

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna Ribavirin Teva Pharma B.V. tableta sadrži 200 mg ribavirina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta.

Svijetlo ružičasta do ružičasta (s utisnutim "93" na jednoj strani i "7232" na drugoj).

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Ribavirin Teva Pharma B.V. je u kombinaciji s drugim lijekovima indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C u odraslih (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Ribavirin Teva Pharma B.V. je u kombinaciji s drugim lijekovima indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C u pedijatrijskih bolesnika (djece u dobi od 3 ili više godina i adolescenata) koji prethodno nisu bili liječeni i koji nemaju dekompenzaciju jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

#### Doziranje

Ribavirin Teva Pharma B.V. se mora primjenjivati u kombiniranoj terapiji kao što je opisano u dijelu 4.1.

Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka (SPC) za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. za dodatne specifične podatke o propisivanju tih lijekova i daljnje preporuke za njihovo doziranje kod istodobne primjene s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V.

Ribavirin Teva Pharma B.V. tablete primjenjuju se peroralno svakoga dana, u dvije podijeljene doze (ujutro i navečer), uz obrok.

#### *Odrasli:*

Preporučena doza i trajanje liječenja lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. ovise o tjelesnoj težini bolesnika i lijeku s kojim se Ribavirin Teva Pharma B.V. primjenjuje u kombinaciji. Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V.

U slučajevima kada nema posebnih preporuka za doziranje, treba primijeniti sljedeću dozu:

Tjelesna težina bolesnika: <75 kg=1000 mg, a >75 kg=1200 mg.

#### *Pedijatrijska populacija:*

Nema podataka o primjeni u djece u dobi do 3 godine

Napomena: za bolesnike težine <47 kg, ili one koji ne mogu progutati tabletu, dostupna je ribavirin oralna otopina i potrebno ju je primjenjivati po potrebi.

Doziranje ribavirina za djecu i adolescente utvrđuje se na osnovi tjelesne težine bolesnika. Primjerice, doziranje prema tjelesnoj težini kod primjene u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b prikazano je u **Tablici 1**. Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom, jer neki režimi kombiniranog liječenja ne podliježu smjernicama za doziranje ribavirina navedenim u **Tablici 1**.

<b>Tablica 1</b> Doza ribavirina zasniva se na tjelesnoj težini pri primjeni u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b u pedijatrijskih bolesnika		
Težina bolesnika (kg)	Dnevna doza ribavirina	Broj tableta od 200 mg
47 - 49	600 mg	3 x 200 mg tablete <sup>a</sup>
50 - 65	800 mg	4 x 200 mg tablete <sup>b</sup>
>65	Vidjeti preporuke za doziranje u odraslih	

a: 1 ujutro, 2 uvečer

b: 2 ujutro, 2 uvečer

#### *Prilagodba doze u slučaju nuspojave*

#### *Prilagodba doze u odraslih*

Smanjenje doze ribavirina ovisi o početnom doziranju ribavirina, koje pak ovisi o lijeku s kojim se ribavirin kombinira.

Ako bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu koja bi mogla biti povezana s ribavirinom, dozu ribavirina treba prilagoditi ili po potrebi prekinuti njegovu primjenu dok se nuspojava ne povuče ili dok se njezina težina ne smanji.

U **Tablici 2** navode se smjernice za prilagodbu doze i prekid primjene na temelju bolesnikove koncentracije hemoglobina, srčanog statusa i koncentracije indirektnog bilirubina.

<b>Tablica 2</b> Zbrinjavanje nuspojave		
Laboratorijske vrijednosti	Smanjiti dozu ribavirina ako je:	Prekinuti primjenu ribavirina ako je:
Hemoglobin u bolesnika bez srčane bolesti	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobin: bolesnici sa stabilnom srčanom bolešću u anamnezi	pad vrijednosti hemoglobina za $\geq 2$ g/dl tijekom bilo kojeg 4-tjednog razdoblja za vrijeme liječenja (trajno smanjenje doze)	<12 g/dl unatoč 4-tjednom liječenju smanjenom dozom
Bilirubin – indirektni	>5 mg/dl	>4 mg/dl (odrasli)

\*U bolesnika koji primaju dozu od 1000 mg (<75 kg) ili 1200 mg (>75 kg), dozu ribavirina treba smanjiti na 600 mg/dan (primjenjenu kao jedna tableta od 200 mg ujutro i dvije tablete od 200 mg navečer). Ako se vrijednosti vrte u normalu, liječenje ribavirinom može se ponovno započeti dozom od 600 mg na dan, koja se prema odluci nadležnog liječnika može dodatno povećati na 800 mg na dan. Međutim, ne preporučuje se povratak na veće doze.

U bolesnika koji primaju dozu od 800 mg (<65 kg), 1000 mg (65–80 kg), 1200 mg (81–105 kg) ili 1400 mg (>105 kg), prvo smanjenje doze ribavirina je za 200 mg/dan (osim u bolesnika koji primaju 1400 mg, u kojih dozu treba smanjiti za 400 mg/dan). Ako je potrebno, drugo smanjenje doze ribavirina je za dodatnih 200 mg/dan. Bolesnici kojima je doza ribavirina smanjena na dnevnu dozu od 600 mg uzimaju jednu tabletu od 200 mg ujutro i dvije tablete od 200 mg navečer.

U slučaju ozbiljne nuspojave koja bi mogla biti povezana s lijekovima koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom, pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove jer

neki režimi kombiniranog liječenja ne podliježu smjernicama za prilagodbu doze i/ili prekid primjene ribavirina navedenima u **Tablici 2**.

#### *Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika*

Za smanjenje doze u pedijatrijskih bolesnika bez srčane bolesti vrijede iste smjernice utemeljene na vrijednostima hemoglobina kao i za odrasle bolesnike bez srčane bolesti (**Tablica 2**).

