdz 4. nedēļai*** (n = 950)</b>						
Negatīva HCV-RNS	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
Negatīva HCV-RNS vai vīrusu slodze samazinājusies par $> 1 \log$	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Līdz 12. nedēļai*** (n = 915)</b>						
Negatīva HCV-RNS	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)

Negatīva HCV-RNS vai vīrusu slodze samazinājusies par > 2 log	206	205	N/A <sup>†</sup>	709	402	<b>57 %</b> (402/709)
<b>2. un 3. genotipi**</b>						
<i>Līdz 12. nedēļai (n = 215)</i>						
Negatīva HCV-RNS vai vīrusu slodze samazinājusies par > 2 log	2	1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)

\*1. genotipa gadījumā terapija ilga 48 nedēļas

\*\*2. un 3. genotipa gadījumā terapija ilga 24 nedēļas

\*\*\*Norādītie rezultāti iegūti vienā laikā. Pacientam 4. vai 12. nedēļā iegūtie rezultāti atšķirās vai nebija pieejami.

<sup>†</sup>Protokolā tika izmantoti šādi kritēriji: ja 12. nedēļā HCV-RNS ir pozitīva un, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tās koncentrācija samazinājusies par < 2log<sub>10</sub>, pacienta ārstēšana jāpārtrauc. Ja 12. nedēļā HCV-RNS ir pozitīva un, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tās koncentrācija samazinājusies par > 2 log<sub>10</sub>, 24. nedēļā jāveic atkārtota HCV-RNS analīze. Ja rezultāti ir pozitīvi, pacienta ārstēšana jāpārtrauc.

#### Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti

Veikti divi pētījumi ar pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV un HCV. Atbildes reakcija pret ārstēšanu abos pētījumos norādīta **11. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā bija iesaistīti 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu un vienlaikus inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu ribavirīnu (800 mg dienā) un alfa-2b peginterferonu (1,5 µg/kg nedēļā) vai ribavirīnu (800 mg dienā) un alfa-2b interferonu (3 MSV TRN) 48 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā bija iesaistīti 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu un vienlaikus inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu ribavirīnu (800 – 1 200 mg dienā atkarībā no ķermeņa masas) un alfa-2b peginterferonu (100 vai 150 µg nedēļā atkarībā no ķermeņa masas) vai ribavirīnu (800 – 1 200 mg dienā atkarībā no ķermeņa masas) un alfa-2b interferonu (3 MSV TRN). Ārstēšanas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu, izņemot pacientus, kas bija inficēti ar 2. vai 3. genotipu un vīrusu slodzi < 800 000 SV/ml (Amplicor), kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu.

<b>11. tabula</b> Ilgstoša virusoloģiskā atbildes reakcija atbilstoši genotipam pēc ribavirīna lietošanas kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	<b>1. pētījums<sup>1</sup></b>			<b>2. pētījums<sup>2</sup></b>		
	Ribavirīns (800 mg/dienā) + alfa-2b peginterferons (1,5 µg /kg/ nedēļā)	Ribavirīns (800 mg/dienā) + alfa-2b interferons (3 MSV TRN)	p lielums <sup>a</sup>	Ribavirīns (800-1200 mg/ dienā) + alfa-2b peginterferons (100 vai 150 <sup>c</sup> µg/nedēļā)	Ribavirīns (800-1200 mg/ dienā) <sup>d</sup> + alfa-2b interferons (3 MSV TRN)	p lielums <sup>b</sup>
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1., 4. genotips	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2., 3. genotips	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljons starptautiskās vienības; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p lielums balstās uz *Cochran-Mantel Haenszel Chi square* testu.

b: p lielums balstās uz *chi-square* testu.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg, kas saņēma 100 µg alfa-2b peginterferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg, kas saņēma 150 µg alfa-2b peginterferona nedēļā.

d: Ribavirīna deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 – 75 kg un 1200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

### Histoloģiska atbildes reakcija

Aknu biopsija 1. pētījumā tika ņemta pirms un pēc ārstēšanas 210 no 412 pacientiem (51 %). Gan *Metavir* punkti, gan *Ishak* pakāpe samazinājās pacientiem, kas tika ārstēti ar ribavirīnu kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu. Šī samazināšanās bija nozīmīga pacientiem ar atbildes reakciju (-0,3 *Metavir* un -1,2 *Ishak*) un stabila (-0,1 *Metavir* un -0,2 *Ishak*) pacientiem bez atbildes reakcijas. Attiecībā uz aktivitāti apmēram 1/3 pacientu ar ilgstošu atbildes reakciju bija uzlabošanās un nevienam nebija pasliktināšanās. Šajā pētījumā nenovēroja uzlabošanos, vērtējot fibrozi. Pacientiem, kas bija inficēti ar HCV 3. genotipu, uzlabojās stāvoklis steatozes gadījumā.

### Iepriekš ārstēti pacienti

Pacientu, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga terapija (recidīvs vai nav bijusi atbildes reakcija), atkārtota ārstēšana ar alfa-2b peginterferonu kombinācijā ar ribavirīnu:

Nesalīdzinošā pētījumā 2 293 pacienti ar vidēji smagu vai smagu fibrozi, kam iepriekš bijusi neveiksmīga terapija ar alfa interferona/ribavirīna kombināciju, tika ārstēti atkārtoti ar alfa-2b peginterferonu, devā 1,5 mikrogrami/kg zemādā reizi nedēļā kombinācijā ar ķermeņa masai pielāgotu ribavirīna devu. Iepriekšējās terapijas neveiksme tika definēta kā recidīvs vai atbildes reakcijas trūkums (HCV-RNS pozitīvs vismaz 12 nedēļu ilga ārstēšanas perioda beigās).

Pacientiem, kas ārstēšanas 12. nedēļā bija HCV-RNS negatīvi, turpināja ārstēšanu 48 nedēļas un novēroja 24 nedēļas pēc ārstēšanas. Atbildes reakcija uz ārstēšanu 12. ārstēšanas nedēļā tika definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Noturīga virusoloģiska reakcija (IVR) tiek definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis 24 nedēļas pēc ārstēšanas (**12. tabula**).

<b>12. tabula</b> Atbildes reakcijas biežums uz atkārtotu ārstēšanu pacientiem, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga terapija					
	Pacienti ar nenosakāmu HCV-RNS līmeni pēc 12 ārstēšanas nedēļām un IVR uz atkārtotu ārstēšanu				Populācija kopumā*
	Alfa interferons/ribavirīns		Alfa peginterferons/ribavirīns		
	Reakcija 12. nedēļā % (n/N)	IVR % (n/N) 99 % TI	Reakcija 12. nedēļā % (n/N)	IVR % (n/N) 99 % TI	IVR % (n/N) 99 % TI
Kopumā	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Iepriekš bijusi atbildes reakcija					
Recidīvs	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
1./4. genotips	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
2./3. genotips	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 (188/1385) 11,2; 15,9

1./4. genotips	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 (123/1242) 7,7; 12,1
2./3. genotips	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
Genotips					
1.	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 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 fibrozis vērtējums					
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
Sākotnējā vīrusu slodze					
HVL (> 600 000 SV/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 (239/1441) 14,1; 19,1
LVL (≤ 600 000 SV/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: pacients bez atbildes reakcijas, kas definētas kā HCV-RNS pozitivitāte serumā/plazmā vismaz 12 nedēļas ilga ārstēšanas perioda beigās. HCV-RNS serumā nosaka centrālā laboratorijā ar kvantitatīvu polimerāzes ķēdes reakciju, kas balstīta uz pētījumiem.

\*Ārstēt paredzētā populācija ietver 7 pacientus, kuriem nevar apstiprināt vismaz 12 nedēļas ilgu iepriekš veiktu terapiju.