Nema podataka o primjeni u pedijatrijskih bolesnika sa srčanom bolešću (vidjeti dio 4.4).

U **Tablici 3** navode se smjernice za prekid primjene na temelju bolesnikove koncentracije indirektnog bilirubina.

<b>Tablica 3</b> Zbrinjavanje nuspojava	
Laboratorijske vrijednosti	Prekinuti primjenu ribavirina ako je:
Bilirubin – indirektni	>5 mg/dl (tijekom >4 tjedna) (djeca i adolescenti liječeni interferonom alfa-2b) ili >4 mg/dl (tijekom >4 tjedna) (djeca i adolescenti liječeni peginterferonom alfa-2b)

#### Posebne populacije

##### *Stariji (≥65 godina)*

Čini se da dob nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku ribavirina. Međutim, jednako kao i u mlađih bolesnika, prije primjene ribavirina mora se utvrditi funkcija bubrega (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijski bolesnici (djeca u dobi od 3 ili više godina i adolescenti)*

Ribavirin se može primjenjivati u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b (vidjeti dio 4.4). Odabir formulacije ribavirina ovisi o osobinama pojedinog bolesnika.

Sigurnost i djelotvornost ribavirina u kombinaciji s antivirusicima koji djeluju direktno nisu ustanovljene u tih bolesnika. Nema dostupnih podataka.

Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom za dodatne preporuke za doziranje kod njihove istodobne primjene.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika ribavirina promijenjena je u bolesnika s disfunkcijom bubrega zbog smanjenog prividnog klirensa kreatinina u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Stoga se preporučuje provjeriti funkciju bubrega u svih bolesnika prije početka liječenja ribavirinom. U odraslih bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–50 ml/min) treba naizmjenice primjenjivati dnevne doze od 200 mg i 400 mg. U odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) i bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ili na hemodijalizi treba primjenjivati 200 mg lijeka ribavirina na dan. U **Tablici 4** navode se smjernice za prilagodbu doze u bolesnika s disfunkcijom bubrega. Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega moraju se pažljivije nadzirati zbog mogućeg razvoja anemije. Nema podataka o prilagodbi doze u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

<b>Tablica 4</b> Prilagodba doze u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega	
Klirens kreatinina	Doza ribavirina (dnevna)
30 do 50 ml/min	Naizmjenična primjena doze od 200 mg i 400 mg svaki drugi dan
Manje od 30 ml/min	200 mg na dan
Hemodijaliza (terminalna faza bubrežne bolesti)	200 mg na dan

### Oštećenje funkcije jetre

Čini se da nema farmakokinetičke interakcije između ribavirina i funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Za primjenu u bolesnika s dekompenziranom cirozom, pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom.

### Način primjene

Ribavirin Teva Pharma B.V. tablete primjenjuju se peroralno, uz obrok.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.3). U žena reproduktivne dobi liječenje ribavirinom ne smije se započeti dok se ne dobije negativan rezultat testa na trudnoću neposredno prije početka liječenja.
- Dojenje
- Teška srčana bolest u anamnezi, uključujući nestabilnu ili nekontroliranu srčanu bolest u prethodnih 6 mjeseci (vidjeti dio 4.4).
- Hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih stanica).

Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. za kontraindikacije specifične za te lijekove.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Ribavirin se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Prije nego što započnete liječenje, molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za (peg)interferon alfa za više podataka o preporukama za praćenje i zbrinjavanje nuspojava navedenih u nastavku te drugim mjerama opreza povezanim s primjenom (peg)interferona alfa.

Kombinirana terapija ribavirinom i (peg)interferonom alfa povezuje se s nekoliko ozbiljnih nuspojava. One uključuju:

- teške psihijatrijske učinke i teške učinke na središnji živčani sustav (poput depresije, suicidalnih misli, pokušaja samoubojstva i agresivnog ponašanja itd.)
- zastoj u rastu djece i adolescenata, koji u nekih bolesnika može biti ireverzibilan
- povišene vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) u djece i adolescenata
- teške poremećaje oka
- poremećaje zuba i parodonta

### Pedijatrijska populacija

Prilikom donošenja odluke o tome da se liječenje u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b neće odgoditi do odrasle dobi, važno je uzeti u obzir da je takva kombinirana terapija dovela do zastoja u rastu, koji u nekih bolesnika može biti ireverzibilan. Odluku o liječenju potrebno je donijeti za svakog bolesnika pojedinačno.

### Hemoliza

Sniženje koncentracije hemoglobina na <10 g/dl opaženo je u najviše 14% odraslih bolesnika i 7% djece i adolescenata liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b u kliničkim ispitivanjima. Iako ribavirin nema izravnih kardiovaskularnih učinaka, anemija povezana s ribavirinom može dovesti do slabljenja srčane funkcije ili pogoršanja simptoma koronarne bolesti, ili oboje. Stoga se ribavirin mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s od ranije postojećom srčanom bolešću (vidjeti dio 4.3). Srčani status mora se procijeniti prije početka liječenja i klinički pratiti tijekom liječenja. Dođe li do bilo kakvog pogoršanja, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2).

### Kardiovaskularni sustav

Odrasle bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca ili infarktom miokarda u anamnezi i/ili prethodnim ili postojećim poremećajima srčanog ritma mora se pomno nadzirati. U bolesnika s već postojećim srčanim poremećajima preporučuje se snimiti elektrokardiogram prije i tijekom liječenja. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično dobro reagiraju na standardnu terapiju, ali mogu zahtijevati prekid terapije. Nema podataka u djece ili adolescenata sa srčanom bolešću u anamnezi.

#### Teratogeni rizik

Prije početka liječenja ribavirinom, liječnik mora i bolesnicima i bolesnicama detaljno objasniti teratogeni rizik primjene ribavirina, potrebu za učinkovitom i kontinuiranom kontracepcijom, mogućnost neuspjeha kontracepcijskih metoda i moguće posljedice trudnoće ako ona nastupi tijekom ili nakon liječenja ribavirinom (vidjeti dio 4.6). Za laboratorijsko praćenje trudnoće vidjeti odlomak "Laboratorijski nalazi".

#### Akutna preosjetljivost

Ako se razvije akutna reakcija preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija), odmah se mora prekinuti davanje ribavirina i započeti odgovarajuće liječenje. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

#### Funkcija jetre

Svaki bolesnik koji razvije značajne poremećaje funkcije jetre tijekom liječenja mora se strogo nadzirati. Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom za preporuke za prekid primjene ili prilagodbu doze.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika ribavirina izmijenjena je u bolesnika s disfunkcijom bubrega zbog smanjenog prividnog klirensa u tih bolesnika. Stoga se prije početka liječenja ribavirinom preporučuje ocijeniti funkciju bubrega u svih bolesnika. Zbog značajnih povećanja koncentracije ribavirina u plazmi, u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, preporučuje se prilagoditi dozu ribavirina u odraslih bolesnika s klirensom kreatinina <50 ml/min. Nema podataka o prilagodbi doze u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Potrebno je pažljivo pratiti koncentracije hemoglobina tijekom liječenja i po potrebi poduzeti korektivne mjere (vidjeti dio 4.2).

#### Mogućnost pogoršanja imunosupresije

U literaturi je prijavljena pojava pancitopenije i supresije koštane srži unutar 3 do 7 tjedana nakon primjene peginterferona i ribavirina istodobno s azatioprinom. Ova je mijelotoksičnost bila reverzibilna u roku od 4 do 6 tjedana nakon ukidanja istodobne primjene antivirusne terapije protiv HCV-a i azatioprina i nije se ponovila nakon ponovnog uvođenja bilo koje od te dvije terapije zasebno (vidjeti dio 4.5).

#### Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om

Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza: Potreban je oprez u HIV-pozitivnih bolesnika istodobno zaraženih HCV-om koji uz liječenje interferonom alfa/ribavirinom primaju i nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) (osobito ddI i d4T). U HIV-pozitivnoj populaciji koja prima režim s NRTI liječnici moraju pažljivo nadzirati markere mitohondrijske toksičnosti i laktacidoze za vrijeme primjene ribavirina. Za više informacija vidjeti dio 4.5.

#### *Dekompenzacija jetre u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om i uznapredovalom cirozom:*

Bolesnici s istodobnom infekcijom s uznapredovalom cirozom jetre koji primaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (engl. *combined anti-retroviral therapy*, cART) mogu biti izloženi povećanom riziku od dekompenzacije jetre i smrti. Ostali čimbenici prisutni na početku liječenja kod bolesnika s istodobnom infekcijom koji mogu biti povezani s povećanim rizikom od dekompenzacije jetre uključuju liječenje didanozinom i povećane koncentracije bilirubina u serumu.

Bolesnike s istodobnom infekcijom koji primaju i antiretrovirusne lijekove i terapiju za liječenje hepatitisa treba pažljivo nadzirati te im tijekom liječenja određivati Child-Pugh status. Molimo

pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom za preporuke za prekid primjene ili prilagodbu doze. U bolesnika u kojih se razvija dekompenzacija jetre mora se odmah prekinuti primjena lijekova protiv hepatitisa te ponovno razmotriti primjerenost antiretrovirusne terapije.

#### *Hematološki poremećaji u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om:*

U odnosu na bolesnike inficirane samo HCV-om, bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju peginterferon alfa-2b/ribavirin i cART mogu imati povećan rizik za razvoj hematoloških poremećaja (kao što su neutropenija, trombocitopenija i anemija). Premda se većina tih poremećaja može zbrinuti smanjivanjem doze, potrebno je pažljivo nadzirati hematološke parametre u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dio 4.2, "Laboratorijski nalazi" u nastavku te dio 4.8). Bolesnici liječeni ribavirinom i zidovudinom imaju povećan rizik za razvoj anemije, stoga se ne preporučuje istodobna primjena ribavirina sa zidovudinom (vidjeti dio 4.5).

#### *Bolesnici s malim brojem CD4 stanica:*

Među bolesnicima istodobno zaraženima HCV-om i HIV-om malo je podataka o djelotvornosti i sigurnosti (N=25) za ispitanike s brojem CD4 stanica manjim od 200 stanica/ $\mu$ l. Stoga se nalaže oprez u liječenju bolesnika s malim brojem CD4 stanica.

Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s lijekovima za liječenje HCV-a kako biste saznali koji su toksični učinci specifični za svaki pojedini lijek, kako ih zbrinuti te kolika je mogućnost njihova preklapanja s toksičnim učincima ribavirina.

#### Laboratorijski nalazi

U svih se bolesnika prije početka liječenja moraju provesti standardne hematološke i biokemijske pretrage (kompletna krvna slika [KKS], diferencijalna krvna slika, broj trombocita, elektroliti, serumski kreatinin, testovi funkcije jetre, uratna kiselina) te testovi na trudnoću. Prihvatljive početne vrijednosti koje se mogu koristiti kao smjernice prije početka liječenja ribavirinom su:

- Hemoglobin                      Odrasli:  $\geq 12$  g/dl (žene);  $\geq 13$  g/dl (muškarci)  
Djeca i adolescenti:  $\geq 11$  g/dl (djevojčice);  $\geq 12$  g/dl (dječaci)
- Trombociti                       $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Broj neutrofila                 $\geq 1500/\text{mm}^3$

Laboratorijske pretrage moraju se napraviti u 2. i 4. tjednu liječenja, a nakon toga periodički, prema kliničkoj procjeni. Periodički tijekom liječenja treba mjeriti razinu HCV-RNK (vidjeti dio 4.2).