Kopumā aptuveni 36 % (821/2286) pacientu bija nenosakāms HCV-RNS līmenis plazmā ārstēšanas 12. nedēļā, nosakot ar testu, kas balstīts uz pētījumiem (noteikšanas robeža 125 SV/ml). Šajā apakšgrupā noturīgas virusoloģiskas atbildes reakcijas biežums bija 56 % (463/823). Pacientiem, kam iepriekš bijusi neveiksmīga terapija ar nepegilētu interferonu vai pegilētu interferonu un negatīvs HCV-RNS rezultāts 12. nedēļā, noturīgas atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 59 % un 50 %. No 480 pacientiem ar vīrusu daudzuma samazināšanos par > 2 log, bet ar nosakāmu vīrusu daudzumu 12. nedēļā, terapiju turpināja kopumā 188 pacienti. Šiem pacientiem SVR bija 12 %.

Pacientiem, kuriem nebija atbildreakcijas uz iepriekšēju terapiju ar pegilētu alfa interferonu/ribavirīnu, bija mazāk raksturīga reakcija 12. nedēļā uz atkārtotu ārstēšanu nekā pacientiem bez atbildreakcijas uz nepegilētu alfa interferonu/ribavirīnu (12,4 % salīdzinājumā ar 28,6 %). Taču, ja bija vērojama reakcija 12. nedēļā, noturīgas virusoloģiskās reakcijas atšķirības bija nelielas, neatkarīgi no iepriekš veiktās ārstēšanas vai iepriekš novērotās reakcijas.

*Pacientu, kam bijis recidīvs, atkārtota ārstēšana ar ribavirīnu un alfa-2b interferona kombinētu terapiju*

Divos pētījumos vērtēja ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas ārstēšanas nozīmi pacientiem ar slimības recidīvu (C95-144 un I95-145): 345 hroniska hepatīta pacientus, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar interferonu bija attīstījies slimības recidīvs, ārstēja sešus mēnešus ar sekojošu sešu mēnešu novērošanas periodu. Kombinēta ārstēšana ar ribavirīnu un alfa-2b interferonu nodrošināja

noturīgu virusoloģisku atbildes reakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka nekā lietojot tikai alfa-2b interferonu (49 % pret 5 %,  $p < 0,0001$ ). Šis labvēlīgais rezultāts saglabājās neatkarīgi no parastiem atbildes reakciju ietekmējošiem faktoriem pret alfa-2b interferonu, piemēram, vīrusu daudzuma, HCV genotipa un procesa histoloģiskās stadijas.

#### Noturīgas terapijas efektivitātes dati – pieaugušajiem pacientiem

Divos lielos ilgstošos novērošanas pētījumos tika iesaistīti 1 071 pacients un 567 pacienti pēc ārstēšanas iepriekšējos pētījumos attiecīgi ar nepegilētu alfa-2b interferonu (kombinācijā ar ribavirīnu vai bez tā) un pegilētu alfa-2b interferonu (kombinācijā ar ribavirīnu vai bez tā). Pētījumu mērķis bija novērtēt ilgstošas viroloģiskas atbildreakcijas (IVA) ilgumu un ilgstošas vīrusu negativitātes ietekmi uz klīniskiem iznākumiem. Vismaz 5 gadus ilga novērošana pēc ārstēšanas tika veikta attiecīgi 462 un 327 pacientiem. Pētījumos recidīvu novēroja attiecīgi 12 no 492 pacientiem ar ilgstošu atbildreakciju un tikai 3 no 366 pacientiem ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplāna-Meijera aprēķins ilgstošai atbildreakcijai 5 gadu laikā ir 97 % (95 % TI: 95-99 %) pacientiem, kas saņem nepegilētu alfa-2b interferonu (kombinācijā ar ribavirīnu vai bez tā), un 99 % (95 % TI: 98-100 %) pacientiem, kas saņem pegilētu alfa-2b interferonu (kombinācijā ar ribavirīnu vai bez tā). Ilgstoša virusoloģiskā atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar alfa-2b interferonu (pegilētu vai nepegilētu, ar vai bez ribavirīna) uzrāda vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču, tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

#### Pediātriskā populācija

##### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Ribavirīns kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu*

Bērņus un pusaudžus no 3 līdz 17 gadu vecumam ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV-RNS līmeni iesaistīja daudzcentru klīniskā pētījumā un, balstoties uz HCV genotipu un vīrusu kopiju skaitu pētījuma sākumā, ārstēja ar ribavirīnu pa 15 mg/kg dienā un pegilētu alfa-2b interferonu pa 60 µg/m<sup>2</sup> vienu reizi nedēļā 24 vai 48 nedēļas. Visus pacientus uzraudzīja 24 nedēļas pēc terapijas beigām. Kopā terapiju saņēma 107 pacienti, no kuriem 52 % bija sievietes, 89 % baltās rases, 67 % ar 1. genotipa HCV un 63 % jaunāki par 12 gadiem. Pētījumā iesaistītie pacienti bija bērni ar galvenokārt vieglu vai mērenu C hepatītu. Tā kā nav informācijas par bērniem, kam slimība smagi progresē, un datu par nevēlamo blakusparādību iespēju, ribavirīna un pegilēta alfa-2b interferona kombinētās terapijas ieguvums/risks šai pacientu grupā ir rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1., 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pētījumu rezultāti ir apkopoti **13. tabulā**.

<b>13. tabula.</b> Noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpe (n <sup>a,b</sup> (%)) iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem atkarībā no genotipa un terapijas ilguma - Visi pētījuma dalībnieki n= 107		
	<b>24 nedēļas</b>	<b>48 nedēļas</b>
Visi genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1. genotips	-	38/72 (53 %)
2. genotips	14/15 (93 %)	-
3. genotips <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4. genotips	-	4/5 (80 %)

a: Reakcija pret terapiju tika definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis 24 nedēļas pēc terapijas beigām, noteikšanas apakšējā robeža = 125 SV/ml.

b: n = pret terapiju reaģējošo pacientu skaits/pētījuma dalībnieku, kam ir norādītais genotips un nozīmētais terapijas ilgums, skaits.

c: Pacienti ar mazu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu (< 600 000 SV/ml) terapiju saņēma 24 nedēļas, bet pacienti ar lielu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu (> 600 000 SV/ml) terapiju saņēma 48 nedēļas.

##### *Ribavirīns kombinācijā ar alfa-2b interferonu*

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika



iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 15 mg/kg ribavirīna dienā plus 3 MSV/m<sup>2</sup> alfa-2b interferona trīs reizes nedēļā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57% vīriešu dzimuma, 80% baltās rases, 78% ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64% ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Divos daudzcentru klīniskos pētījumos noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas rašanās bērniem un pusaudžiem bija līdzīga tai, ko novēroja pieaugušiem. Tā kā šajos divos daudzcentru klīniskajos pētījumos netika iegūta informācija par bērniem ar smagu slimības progresiju un par iespējamām blakusparādībām, šai pacientu grupai rūpīgi jāapsver ribavirīna un alfa-2b interferona kombinētas terapijas ieguvums/risks (skatīt 4.1., 4.4. un 4.8. apakšpunktus).

Pētījumu rezultāti ir apkopoti **14. tabulā**.

<b>14. tabula</b> Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni un pusaudži	
	<b>Ribavirīns 15 mg/kg/dienā + 3 MSV/m<sup>2</sup> alfa-2b interferons 3 reizes nedēļā</b>
Kopējā atbildreakcija <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
1. genotips (n=92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n=26)	21 (81 %)*

\*Pacientu skaits (%)

<sup>a</sup> To raksturo HCV-RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

### Ilgtermiņa efektivitātes dati

#### *Ribavirīns kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu*

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 94 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas daudzcentru pētījumā. No tiem sešdesmit trīs bija pacienti ar noturīgu atbildes reakciju. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt ilgstošās virusoloģiskās atbildreakcijas (IVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negativitātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 24 vai 48 nedēļu ārstēšanas ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu bija noturīga atbildes reakcija. 5. gada beigās 85 % (80/94) visu iekļauto pētāmo personu un 86 % (54/63) pacientu ar noturīgu atbildes reakciju pabeidza pētījumu. Nevienai bērnu vecuma pētāmajai personai ar IVR 5 gadu novērošanas laikā nebija recidīva.