Zbog hemolize uslijed uzimanja ribavirina može doći do povišenja koncentracije uratne kiseline, stoga se bolesnike s predispozicijom mora pažljivo promatrati zbog mogućeg razvoja gihta.

#### Pomoćna(e) tvar(i)

##### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

Rezultati ispitivanja *in vitro* na preparatima ljudskih i štakorskih jetrenih mikrosoma pokazali su da enzimi citokroma P450 ne posreduju u metabolizmu ribavirina. Ribavirin ne inhibira enzime citokroma P450. Ispitivanja toksičnosti nisu pokazala da ribavirin inducira jetrene enzime. Stoga je potencijal razvoja interakcija vezanih uz citokrom P450 minimalan.

Ribavirin svojim inhibicijskim učinkom na inozin monofosfat dehidrogenazu može interferirati s metabolizmom azatioprina, što može dovesti do nakupljanja 6-metiltioinozin monofosfata (6-MTIMP) koje se u bolesnika liječenih azatioprinom povezuje s mijelotoksičnošću. Treba izbjegavati istodobnu primjenu pegiliranih alfa interferona i ribavirina s azatioprinom. U pojedinačnim slučajevima, kada korist od uzimanja ribavirina zajedno s azatioprinom opravdava mogući rizik, preporučuje se pomno nadzirati hematološke parametre za vrijeme istodobnog uzimanja azatioprina kako bi se otkrili znakovi mijelotoksičnosti, kada liječenje tim lijekovima treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena ispitivanja interakcija ribavirina s drugim lijekovima osim s peginterferonom alfa-2b, interferonom alfa-2b i antacidima.

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između ribavirina i peginterferona alfa-2b ili interferona alfa-2b u farmakokinetičkom ispitivanju s primjenom višestrukih doza.

#### *Antacidi*

Bioraspoloživost doze ribavirina od 600 mg bila je smanjena prilikom istodobne primjene antacida koji sadrže magnezij, aluminij i simetikon; AUC<sub>0-12</sub> se smanjio za 14%. Moguće je da je smanjena bioraspoloživost u ovom ispitivanju bila posljedica odgođenog tranzita ribavirina ili promijenjenog pH. Ova se interakcija ne smatra klinički značajnom.

#### *Analozi nukleozida*

Primjena analoga nukleozida, samih ili u kombinaciji s drugim nukleozidima, izazvala je laktacidozu. Farmakološki, ribavirin dovodi do porasta fosforiliranih metabolita purinskih nukleozida *in vitro*. Takvo djelovanje može povećati rizik od nastanka laktacidoze prouzročene analogima purinskih nukleozida (npr. didanozinom ili abakavirom). Ne preporučuje se istodobna primjena ribavirina i didanozina. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske toksičnosti, osobito laktacidoze i pankreatitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Egzacerbacija anemije uzrokovana ribavirinom prijavljena je kada je u protokol liječenja HIV infekcije bio uključen zidovudin, iako točan mehanizam još treba razjasniti. Ne preporučuje se istodobna primjena ribavirina i zidovudina zbog povećanog rizika za razvoj anemije (vidjeti dio 4.4). Ako je već uvedena kombinirana antiretrovirusna terapija, treba razmotriti zamjenu zidovudina drugim lijekom. To je osobito važno u bolesnika koji u anamnezi imaju anemiju uzrokovanu zidovudinom.

Zbog dugog poluvijeka ribavirina, mogućnost nastanka interakcija postoji u razdoblju od najdulje 2 mjeseca (5 poluvijekova ribavirina) nakon prestanka terapije ribavirinom (vidjeti dio 5.2).

Nema dokaza o postojanju interakcija između ribavirina i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze ili inhibitora proteaze.

U literaturi su prijavljena proturječna izvješća u vezi istodobne primjene abakavira i ribavirina. Neki podaci pokazuju da bi u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HCV-om koji primaju abakavir u sklopu antiretrovirusne terapije mogao postojati rizik od slabije stope odgovora na kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom i ribavirinom. Potreban je oprez kada se oba lijeka primjenjuju istodobno.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

#### *Bolesnice*

Trudnice ne smiju uzimati ribavirin (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.3). Potrebno je strogo paziti da se izbjegne trudnoća u bolesnica (vidjeti dio 5.3). Liječenje ribavirinom ne smije se započeti dok se ne dobije negativan rezultat testa na trudnoću neposredno prije početka liječenja. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme liječenja i tijekom 4 mjeseca nakon završetka liječenja; svakog se mjeseca tijekom navedenog perioda moraju rutinski obavljati testovi na trudnoću

(vidjeti dio 4.4). Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja ili unutar četiri mjeseca po prestanku liječenja, mora biti obaviještena o značajnom teratogenom riziku ribavirina za fetus (vidjeti dio 4.4).

#### *Bolesnici i njihove partnerice*

Potrebno je strogo paziti da se izbjegne trudnoća u žena čiji partneri uzimaju ribavirin (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.3). Ribavirin se nakuplja unutar stanica i vrlo sporo se uklanja iz organizma. Nije poznato hoće li ribavirin sadržan u spermi iskazati potencijalno teratogene ili genotoksične učinke na ljudski embrij/fetus. Iako podaci prikupljeni prospektivnim praćenjem oko 300 trudnoća u kojima je otac primao ribavirin nisu pokazali povećan rizik od malformacija u usporedbi s općom populacijom niti ikakvu specifičnu vrstu malformacija, mora se savjetovati bolesnicima muškog spola ili njihovim partnericama u reproduktivnoj dobi da koriste djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja ribavirinom i još sedam mjeseci nakon završetka liječenja. Tijekom toga razdoblja moraju se rutinski provoditi mjesečni testovi na trudnoću. Muškarce čije su partnerice trudne mora se uputiti da koriste kondom kako bi se prijenos ribavirina u tijelo partnerice smanjio na najmanju moguću mjeru.

#### Trudnoća

Primjena ribavirina kontraindicirana je tijekom trudnoće. Neklinička su ispitivanja pokazala da je ribavirin teratogen i genotoksičan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ribavirin u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti razvoja nuspojava u dojenčadi dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja.

#### Plodnost

Pretklinički podaci:

- Plodnost: u istraživanjima na životinjama ribavirin je imao reverzibilne učinke na spermatogenezu (vidjeti dio 5.3).
- Teratogenost: ribavirin je pokazao značajan teratogeni i/ili embriocidni potencijal u svih životinjskih vrsta na kojima su provedena odgovarajuća ispitivanja, pri dozama koje su iznosile samo 1/20 doze koja se preporučuje u ljudi (vidjeti dio 5.3).
- Genotoksičnost: ribavirin inducira genotoksičnost (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ribavirin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, drugi lijekovi koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom mogu imati utjecaja. Stoga se bolesnike u kojih se pojavi umor, somnolencija ili konfuzija tijekom liječenja mora upozoriti da izbjegavaju vožnju ili rukovanje strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najistaknutiji sigurnosni problem povezan s primjenom ribavirina je hemolitička anemija, koja se javlja tijekom prvih tjedana liječenja. Hemolitička anemija povezana s terapijom ribavirinom može dovesti do slabljenja funkcije srca i/ili pogoršanja postojeće bolesti srca. U nekih su bolesnika primijećene i povišene vrijednosti uratne kiseline i indirektnog bilirubina povezane s hemolizom.

Nuspojave navedene u ovome dijelu prvenstveno proizlaze iz kliničkih ispitivanja i/ili su spontano prijavljene kao nuspojave lijeka kada se ribavirin primjenjivao u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b.

Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom za dodatne nuspojave prijavljene kod primjene tih lijekova.

## Odrasli

### Dvojna terapija peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b

Sigurnost ribavirin tableta procijenjena je na temelju podataka prikupljenih u četiri klinička ispitivanja u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni interferonom: u dva ispitivanja proučavao se ribavirin u kombinaciji s interferonom alfa-2b, a u preostala dva ispitivanja u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

U bolesnika koji se liječe interferonom alfa-2b i ribavirinom zbog relapsa nakon prethodnog liječenja interferonom te u onih koji se liječe kraće vrijeme veća je vjerojatnost da će imati bolji sigurnosni profil nego što je opisano u nastavku.

### Tablični prikaz nuspojava u odraslih

U **Tablici 5** su navedene nuspojave iz kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni interferonom u kojih je liječenje trajalo godinu dana, te nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. U **Tablici 5** je za informaciju naveden i određen broj nuspojava koje se općenito pripisuju interferonskoj terapiji, ali su prijavljene u sklopu liječenja hepatitisa C (u kombinaciji s ribavirinom). Također, vezano za nuspojave koje mogu biti povezane s monoterapijom interferonom pročitajte i Sažetke opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa-2b i interferon alfa-2b. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i kategorijama učestalosti definiranim na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Tablica 5</b> Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet ribavirina s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo često:	virusna infekcija, faringitis
često:	bakterijska infekcija (uključujući sepsu), gljivična infekcija, gripa, infekcija dišnih puteva, bronhitis, herpes simplex, sinusitis, upala srednjeg uha, rinitis, infekcija mokraćnih puteva
manje često:	infekcija donjih dišnih puteva
rijetko:	pneumonija*
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	
često:	nespecificirane novotvorine
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
vrlo često:	anemija, neutropenija
često:	hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
vrlo rijetko:	aplastična anemija*
nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotička trombocitopenična purpura
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
manje često:	preosjetljivost na lijek
rijetko:	sarkoidoza*, reumatoidni artritis (novootkriveni ili pogoršanje)
nepoznato:	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, sistemski lupus eritematosus, vaskulitis, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju, angioedem, bronhokonstrikciju, anafilaktičku reakciju
<b>Endokrini poremećaji</b>	
često:	hipotireoza, hipertireoza
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
vrlo često:	anoreksija

<b>Tablica 5</b> Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet ribavirina s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
često:	hiperglikemija, hiperuricemija, hipokalcijemija, dehidracija, pojačan tek
manje često:	šećerna bolest, hipertrigliceridemija*
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
vrlo često:	depresija, anksioznost, emocionalna labilnost, nesanica
često:	suicidalne misli, psihoza, agresivno ponašanje, konfuzija, agitiranost, ljutnja, promjene raspoloženja, neuobičajeno ponašanje, nervoza, poremećaj spavanja, oslabljen libido, apatija, neuobičajeni snovi, plač
manje često:	pokušaj samoubojstva, napad panike, halucinacija
rijetko:	bipolarni poremećaj*
vrlo rijetko:	samoubojstvo*
nepoznato:	homicidalne misli*, manija*, promjena psihičkog stanja
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
vrlo često:	glavobolja, omaglica, suha usta, narušena koncentracija
često:	amnezija, poremećaj pamćenja, sinkopa, migrena, ataksija, parestezija, disfonija, gubitak osjeta okusa, hipoestezija, hiperestezija, hipertonija, somnolencija, poremećaj pažnje, tremor, disgeuzija
manje često:	neuropatija, periferna neuropatija
rijetko:	napadaji (konvulzije)*
vrlo rijetko:	cerebrovaskularno krvarenje*, cerebrovaskularna ishemija*, encefalopatija*, polineuropatija*
nepoznato:	facijalna paraliza, mononeuropatije
<b>Poremećaji oka</b>	
često:	smetnje vida, zamagljen vid, konjunktivitis, iritacija oka, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde, suhoća oka
rijetko:	retinalno krvarenje*, retinopatije (uključujući makularni edem)*, okluzija retinalne arterije*, okluzija retinalne vene*, optički neuritis*, edem papile*, gubitak oštrine vida ili vidnog polja*, retinalni eksudati
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
često:	vrtoglavica, oštećenje/gubitak sluha, tinitus, bol u uhu
<b>Srčani poremećaji</b>	
često:	palpitacije, tahikardija
manje često:	infarkt miokarda
rijetko:	kardiomiopatija, aritmija*
vrlo rijetko:	srčana ishemija*
nepoznato:	perikardijalni izljev*, perikarditis*
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
često:	hipotenzija, hipertenzija, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
rijetko:	vaskulitis
vrlo rijetko:	periferna ishemija*
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
vrlo često:	dispneja, kašalj
često:	epistaksa, respiratorni poremećaj, kongestija dišnog sustava, kongestija sinusa, kongestija nosa, rinoreja, povećana sekrecija u gornjim dišnim putevima, faringolaringealna bol, neproduktivan kašalj
vrlo rijetko:	plućni infiltrati*, pneumonitis*, intersticijski pneumonitis*
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	