#### *Ribavirīns kombinācijā ar alfa-2b interferonu*

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 97 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas divos iepriekš minētajos daudzcentru pētījumos. Septiņdesmit procentu (68/97) visu iekļauto personu pabeidza šo pētījumu, 75% (42/56) bija noturīga atbildes reakcija. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt ilgstošās virusoloģiskās atbildreakcijas (IVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negativitātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 48 nedēļu ārstēšanas ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu bija noturīga atbildreakcija. Visiem, izņemot vienu bērnu vecuma pacientu, ilgtermiņa novērošanas laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar interferonu alfa-2b plus ribavirīnu saglabājās noturīga virusoloģiskā atbildreakcija. *Kaplan-Meier* noturīgas pastāvīgas atbildreakcijas novērtējums bērnu vecuma pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu, 5 gadu laikā ir 98% [95% TI: 95%, 100%]. Vēl 98% (51/52) ar normālu AlAT līmeni 24. novērošanas nedēļā saglabāja normālu AlAT līmeni pēdējā vizītē.

IVR pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu interferonu alfa-2b un ribavirīnu izraisa ilgstošu vīrusa klīrensu un tādējādi – aknu infekcijas izzušanu un klīnisku hroniska HCV “izārstēšanu”. Tomēr tas nenovērš aknu bojājumu rašanos pacientiem ar cirozi (arī aknu karcinomu).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Atsevišķas devas, krusteniskā ribavirīna pētījumā veseliem pieaugušajiem konstatēja kapsulu un perorālā šķīduma zāļu formu bioekvivalenci.

#### Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas devas iekšķīgas lietošanas ribavirīns uzsūcas ātri (vidēji  $T_{max} = 1,5$  stundas). Pēc tam vērojama ātra izplatīšanās organismā un noturīgas eliminācijas fāze (vienreizējas devas uzsūkšanās, izplatīšanās un eliminācijas pusperiods ir attiecīgi 0,05, 3,73 un 79 stundas). Uzsūcas zāļu lielākā daļa un tikai 10 % no radioloģiski iezīmētās devas izdalās ar izkārnījumiem. Tomēr absolūta bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 45 – 65 %, ko nosaka pirmā loka metabolisms. Lietojot ribavirīna vienreizējas devas 200 – 1 200 mg, pastāv lineāra sakarība starp devu un  $AUC_{0-t}$ . Sadales tilpums ir aptuveni 5 000 l. Ribavirīns nesaistās ar plazmas olbaltumiem.

#### Izkliede

Ribavirīna transports ārpus plazmas vislabāk izpētīts eritrocītos, un konstatēts, ka tas notiek galvenokārt ar es tipa ekvibrējošo nukleozīdu transportētāju starpniecību. Šā transportētāja tips atrasts praktiski uz visu šūnu virsmām, kas varētu būt par iemeslu ribavirīna lielajam sadales tilpumam. Attiecība starp ribavirīna koncentrāciju asinīs un plazmā ir aptuveni 60 : 1. Ribavirīna lielais daudzums asinīs skaidrojams ar ribavirīna nukleotīdu sekvestrāciju eritrocītos.

#### Biotransformācija

Ribavirīnam ir divi metabolisma ceļi: 1) atgriezeniskās fosforilēšanas ceļš; 2) sadalīšanās ceļš, kas ietver deribozilēšanu un amīdu hidrolīzi, rodoties triazola karboksilskābes metabolītam. Gan ribavirīns, gan tā triazola karboksiamīds un triazola karboksilskābes metabolīti arī izdalās caur nierēm.

Ribavirīnam ir izteikta farmakokinētikas mainība cilvēka organismā, kā arī atšķirības starp dažādiem indivīdiem pēc vienreizējas iekšķīgas devas lietošanas (katram pacientam individuālā mainība ir aptuveni 30 % gan AUC, gan  $C_{max}$  vērtībām), ko, iespējams, nosaka plašais pirmā loka metabolisms un pārsadale asinīs un citos audos.

#### Eliminācija

Lietojot atkārtoti, ribavirīns uzkrājas plazmā sešas reizes vairāk, salīdzinot ar vienreizējas devas  $AUC_{12h}$ . Lietojot perorāli 600 mg divreiz dienā, līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc aptuveni četrām nedēļām ar vidējo līdzsvara koncentrāciju plazmā aptuveni 2 200 ng/ml. Terapijas pārtraukšanas brīdī eliminācijas pusperiods bija aptuveni 298 stundas, kas, iespējams, atspoguļo lēno elimināciju no ārpus plazmas struktūrām.

Iekļūšana sēklas šķīdumā: pētīta ribavirīna iekļūšana sēklas šķīdumā. Ribavirīna koncentrācija sēklas šķīdumā ir aptuveni divas reizes lielāka nekā serumā. Taču ribavirīna sistēmiskā iedarbība sievietēm kārtas partneri pēc dzimumakta ar ārstētu pacientu ir noskaidrota, un tā ir ļoti neliela, salīdzinot ar ribavirīna terapeitisko koncentrāciju plazmā.

#### *Uztura ietekme*

Ribavirīna vienreizējas perorālas devas bioloģiskā pieejamība palielinājās, lietojot vienlaikus ar treknu ēdienu ( $AUC_{0-t}$  un  $C_{max}$  palielinājās par 70 %). Bioloģiskās pieejamības palielināšanās šai pētījumā, iespējams, saistīta ar aizkavētu ribavirīna transportu vai mainītu pH. Šo vienreizējas devas klīniskā pētījuma rezultātu klīniskā nozīmība nav zināma. Pivotalā klīniskās efektivitātes pētījumā pacientiem ribavirīnu ieteica lietot vienlaikus ar uzturu, lai sasniegtu maksimālo ribavirīna koncentrāciju plazmā.

#### *Nieru darbība*

Pamatojoties uz publicētiem datiem, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ribavirīna vienreizējas devas farmakokinētika bija izmainīta (palielināts  $AUC_{0-t}$  un  $C_{max}$ ), salīdzinot ar kontrolgrupu (kreatinīna klīrens  $> 90$  ml/min). Pētāmām personām ar kreatinīna klīrensu no 10 līdz 30 ml/min vidējais  $AUC_{0-t}$  bija trīs reizes lielāks nekā kontroles grupā. Pētāmām personām ar kreatinīna klīrensu no 30 līdz 50 ml/min  $AUC_{0-t}$  bija divas reizes lielāks nekā kontroles grupā. Acīmredzot tas saistīts ar samazināto šķīstamo klīrensu šiem pacientiem. Veicot hemodialīzi, ribavirīna koncentrācija būtiski nemainās.

### *Aknu darbība*

Ribavirīna vienreizējas devas farmakokinētika pacientiem ar viegli, vidēji izteiktiem vai izteiktiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C pakāpe pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) ir līdzīga kā veseliem kontrolgrupas pacientiem.

### *Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)*

Specifiski farmakokinētikas pētījumi gados vecākiem cilvēkiem nav veikti. Tomēr populācijā veiktos farmakokinētikas pētījumos pacienta vecums nebija galvenais ribavirīna farmakokinētikas ietekmējošais faktors; noteicošais faktors ir nieru darbība.

*Populācijas farmakokinētikas analīze* veikta, izmantojot pēc nejaušības principa savāktus datus par zāļu koncentrāciju serumā no četriem kontrolētiem klīniskiem pētījumiem. Izstrādātais klīrensa modelis rāda, ka galvenie ietekmējošie faktori ir ķermeņa masa, dzimums, vecums un kreatinīna līmenis serumā. Vīriešiem klīrenss bija par aptuveni 20 % augstāks nekā sievietēm. Klīrenss palielinājās kā ķermeņa masas funkcija, un mazinājās pacientiem pēc 40 gadu vecuma. Šo faktoru ietekmei uz ribavirīna klīrensu ir ierobežota klīniska nozīme, jo šai modeli netika ņemta vērā būtiska reziduālā mainība.

### Pediatriskā populācija

#### *Ribavirīns kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu*

Ribavirīna un alfa-2b peginterferona atkārtotu devu farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem ar hronisku C hepatītu tika vērtētas klīniskā pētījuma laikā. Tiek prognozēts, ka bērniem un pusaudžiem, kuriem pēc ķermeņa virsmas laukuma standartizētā alfa-2b peginterferona deva ir 60 µg/m<sup>2</sup> nedēļā, decimālogaritmiski transformētās kopējās iedarbības attiecības aplēse dozēšanas intervālā ir par 58 % (90 % TI: 141-177 %) lielāka nekā novērotā kopējā iedarbība pieaugušajiem, kam zāļu deva ir 1,5 µg/kg nedēļā. Ribavirīna farmakokinētiskās īpašības (normalizētas pēc devas) šajā klīniskajā pētījumā līdzinājās tām īpašībām, kādas ziņotas iepriekš veiktā kombinētas ribavirīna un alfa-2b interferona lietošanas pētījumā bērniem un pusaudžiem, kā arī pieaugušajiem.

#### *Ribavirīns kombinācijā ar alfa-2b interferonu*

Ribavirīna un alfa-2b interferona atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **15. tabulā**. Ribavirīna un alfa-2b interferona (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

<b>15. tabula</b> Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi alfa-2b interferonam un ribavirīna kapsulām, lietojot tos pediatriskiem pacientiem ar hronisku C hepatītu		
<b>Raksturlielums</b>	<b>Ribavirīns</b> 15 mg/kg/dienā 2 dalītās devās (n = 17)	<b>Alfa-2b interferons</b> 3 MSV/m <sup>2</sup> 3 reizes nedēļā (n = 54)
T <sub>max</sub> (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

\* Ribavirīna AUC<sub>12</sub> (ng.h/ml); alfa-2b interferona AUC<sub>0-24</sub> (SV.h/ml)

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### *Ribavirīns*

Ribavirīns ir embriotoksisks un/vai teratogēns visām dzīvnieku sugām, ar kurām veikti pētījumi, lietojot par cilvēkam ieteikto devu mazākas devas. Novēroja galvaskausa, aukslēju, acu, žokļu, ekstremitāšu, skeleta un kuņģa un zarnu trakta anomālijas. Teratogēnās iedarbības sastopamība un izteiktības pakāpe palielinājās, palielinot devu. Augļu un pēcnācēju izdzīvošanas rādītāji bija pazemināti.

Juvenīlas toksicitātes pētījumā ar žurkām, lietojot 10, 25 un 50 mg/kg ribavirīna mazuļiem no 7. līdz 63. dienai pēc dzimšanas, novēroja no devas atkarīgu augšanas samazināšanos kopumā, kas vēlāk izpaudās kā nedaudz samazināta ķermeņa masa, garums no galvas virsmas līdz sēžas kaulam un kaulu garums. Atveseļošanās perioda beigās tibiālā un femorālā kaula garuma pārmaiņas bija minimālas, lai gan kopumā statistiski nozīmīgas, tēviņiem lietojot visas devas, salīdzinot ar kontrolgrupu, un mātītēm, lietojot divas lielākās devas, salīdzinot ar kontrolgrupu. Histopatoloģiska ietekme uz kauliem netika novērota. Ribavirīna ietekme uz neiroloģisko un uzvedības vai reproduktīvo attīstību netika novērota. Koncentrācija plazmā, ko sasniedza žurku mazuļiem, bija mazāka par koncentrāciju plazmā, kas radās cilvēkam, lietojot terapeitiskas devas.

Eritrocīti ir galvenās ribavirīna toksicitātes mērķšūnas pētījumos ar dzīvniekiem. Anēmija parādās neilgi pēc terapijas sākšanas un ātri pazūd pēc tās pārtraukšanas. Lai noteiktu ribavirīna izraisītas sēklinieku un spermas pārmaiņas, tika veikti 3 un 6 mēnešus ilgi pētījumi, kuru laikā patoloģiskas pārmaiņas spermā attīstījās, lietojot ribavirīnu 15 mg/kg un lielākā devā. Šīs devas dzīvniekiem izraisa vājāku sistēmisku iedarbību nekā terapeitiskās devas cilvēkam. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas toksiskā ietekme uz sēkliniekiem pilnībā izzuda pēc viena vai diviem spermatogēnēzes cikliem (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Genotoksicitātes pētījumos pierādīts, ka ribavirīnam piemīt neliela genotoksiska ietekme. Ribavirīns bija aktīvs *Balb/3T3* transformācijas testā *in vitro*. Genotoksiskā iedarbība novērota limfomas testos pelēm, kā arī kodoliņu testos pelēm, lietojot ribavirīnu 20 – 200 mg/kg. Dominantās letalitātes pētījums žurkām bija negatīvs. Tas liecina, ka mutācijas, kas attīstās žurkām, netiek pārmantotas ar vīrišķām gametām.

Parastie kancerogenitātes pētījumi ar grauzējiem lietojot zemas pieļaujamās devas salīdzinājumā ar cilvēka devām pie terapeitiskiem nosacījumiem (0,1 faktors žurkām un 1 pelēm) neatklāja ribavirīna tumorogenitāti. Papildus 26 nedēļu kancerogenitātes pētījumos ar heterozigotiem p53(+/-) peļu tipiem, ribavirīns neizraisīja audzējus pie maksimāli pieļaujamās devas 300 mg/kg (plazmas ekspozīcijas faktors bija apmēram 2,5 salīdzinājumā ar cilvēka ekspozīciju). Šie pētījumi liecina, ka ribavirīna kancerogenitātes potenciāls cilvēkam ir praktiski neiespējams.

#### *Ribavirīns kombinācijā ar interferonu*

Lietojo kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu, ribavirīns neizraisīja reakcijas, kas nebūtu novērotas, lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi. Nozīmīgākā ārstēšanas izraisītā reakcija bija pārejoša viegla vai mēreni izteikta anēmija, kuras smaguma pakāpe bija lielāka nekā lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas saturs

Kalcija hidroģēnfosfāts  
Kroskarmelozes nātrijs sāls  
Povidons  
Magnija stearāts

#### Kapsulas apvalks

Titāna dioksīds (E171)  
Želatīns

#### Apdrukā tinte uz kapsulas

Šellaka  
Titāna dioksīds (E171)  
Indigokarmīns

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Ribavirin Teva kapsulas iepakotas polivinilhlorīda (PVH)/polietilēna(PE)/ polivinilidēnhlorīda (PVdH) – alumīnija blisteros.