<b>Tablica 5</b> Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet ribavirina s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
vrlo često:	proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
često:	ulcerozni stomatitis, stomatitis, ulceracije u usnoj šupljini, kolitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, dispepsija, gastroezofagealni refluks*, glositis, heilitis, distenzija abdomena, krvarenje iz desni, gingivitis, mekana stolica, poremećaj zuba, konstipacija, flatulencija
manje često:	pankreatitis, bol u ustima
rijetko:	ishemijski kolitis
vrlo rijetko:	ulcerozni kolitis*
nepoznato:	poremećaji parodonta, dentalni poremećaji, pigmentacija jezika
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
često:	hepatomegalija, žutica, hiperbilirubinemija*
vrlo rijetko:	hepatotoksičnost (uključujući smrtne ishode)*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
vrlo često:	alopecija, pruritus, suha koža, osip
često:	psorijaza, pogoršanje psorijaze, ekcem, reakcija fotosenzitivnosti, makulopapularni osip, eritematozni osip, noćno znojenje, hiperhidroza, dermatitis, akne, furunkul, eritem, urtikarija, poremećaj kože, modrice, pojačano znojenje, abnormalna tekstura kose, poremećaj noktiju*
rijetko:	kožna sarkoidoza
vrlo rijetko:	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, multififormni eritem*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
često:	artritis, bol u leđima, mišićni spazmi, bol u ekstremitetima
manje često:	bol u kostima, mišićna slabost
rijetko:	rabdomioliza*, miozitis*
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
često:	učestalo mokrenje, poliurija, abnormalnosti mokraće
rijetko:	zatajenje bubrega, insuficijencija bubrega*
vrlo rijetko:	nefrotski sindrom*
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
često:	<u>Žene</u> : amenoreja, menaragija, menstrualni poremećaj, dismenoreja, bol u dojčkama, poremećaj jajnika, vaginalni poremećaj. <u>Muškarci</u> : impotencija, prostatitis, erektilna disfunkcija. Seksualna disfunkcija (nije specificirano)*
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
vrlo često:	umor, tresavica, pireksija, bolest nalik gripi, astenija, razdražljivost
često:	bol u prsištu, nelagoda u prsištu, periferni edemi, malaksalost, osjećaj drugačiji od uobičajenog, žeđ
manje često:	edem lica
<b>Pretrage</b>	
vrlo često:	smanjenje tjelesne težine
često:	šum na srcu

\* Kako se ribavirin uvijek propisuje u kombinaciji s alfa interferonom te nije moguće točno kvantificirati ili odrediti učestalost navedenih nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet, gore prijavljena kategorija učestalosti predstavlja učestalost iz kliničkih ispitivanja u kojima se ribavirin primjenjivao u kombinaciji s interferonom alfa-2b (pegiliranim ili nepegiliranim).

### Opis odabranih nuspojava

Smanjenje koncentracije hemoglobina za  $>4$  g/dl opaženo je u 30% bolesnika liječenih ribavirinom i peginterferonom alfa-2b i 37% bolesnika liječenih lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. i interferonom alfa-2b. Koncentracije hemoglobina pale su na vrijednosti ispod 10 g/dl u najviše 14% odraslih bolesnika i 7% djece i adolescenata liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b.

U većini slučajeva su anemija, neutropenija i trombocitopenija bile blagog stupnja (SZO stupanj 1 ili 2). Bilo je slučajeva teže neutropenije u bolesnika liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (SZO stupanj 3: 39 od 186 [21%] bolesnika; i SZO stupanj 4: 13 od 186 bolesnika [7%]); leukopenija SZO stupnja 3 također je prijavljena u 7% bolesnika u ovoj terapijskoj skupini.

U nekih bolesnika liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b u kliničkim ispitivanjima primijećeno je povišenje vrijednosti mokraćne kiseline i indirektnog bilirubina povezano s hemolizom, no te su se vrijednosti vratile na početne najkasnije 4 tjedna po završetku liječenja. Među bolesnicima s povišenim vrijednostima mokraćne kiseline vrlo je mali broj onih liječenih kombiniranom terapijom razvio kliničku sliku gihta, a niti u jednog od tih bolesnika nije bilo potrebno modificirati liječenje ili isključiti bolesnika iz ispitivanja.

### *Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om*

U bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, ostale nuspojave (koje nisu bile prijavljene u bolesnika s monoinfekcijom) prijavljene u ispitivanjima s učestalošću od  $>5\%$  uključivale su: oralnu kandidijazu (14%), stečenu lipodistrofiju (13%), smanjen broj CD4 limfocita (8%), smanjen tek (8%), povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (9%), bol u leđima (5%), povišene vrijednosti amilaze u krvi (6%), povišene vrijednosti mliječne kiseline u krvi (5%), citolitički hepatitis (6%), povišene vrijednosti lipaze (6%) i bol u udovima (6%).

### *Mitohondrijska toksičnost*

Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza prijavljene su u HIV-pozitivnih bolesnika koji su primali NRTI i dodatnu terapiju ribavirinom zbog istodobne infekcije HCV-om (vidjeti dio 4.4).

### *Laboratorijske vrijednosti u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om*

Premda su se hematološki toksični učinci poput neutropenije, trombocitopenije i anemije javljali češće u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om, većina ih se mogla zbrinuti prilagodbom doze, a rijetko je trebalo ranije obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.4). Hematološki poremećaji prijavljeni su češće u bolesnika koji su primali ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b nego u bolesnika koji su primali ribavirin u kombinaciji s interferonom alfa-2b. U Ispitivanju 1 (vidjeti dio 5.1) je smanjenje apsolutnog broja neutrofila ispod vrijednosti od 500 stanica/mm<sup>3</sup> primijećeno u 4% (8/194) bolesnika, a smanjenje broja trombocita ispod 50 000/mm<sup>3</sup> također u 4% (8/194) bolesnika koji su primali ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. Anemija (hemoglobin  $<9,4$  g/dl) je prijavljena u 12% (23/194) bolesnika liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

### *Smanjenje broja CD4 limfocita*

Liječenje ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b bilo je povezano sa smanjenjem apsolutnog broja CD4+ stanica unutar prva 4 tjedna, no bez smanjenja postotka CD4+ stanica. Smanjenje broja CD4+ stanica bilo je reverzibilno nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja. Primjena ribavirina u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b nije imala vidljivih negativnih učinaka na kontrolu viremije HIV-a tijekom liječenja ili naknadnog praćenja bolesnika. Ograničeni su podaci o sigurnosti (N=25) za bolesnike s istodobnom infekcijom u kojih je broj CD4+ stanica  $<200/\mu\text{l}$  (vidjeti dio 4.4).

Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s lijekovima za liječenje HCV-a kako biste saznali koji su toksični učinci specifični za svaki pojedini lijek, kako ih zbrinuti te kolika je mogućnost njihovog preklapanja s toksičnim učincima ribavirina i drugih lijekova.

### Pedijatrijska populacija:

#### *U kombinaciji s peginterferonom alfa-2b*

U kliničkom ispitivanju sa 107 djece i adolescenata (3 do 17 godina) liječenih kombiniranom terapijom peginterferona alfa-2b i ribavirina bilo je potrebno prilagoditi dozu u 25% bolesnika, najčešće zbog anemije, neutropenije i gubitka tjelesne težine. Profil nuspojava u djece i adolescenata općenito je bio sličan onom zabilježenom u odraslih bolesnika, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu. Tijekom kombinirane terapije pegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom u razdoblju do 48 tjedana zabilježen je zastoj u rastu, koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom visinom (vidjeti dio 4.4). Gubitak težine i zastoj u rastu su tijekom liječenja bili vrlo česti (na kraju liječenja zabilježena je srednja vrijednost smanjenja od 15 percentila na krivulji težine i 8 percentila na krivulji rasta u odnosu na početne vrijednosti), a brzina rasta je bila usporena (70% bolesnika <3. percentile).

Na kraju 24-tjednog praćenja nakon završetka liječenja srednje vrijednosti su još uvijek bile smanjene u odnosu na početak ispitivanja za prosječno 3 percentila na krivulji težine te za prosječno 7 percentila na krivulji rasta, dok je 20% djece i dalje imalo usporen rast (brzina rasta <3. percentile). Devedeset i četiri od 107 djece uključeno je u 5-godišnje dugotrajno ispitivanje praćenja. Učinci na rast bili su manji u djece liječene 24 tjedna nego u one liječene 48 tjedana. Od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja, percentil visine za dob smanjio se za 1,3 percentila u djece liječene 24 tjedna odnosno za 9,0 percentila u djece liječene 48 tjedana. U 24% djece (11/46) liječene 24 tjedna i 40% djece (19/48) liječene 48 tjedana zabilježen je pad za >15 percentila na percentilnoj krivulji visine za dob od razdoblja prije početka liječenja do kraja 5-godišnjeg dugotrajnog praćenja u usporedbi s percentilima prije početka liječenja. Na kraju 5-godišnjeg dugotrajnog praćenja, u 11% djece (5/46) liječene 24 tjedna te 13% djece (6/48) liječene 48 tjedana primijećen je pad za >30 percentila na percentilnoj krivulji visine za dob u odnosu na vrijednost prije početka liječenja. Kada je u pitanju tjelesna težina, od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja percentili na percentilnoj krivulji težine za dob smanjili su se za 1,3 percentila u djece liječene 24 tjedna te za 5,5 percentila u djece liječene 48 tjedana. Kada je u pitanju indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja percentili na percentilnoj krivulji indeksa tjelesne mase za dob smanjili su se za 1,8 percentila u djece liječene 24 tjedna te za 7,5 percentila u djece liječene 48 tjedana. Prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta nakon godinu dana dugoročnog praćenja bilo je najizraženije u djece prepubertetske dobi. Smanjenje Z-vrijednosti za visinu, tjelesnu težinu i BMI primijećeno tijekom razdoblja liječenja u usporedbi s normativnom populacijom nije se potpuno oporavilo do kraja razdoblja dugotrajnog praćenja u djece liječene 48 tjedana (vidjeti dio 4.4).