Iepakojumā ir 84, 112, 140 un 168 kapsulas.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2013GA Haarlem  
Nīderlande

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2009.gada 31.marts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014.gada 16.janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

Kartona kastīte 84, 112, 140, 168 cietās kapsulas

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ribavirin Teva 200 mg cietās kapsulas  
Ribavirinum

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Viena kapsula satur 200 mg ribavirīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

84 cietās kapsulas  
112 cietās kapsulas  
140 cietās kapsulas  
168 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA**

**PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2013GA Haarlem  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ribavirin Teva 200 mg cietās kapsulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Primārais iepakojums (blistera folija)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ribavirin Teva 200 mg cietās kapsulas  
Ribavirinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Teva B.V.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Ribavirin Teva 200 mg cietās kapsulas

Ribavirinum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Ribavirin Teva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ribavirin Teva lietošanas
3. Kā lietot Ribavirin Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ribavirin Teva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Ribavirin Teva un kādam nolūkam to lieto

Ribavirin Teva aktīvā viela ir ribavirīns. Šīs zāles apstādina C hepatīta vīrusa vairošanos. Ribavirin Teva nedrīkst lietot vienu pašu.

Atkarībā no Jūsu C hepatīta vīrusa genotipa, ārsts var izvēlēties Jūs ārstēt ar šo zāļu kombināciju ar citām zālēm. Iespējami daži citi terapijas ierobežojumi, ja Jums iepriekš ir vai nav tikusi ārstēta hroniska C hepatīta infekcija. Jūsu ārsts ieteiks labāko terapijas shēmu.

Ribavirin Teva un citu zāļu kombināciju lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar hronisku C hepatītu (HCH).

Ribavirin Teva var lietot pediatriem pacientiem (bērniem vecumā no 3 gadiem un pusaudžiem), kas iepriekš nav ārstēti un kuriem nav smagas aknu slimības.

Pediatriem pacientiem (bērniem un pusaudžiem), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 47 kg, ir pieejama zāļu forma šķīduma veidā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Ribavirin Teva lietošanas

**Nelietojiet Ribavirin Teva šādos gadījumos**

Nelietojiet Ribavirin Teva, ja kāds no sekojošiem apgalvojumiem attiecas uz Jums vai Jūsu aprūpē esošo bērnu.

Pirms Ribavirin Teva lietošanas **konsultējieties ar ārstu** vai farmaceitu:

- ja Jums ir **alerģija** pret ribavirīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat **grūtniece** vai **plānojat grūtniecību** (skatīt punktu "Grūtniecība un barošana ar krūti");
- ja **barojat bērnu ar krūti**;
- ja Jums pēdējo 6 mēnešu laikā bijuši nopietni **sirds darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **asins slimība**, piemēram, anēmija (mazs eritrocītu skaits), talasēmija vai sirpjveida šūnu anēmija.

Atgādinājums: lūdzu, izlasiet kombinācijā ar Ribavirin Teva lietoto zāļu nodaļu „Nelietojiet zāles šādos gadījumos”.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ar kombinētu ribavirīna un alfa (peg)interferona terapiju ir saistītas vairākas būtiskas nevēlamas blakusparādības. Tās var būt:

- psihiskās un centrālās nervu sistēmas blakusparādības (piemēram, depresija, pašnāvnieciskas domas, pašnāvības mēģinājums un agresīva uzvedība u.c.). Ja ievērojat, ka esat kļuvis nomākts vai Jums ir pašnāvnieciskas domas, vai ir mainījusies Jūsu uzvedība, nekavējoties noteikti meklējiet medicīnisku palīdzību. Jūs varat arī ģimenes loceklim vai tuvam draugam lūgt palīdzību uzmanīt, vai Jums nerodas depresijas pazīmes vai pārmaiņas uzvedībā;
- smagas acu slimības;
- zobu un smaganu slimības. Pacientiem, kuri ribavirīnu lietojuši kombinācijā ar alfa-2b (peg)interferonu ziņots par zobu un smaganu bojājumu rašanos. Jums rūpīgi jātīra zobi divas reizes dienā un regulāri jāveic zobu pārbaudes. Dažiem pacientiem var rasties arī vemšana. Ja Jums radusies šāda reakcija, pēc tās noteikti rūpīgi izskalojiet muti;
- nespēja sasniegt pilnīgu pieaugušo augumu var rasties dažiem bērniem un pusaudžiem;
- paaugstināts ar vairogdziedzeri saistītā hormona (TSH) līmenis bērniem un pusaudžiem.

### Pediatriskā populācija

Ja aprūpējat bērnu un ārsts pieņem lēmumu bērna ārstēšanā kombinēto terapiju ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu neatlikt līdz pusaudžu vecumam, ir svarīgi apzināties, ka šī kombinētā terapija ierosina augšanas nomākumu, kas dažiem pacientiem var būt neatgriezenisks.

Pacientiem, kas lieto Ribavirin Teva, papildus var rasties sekojošas izmaiņas:

Hemolīze: Ribavirin Teva var izraisīt sarkano asins ķermenīšu bojāeju, kas rada anēmiju, kas var ietekmēt Jūsu sirdsdarbību vai pasliktināt sirds slimības simptomus.

Pancitopēnija: Ribavirin Teva, ja to lieto kombinācijā ar peginterferonu, var izraisīt Jūsu trombocītu, sarkano un balto asins ķermenīšu samazināšanos.

Lai pārbaudītu asinis, kā arī nieru un aknu darbību, tiks veiktas **standarta asins analīzes**.

- Asins analīzes tiks veiktas regulāri, lai ārsts varētu noskaidrot, vai šī ārstēšana iedarbojas.
- Pamatojoties uz analīžu rezultātiem, ārsts var mainīt/pielāgot cieto kapsulu skaitu, kas jālieto Jums vai Jūsu aprūpē esošam bērnam, parakstīt cita lieluma šo zāļu iepakojumu un/vai pagarināt ārstēšanās laiku.
- Ja Jums ir vai radīsies smagi nieru vai aknu darbības traucējumi, šī terapija tiks pārtraukta.

**Nekavējoties** meklējiet medicīnisku palīdzību, ja, lietojot šīs zāles, Jums rodas smagas alerģiskas reakcijas simptomi (piemēram, apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene).

Pastāstiet ārstam, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns:

- esat sieviete **reproduktīvā** vecumā (skatīt punktu "Grūtniecība un barošana ar krūti");
- esat **vīrietis** un Jūsu partnere ir reproduktīvā vecumā (skatīt punktu "Grūtniecība un barošana ar krūti");
- ja iepriekš bijusi **sirds** slimība vai pašlaik ir sirds slimība;
- ja bez C hepatīta vīrusa infekcijas ir vēl kāda **aknu** slimība;
- ja ir **nieru** darbības traucējumi;
- ja ir **HIV** (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcija vai jebkad ir bijuši kādi citi imūnsistēmas darbības traucējumi.

Ar sīkāku informāciju par šiem drošuma jautājumiem varat iepazīties alfa (peg)interferona lietošanas instrukcijā.

Atgādinājums: lūdzu, pirms sākt kombinēto terapiju, izlasiet kombinācijā ar Ribavirin Teva lietoto zāļu lietošanas instrukcijas nodaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā".

## Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ja bērna ķermeņa masa ir mazāka par 47 kg vai viņš/viņa nespēj norīt kapsulu, pieejams ribavirīna šķīdums iekšķīgai lietošanai.

## Citas zāles un Ribavirin Teva

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns pašlaik lieto, nesēn ir lietojis vai varētu lietot:

- azatiopriņu, kas ir imūnsistēmu nomācošs līdzeklis. Tā lietošana kombinācijā ar Ribavirin Teva var palielināt smagu asins sistēmas traucējumu risku;
- zāles pret cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju [nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (**NRTI**) un/vai kombinētu antiretrovirālo terapiju (**kART**)]:
  - šo zāļu lietošana kombinācijā ar alfa interferonu un zālēm pret HIV var palielināt laktacidozes, aknu mazspējas un asins sastāva pārmaiņu (skābekli pārnesošo eritrocītu, infekciju apkarozošo leikocītu un asinsreces šūnu trombocītu skaita mazināšanās) risku;
  - ar **zidovudīnu** vai **stavudīnu**, jo nav zināms, vai Ribavirin Teva mainīs šo zāļu iedarbību; Tādēļ Jūsu asinis tiks regulāri pārbaudītas, lai pārliecinātos, ka HIV infekcijas gaita nepastiprinās. Ja tā pastiprināsies, ārsts izlems, vai ārstēšana ar Ribavirin Teva jāmaina. Bez tam pacientiem, kas lieto **zidovudīnu** kopā ar **ribavirīna** un **alfa interferonu** kombināciju, var būt palielināts anēmijas (samazināts eritrocītu skaits) risks. Tādēļ zidovudīna lietošana vienlaikus ar ribavirīna un alfa interferonu kombināciju nav ieteicama;
  - laktacidozes (pienskābes uzkrāšanās organismā) un pankreatīta riska dēļ **ribavirīna** lietošana vienlaikus ar **didanozīnu** nav ieteicama, bet no **ribavirīna un stavudīna** lietošanas vienlaikus ir jāizvairās;
  - vienlaikus inficētiem pacientiem, kam ir progresējoša aknu slimība un kas vienlaikus lieto kART, var būt aknu darbības pasliktināšanās riska pieaugums. Šai pacientu apakšgrupā viena paša alfa interferona vai arī ribavirīna kombinētās terapijas pievienošana ārstēšanai risku var palielināt.

Atgādinājums: lūdzu pirms sākt kombinēto terapiju ar šīm zālēm, izlasiet kombinācijā ar Ribavirin Teva lietoto zāļu lietošanas instrukcijas nodaļu "Citas zāles un".

## Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja Jums iestājusies grūtniecība. Šīs zāles var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu nedzimušajam bērnam (embrijam).

Ja pastāv jebkāda grūtniecības iestāšanās iespēja, abu dzimumu pacientiem dzimumdzīvē jāievēro **īpaša piesardzība**:

- ja esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā:
  - pirms terapijas sākšanas, katru mēnesi terapijas laikā un 4 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas Jums ir jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam. Pārrunājiet to ar savu ārstu.

- ja esat **vīrietis**:

dzimumattiecību laikā ar grūtnieci Jums noteikti **jālieto prezervatīvs**. Tas mazinās iespēju, ka ribavirīns var palikt sievietes organismā.

Ja Jūsu partnere pašreiz nav grūtniece, bet viņa ir reproduktīvā vecumā, viņai katru mēnesi terapijas laikā un 7 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas jāveic grūtniecības tests.

Terapijas laikā, kad lietojat šīs zāles, un 7 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas Jums vai Jūsu partneri jālieto efektīva pretapaugļošanās metode. Pārrunājiet to ar savu ārstu (skatīt nodaļu "Nelietojiet Ribavirin Teva šādos gadījumos").

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja barojat **bērnu ar krūti**. Pirms sākt lietot šīs zāles, pārtrauciet barot bērnu ar krūti.

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana



Šīs zāles neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, taču citas kombinācijā ar Ribavirin Teva lietotās zāles var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tādēļ nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja ārstēšanas ietekmē jūtaties noguris, miegains vai apjucis.

### **Ribavirin Teva satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Ribavirin Teva**

### Vispārīga informācija par Ribavirin Teva lietošanu

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Nelietojiet devu, kas pārsniedz ieteicamo devu, un lietojiet zāles tik ilgi, cik Jums tās parakstītas. Ārsts ir noteicis pareizu šo zāļu devu, pamatojoties uz Jūsu vai Jūsu aprūpē esošā bērna ķermeņa masu.

### **Pieaugušie**

Ribavirin Teva ieteicamā deva un lietošanas ilgums ir atkarīgs no pacienta ķermeņa masas un kombinācijā ar Ribavirin Teva lietotajām zālēm.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Bērniem, no 3 gadu vecuma, un pusaudžiem lietotā deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas un kombinācijā ar Ribavirin Teva lietotajām zālēm. Ieteicamā Ribavirin Teva deva, to lietojot kombinācijā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu, ir redzama turpmāk tabulā.

Ribavirin Teva deva bērniem, no 3 gadu vecuma, un pusaudžiem atkarībā no ķermeņa masas, lietojot to kombinācijā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu		
Ja <b>bērna/pusaudža</b> ķermeņa masa (kg) ir:	Parastā Ribavirin Teva dienas deva	200 mg kapsulu skaits
47 - 49	600 mg	1 kapsula no rīta un 2 kapsulas vakarā
50 - 65	800 mg	2 kapsulas no rīta un 2 kapsulas vakarā
> 65	Skatīt pieaugušo devu	

Lietojiet ordinēto devu perorāli ēšanas laikā, uzdzerot ūdeni. Cietās kapsulas nedrīkst pārkost. Bērniem un pusaudžiem, kuri nevar norīt cieto kapsulu, ir pieejams ribavirīna šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Atgādinājums: šīs zāles tiek lietotas kombinācijā ar citām zālēm pret C hepatīta vīrusa infekciju. Lai iegūtu pilnīgu informāciju, noteikti izlasiet kombinācijā ar Ribavirin Teva lietoto zāļu lietošanas instrukciju nodaļu "Kā lietot".

### **Ja esat lietojis Ribavirin Teva vairāk nekā noteikts**

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.

### **Ja esat aizmirsis lietot Ribavirin Teva**

Cik ātri vien iespējams, tās pašas dienas laikā lietojiet/ievadiet aizmirsto devu.

Ja diena pagājusi, sazinieties ar ārstu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Lūdzu, izlasiet arī pārējo, kombinācijā ar Ribavirin Teva lietoto zāļu lietošanas instrukciju punktu „Iespējamās blakusparādības”.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles kombinācijā ar citām zālēm, var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lai gan ne visas šeit minētās blakusparādības var rasties, ja tās parādās, tām var būt nepieciešama ārstēšana.

**Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, ja kombinētās terapijas laikā ar citām zālēm rodas kāda no tālāk minētām blakusparādībām:

- sāpes krūtīs vai pastāvīgs klepus, sirdsdarbības pārmaiņas, ģībonis
- apjukums, nomākts garastāvoklis; domas par pašnāvību vai agresīva uzvedība, pašnāvības mēģinājums, domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu
- nejutīgums vai tirpšanas sajūta
- miega, domāšanas vai koncentrēšanās spēju traucējumi
- stipras sāpes vēderā, melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi, asinis izkārnījumos vai urīnā, sāpes muguras lejasdaļā vai sānos
- sāpīga vai apgrūtināta urinēšana
- stipra asiņošana no deguna
- drudzis vai drebuļi dažas nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas
- redzes vai dzirdes traucējumi
- smagas formas izsitumi vai apsārtumi uz ādas.

Sekojošas blakusparādības tika novērotas **pieaugušajiem**, lietojot šīs zāles kopā ar alfa interferona medikamentu:

*Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*

- eritrocītu skaita mazināšanās (kas var izraisīt nespēku, elpas trūkumu, reiboni), neitrofilo leukocītu skaita mazināšanās (kas var palielināt Jūsu uzņēmību pret dažādām infekcijām),
- grūtības koncentrēties, trauksme vai nervozitāte, garastāvokļa pārmaiņas, nomāktība vai aizkaitināmība, nogurums, grūtības iemigt vai miega traucējumi,
- klepus, sausa mute, faringīts (iekaisis kakls),
- caureja, reibonis, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, galvassāpes, slikta dūša, drebuļi, vīrusu infekcija, vemšana, vājums,
- ēstgribas zudums, novājēšana, vēdersāpes,
- sausa āda, kairinājums, matu izkrišana, nieze, muskuļu sāpes, muskuļu smelgšana, sāpes locītavās un muskuļos, izsitumi.

*Bieži ziņotās blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):*

- asinsreces šūnu trombocītu skaita mazināšanās, kuras dēļ viegli rodas zilumi un spontāna asiņošana, noteikta veida leukocītu, ko sauc par limfocītiem un kas palīdz apkarot infekciju, skaita mazināšanās, vairogdziedzera aktivitātes mazināšanās (tā ietekmē var rasties noguruma, nomāktības sajūta, pastiprināties jutība pret aukstumu un rasties citi simptomi), pārmērīgs cukura vai urīnskābes (kā podagras gadījumā) daudzums asinīs, pazemināts kalcija līmenis asinīs, smaga anēmija,
- sēnīšu vai bakteriālas infekcijas, raudāšana, uzbudinājums, amnēzija, atmiņas traucējumi, nervozitāte, neparasta uzvedība, agresīva uzvedība, dusmas, apjukums, intereses trūkums, psihiski traucējumi, garastāvokļa pārmaiņas, neparasti sapņi, vēlēšanās nodarīt sev kaitējumu, miegainība, miega traucējumi, intereses trūkums par seksu vai nespēja to veikt, reibonis (griešanās sajūta),
- redzes miglošanās vai patoloģiska redze, acu kairinājums vai sāpes vai infekcija, sausas vai asarojošas acis, dzirdes vai balss pārmaiņas, dzinkstēšana ausīs, ausu infekcija, ausu sāpes, aukstumpumpas (*herpes simplex*), garšas sajūtas pārmaiņa, garšas sajūtas zudums, smaganu asiņošana vai čūlas mutes dobumā, dedzinoša sajūta uz mēles, jēla mēle, smaganu iekaisums,

- problēmas ar zobiem, migrēna, elpceļu infekcijas, sinusīts, deguna asiņošana, neproduktīvs klepus, paātrināta vai apgrūtināta elpošana, aizlikts deguns vai iesnas, slāpes, zobu bojājumi,
- sirds trokšņi (patoloģiskas sirdsdarbības skaņas), sāpes krūtīs vai diskomforts, ģībšanas sajūta, savārguma sajūta, pietvīkums, pastiprināta svīšana, nespēja panest karstumu un pastiprināta svīšana, pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens, sirdsklauves (izteikta un jūtama sirdsdarbība), paātrināta sirdsdarbība,
  - vēdera uzpūšanās, aizcietējums, gremošanas traucējumi, gāzu uzkrāšanās zarnās (meteorisms), pastiprināta ēstgriba, kairināta resnā zarna, kairināts priekšdziedzeris, dzelte (dzeltēna āda), mīksta vēdera izeja, sāpes ap ribām labajā pusē, palielinātas aknas, gremošanas traucējumi, bieža vajadzība urinēt, lielāks urīna daudzums nekā parasti, urīnceļu infekcija, patoloģisks urīns,
  - smagas mēnešreizes, neregulāras mēnešreizes vai to trūkums, patoloģiski smagas un ilgas mēnešreizes, sāpīgas mēnešreizes, olnīcu vai maksts saslimšana, krūšu sāpes, erekcijas problēmas,
  - patoloģiska matu struktūra, pinnes, artrīts, zilumu rašanās, ekzēma (iekaisusi, sarkana, niezoša un sausa āda ar iespējamiem bojājumiem, no kuriem izdalās šķidrums), nātrene, pastiprināta vai vājāka jutība pret pieskārienu, nagu bojājums, muskuļu spazmas, nejutība vai tirpšana, sāpes locekļos, sāpes locītavās, roku trīce, psoriāze, pietūkušas plaukstas un potītes, jutīgums pret saules gaismu, izsitumi ar paceltiem, plankumainiem bojājumiem, ādas apsārtums vai ādas slimība, sejas pietūkums, palielināti limfmezgli, muskuļu saspringums, audzējs (neprecizēts), stabilitātes trūkums ejot, ūdens maiņas traucējumi.

*Blakusparādības, par kurām ziņots retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):*

- neesošu lietu dzirdēšana vai redzēšana;
- sirdslēkme, panikas lēkme;
- paaugstinātas jutības reakcija pret zālēm;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, sāpes kaulos, cukura diabēts;
- muskuļu vājums.

*Reti ziņotas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):*

- krampji (konvulsijas);
- pneimonija;
- reimatoīdais artrīts, nieru darbības traucējumi;
- tumši vai asiņaini izkārnījumi, stipras vēdersāpes;
- sarkoidoze (slimība, kuras gadījumā raksturīgs pastāvīgs drudzis, ķermeņa masas samazināšanās, sāpes locītavās un tūska, ādas bojājumi un limfmezglu palielināšanās);
- vaskulīts.

*Ļoti reti ziņotas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):*

- pašnāvība;
- insults (cerebrovaskulāri notikumi).

*Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu no pieejamiem datiem nevar noteikt):*

- domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu;
- mānija (pārmērīgs vai nepamatots entuziasms);
- perikardīts (sirds somiņas iekaisums), perikarda izvīdums - šķidruma uzkrāšanās starp perikardu (sirds somiņu) un pašu sirdi;
- mēles krāsas izmaiņas.

### **Blakusparādības bērniem un pusaudžiem**

Ziņots par sekojošām blakusparādībām bērniem un pusaudžiem, lietojot kombinēto šo zāļu un alfa-2b interferona terapiju.

*Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*

- eritrocītu skaita mazināšanās (kas var izraisīt nespēku, elpas trūkumu, reiboni), neitrofilo leukocītu skaita mazināšanās (kas var palielināt Jūsu uzņēmību pret dažādām infekcijām),

- pavājināta vairogdziedzera darbība (kas var izraisīt nogurumu, nomākumu, palielināt Jūsu jutīgumu pret aukstumu un citus simptomus),
- nomākts garastāvoklis vai uzbudinājums, slikta dūša, slikta pašsajūta, garastāvokļa svārstības, nogurums, iemigšanas un miega traucējumi, vīrusu infekcija, vājums,
- caureja, drebuļi, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, galvassāpes, ēstgribas zudums vai palielināta ēstgriba, svara zudums, samazināts augšanas ātrums (garums un svars), sāpes labajā paribē, faringīts (iekaisis kakls), trīce, kuņģa sāpes, vemšana,
- sausa āda, matu izkrišana, kairinājums, nieze, muskuļu sāpes, sāpes muskuļos un locītavās, izsitumi.

*Bieži ziņotās blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):*

- mazināts asinsreces šūnu trombocītu skaits (kas var izraisīt vieglu zilumu rašanos un spontānu asiņošanu),
- pārmērīgs triglicerīdu daudzums asinīs, pārmērīgs urīnskābes daudzums asinīs (tāpat kā podagras gadījumā), pastiprināta vairogdziedzera darbība (kas var izraisīt nervozitāti, karstuma nepanesību un pārmērīgu svīšanu, novājēšanu, sirdsklauves, trīci),
- uzbudinājums, dusmas, agresīva uzvedība, uzvedības traucējumi, grūtības koncentrēties, emocionāla nestabilitāte, gūbšana, trauksme vai nervozitāte, salšana, apjukums, nemiers, miegainība, intereses vai uzmanības trūkums, garastāvokļa pārmaiņas, sāpes, nekvalitatīvs miegs, staigāšana miegā, pašnāvības mēģinājums, grūtības iemigt, neparasti sapņi, vēlēšanās nodarīt sev kaitējumu,
- bakteriālas infekcijas, saaukstēšanās, sēnīšinfekcijas, patoloģiska redze, sausas vai asarojošas acis, auss infekcija, acu kairinājums vai sāpes vai infekcija, garšas sajūtas pārmaiņas, balss pārmaiņas, aukstumpumpas, klepus, smaganu iekaisums, deguna asiņošana, deguna kairinājums, sāpes mutes dobumā, faringīts (iekaisis kakls), paātrināta elpošana, elpceļu infekcija, lūpu un mutes kaktiņu plaisāšana, elpas trūkums, sinusīts, šķaudīšana, čūlas mutes dobumā, jēla mēle, aizlikts deguns vai iesnas, rīkles sāpes, zobu sāpes, zoba abscess, zobu slimība, reibonis (griešanās sajūta), vājums,
- sāpes krūtīs, sarkšana, sirdsklauves (izteikta un jūtama sirds darbība), paātrināta sirds darbība,
- aknu darbības traucējumi,
- skābes atvilkis, muguras sāpes, urinēšana gultā, aizcietējums, kuņģa un barības vada vai taisnās zarnas slimība, nesaturēšana, pastiprināta ēstgriba, kuņģa un zarnas gļotādas iekaisums, gremošanas traucējumi, mīksti izkārnījumi,
- urinēšanas traucējumi, urīnceļu infekcija,
- smagas mēnešreizes, neregulāras mēnešreizes vai to trūkums, patoloģiski smagas un ilgas mēnešreizes, maksts sasilšana, maksts iekaisums, sāpes sēkliniekos, vīrišķo ķermeņa iezīmju rašanās,
- pinnes, asinsizplūdumi, ekzēma (iekaisusi, sarkana, niezoša un sausa āda ar iespējamiem bojājumiem, no kuriem izdalās šķidrums), pastiprināta vai pavājināta jutība pret pieskārienu, pastiprināta svīšana, pastiprināta muskuļu kustība, saspringti muskuļi, sāpes ekstremitātē, nagu bojājums, nejutība vai tirpšana, bāla āda, izsitumi ar paceltiem, plankumainiem ādas bojājumiem, roku trīce, ādas apsarkums vai ādas sasilšana, ādas krāsas maiņa, pret saules gaismu jutīga āda, brūces, pietūkums pārmērīgas ūdens uzkrāšanās dēļ, palielināti limfmezgli, trīce, audzējs (neprecizēts).

*Retāk ziņotas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):*

- patoloģiska uzvedība, emocionāli traucējumi, bailes, murgi,
- plakstiņu iekšējo virsmu gļotādas asiņošana, redzes miglošanās, miegainība, gaismas nepanesība, acu nieze, sejas sāpes, smaganu iekaisums,
- diskomforta sajūta krūtīs, apgrūtināta elpošana, plaušu infekcija, diskomforta sajūta degunā, pneimonija, sēkšana,
- pazemināts asinsspiediens,
- palielinātas aknas,
- sāpīgas mēnešreizes,
- nieze ap tūpli (spalīši vai cērmes), pūšļveida izsitumi (jostas roze), mazināta jutība pret pieskārienu, muskuļu raustīšanās, ādas sāpes, bālums, ādas lobīšanās, apsārtums, pietūkums.

Mēģinājums kaitēt sev ir novērots gan pieaugušiem, gan bērniem un pusaudžiem.

Šo zāļu un alfa interferona kombinētas lietošanas laikā var rasties:

- aplastiskā anēmija, tīra eritrocītu aplāzija (stāvoklis, kad organismā apstājas vai mazinās eritrocītu veidošanās); tas izraisa smagu anēmiju, kuras simptomi var būt neparasts nogurums un enerģijas trūkums,
- maldu idejas
- augšējo un dziļo elpceļu infekcija,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- smagi izsitumi, kas var būt saistīti ar pūšļu veidošanos mutes dobumā, degunā, acīs un uz citām gļotādām (*erythema multiforme*, Stīvensa Džonsona sindroms), toksiska epidermālā nekrolīze (pūšļu veidošanās un ādas virsējā slāņa nolobīšanās).

Šo zāļu un alfa interferona kombinētas lietošanas laikā ziņots arī par šādām blakusparādībām:

- patoloģiskas domas, neesošu ainu dzirdēšana vai redzēšana, psihiskā stāvokļa pārmaiņas, dezorientācija,
- angioneirotiskā tūska (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkšana, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu),
- *Vogt-Koyanagi-Harada* sindroms (autoimūna iekaisīga slimība, kas skar acis, ādu un ausu gļotādu, galvas un muguras smadzenes),
- bronhu sašaurināšanās un anafilakse (smaga visa ķermeņa alerģiska reakcija), pastāvīgs klepus,
- acs bojājumi, tai skaitā tīklenes bojājums, tīklenes artērijas aizsprostošanās, redzes nerva iekaisums, acs pietūkšana un "vates" plankumi (balts izgulsnējums tīklenē),
- palielināts vēders, dedzināšana aiz krūšu kaula, apgrūtināta vai sāpīga vēdera izeja,
- akūtas paaugstinātas jutības (hipersensitivitātes) reakcijas, tai skaitā nātrene, zilumi, intensīvas sāpes ekstremitātēs, sāpes kājā vai augšstilbos, kustību amplitūdas mazināšanās, stīvums, sarkoidoze (slimība, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, novājēšana, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un palielināti limfmezgli).

Šo zāļu un alfa-2b peginterferona vai alfa-2b interferona kombinētas lietošanas laikā var rasties:

- tumšs, duļķains vai patoloģiskas krāsas urīns,
- apgrūtināta elpošana, sirdsdarbības pārmaiņas, sāpes krūtīs, sāpes gar kreiso roku, žokļa sāpes,
- apziņas zudums,
- nespēja kustināt sejas muskulatūru, to noslīdēšana vai sejas muskulatūras vājums, jušanas sajūtas zudums,
- redzes zudums.

**Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, Jums vai Jūsu aprūpētājam nekavējoties jāsazinās ar Jūsu ārstu.**

Ja esat **pieaugušais, kam vienlaikus ir HCV un HIV infekcija, un lietojat zāles pret HIV**, šo zāļu un alfa peginterferona pievienošana terapijai var palielināt aknu funkcijas pasliktināšanās risku kombinētas antiretrovīrusu terapijas dēļ (kART) un laktātacidozes, aknu mazspējas un asins šūnu patoloģijas (skābekli pānesošo eritrocītu, dažu infekcijas apkarojošo leukocītu un asinsreces šūnu trombocītu skaita samazināšanās) risku (NRTI).

Pacienti, kas vienlaikus inficēti ar HCV un HIV un lieto kART, lietojot ribavirīna un alfa-2b peginterferona kombinēto terapiju, radušās šādas citas blakusparādības (kas nav augstāk norādītas pie blakusparādībām, kas var rasties pieaugušajiem):

- mazināta ēstgriba,
- muguras sāpes,
- mazināts CD4 limfocītu skaits,
- defektīva tauku vielmaiņa,
- hepatīts,
- sāpes ekstremitātēs,
- mutes dobuma kandidoze (piena sēnīte),

– dažādas izmaiņas laboratorisko analīžu rezultātos.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Ribavirin Teva**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas izmaiņas kapsulu izskatā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Ribavirin Teva satur**

Aktīvā viela ir 200 mg ribavirīna (*Ribavirinum*).

Citas sastāvdaļas ir kalcija hidrogēnfosfāts, kroskarmelozes nātrijs, povidons, magnija stearāts. Kapsulas apvalks satur titāna dioksīdu (E171) un želatīnu. Apdrukas tinte uz kapsulas satur šellaku, titāna dioksīdu (E171) un indigokarmīnu.

### **Ribavirin Teva ārējais izskats un iepakojums**

Ribavirin Teva ir baltas, necaurspīdīgas cietās kapsulas ar zilās tintes uzrakstu.

Ribavirin Teva ir pieejams dažādos iepakojumos pa 84, 112, 140 vai 168 kapsulām, kuras jānorij.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Ārsts parakstīs Jums piemērotāko iepakojuma lielumu.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2013GA Haarlem  
Nīderlande

### **Ražotājs**

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13, 4042 Debrecen  
Ungārija

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem

Nīderlande

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pārskatīta MM/GGGG**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.