U fazi liječenja u sklopu ovoga ispitivanja nuspojave koje su se najčešće pojavljivale u svih ispitanika bile su pireksija (80%), glavobolja (62%), neutropenija (33%), umor (30%), anoreksija (29%) i eritem na mjestu injekcije (29%). Samo je jedan ispitanik prekinuo liječenje zbog nuspojave (trombocitopenija). Većina nuspojava prijavljenih u ispitivanju bile su blagog do umjerenog intenziteta. Teške nuspojave prijavljene su u 7% svih ispitanika (8/107) i uključivale su bol na mjestu injekcije (1%), bol u udovima (1%), glavobolju (1%), neutropeniju (1%) i pireksiju (4%). Važne nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja u ovoj populaciji bolesnika bile su nervoza (8%), agresivnost (3%), ljutnja (2%), depresija/depresivno raspoloženje (4%) i hipotireoza (3%), a pet je ispitanika uzimalo levotiroksin za liječenje hipotireoze/povišenih razina TSH-a.

#### *U kombinaciji s interferonom alfa-2b*

U kliničkim ispitivanjima sa 118 djece i adolescenata dobi od 3 do 16 godina koji su liječeni kombiniranom terapijom interferona alfa-2b i ribavirina, 6% bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojave. Profil nuspojava zabilježenih u malobrojnoj ispitivanoj populaciji djece i adolescenata općenito je bio sličan onome u odraslih, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu, jer su tijekom liječenja zabilježena smanjenja percentila tjelesne visine (srednja vrijednost smanjenja za 9 percentila) i percentila tjelesne težine (srednja vrijednost smanjenja za 13 percentila). Tijekom petogodišnjeg praćenja nakon završetka liječenja djeca su imala srednju vrijednost visine na 44. percentili, što je bilo niže od medijana vrijednosti normativne populacije i

manje od prosjeka njihove visine na početku praćenja (48. percentila). Na kraju dugotrajnog praćenja (do 5 godina) je 20 od 97 djece (21%) imalo smanjenje na krivulji rasta za >15 percentila, a 10 od tih 20 smanjenje za >30 percentila u odnosu na početak liječenja. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te se pokazalo da njih 12 i dalje ima deficite rasta za >15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja. Za vrijeme kombinirane terapije interferonom alfa-2b i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana primijećen je zastoj u rastu, koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Treba naglasiti da je srednja vrijednost smanjenja na percentilnoj krivulji rasta od početka ispitivanja do kraja dugotrajnog praćenja bila najizraženija u djece pretpubertetske dobi (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, suicidalne misli ili pokušaji samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju) (vidjeti dio 4.4). Osim toga, promjene na mjestu injekcije, pireksija, anoreksija, povraćanje i emocionalna labilnost javljali su se češće u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prilagodba doze bila je potrebna u 30% bolesnika, najčešće zbog anemije i neutropenije.

#### Tablični prikaz nuspojava u pedijatrijskoj populaciji

Prijavljene nuspojave navedene u **Tablici 6** temelje se na iskustvu iz dva multicentrična klinička ispitivanja u djece i adolescenata koji su uzimali ribavirin s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) i manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Tablica 6</b> Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih ribavirinom u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo često:	virusna infekcija, faringitis
često:	gljivična infekcija, bakterijska infekcija, plućna infekcija, nazofaringitis, streptokokni faringitis, upala srednjeg uha, sinusitis, apsces zuba, gripa, oralni herpes, herpes simplex, infekcija mokraćnih puteva, vaginitis, gastroenteritis
manje često:	pneumonija, askarijaza, enterobijaza, herpes zoster, celulitis
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	
često:	nespecificirane novotvorine
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
vrlo često:	anemija, neutropenija
često:	trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Endokrini poremećaji</b>	
vrlo često:	hipotireoza
često:	hipertireoza, virilizam
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
vrlo često:	anoreksija, pojačan tek, smanjen tek
često:	hipertrigliceridemija, hiperuricemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
vrlo često:	depresija, nesanica, emocionalna labilnost
često:	suicidalne misli, agresija, konfuzija, poremećaj afekta, poremećaj ponašanja, agitiranost, somnambulizam, anksioznost, promjena raspoloženja, nemir, nervoza, poremećaj spavanja, neuobičajeni snovi, apatija
manje često:	neuobičajeno ponašanje, depresivno raspoloženje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more

<b>Tablica 6</b> Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih ribavirinom u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
vrlo često:	glavobolja, omaglica
često:	hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, narušena koncentracija, somnolencija, poremećaj pažnje, loša kvaliteta spavanja
manje često:	neuralgija, letargija, psihomotorička hiperaktivnost
<b>Poremećaji oka</b>	
često:	konjunktivitis, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde
manje često:	konjunktivalno krvarenje, pruritus oka, keratitis, zamagljen vid, fotofobija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
često:	vrtoglavica
<b>Srčani poremećaji</b>	
često:	tahikardija, palpitacije
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
često:	bljedilo, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
manje često:	hipotenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</b>	
često:	dispneja, tahipneja, epistaksa, kašalj, kongestija nosa, iritacija nosa, rinoreja, kihanje, faringolaringealna bol
manje često:	piskanje, nelagoda u nosu
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
vrlo često:	bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, proljev, mučnina
često:	ulceracije u usnoj šupljini, ulcerozni stomatitis, stomatitis, aftozni stomatitis, dispepsija, heilitis, glositis, gastroezofagealni refluks, rektalni poremećaj, gastrointestinalni poremećaj, konstipacija, mekana stolica, zubobolja, poremećaj zuba, nelagoda u abdomenu, bol u ustima
manje često:	gingivitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
često:	abnormalna funkcija jetre
manje često:	hepatomegalija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
vrlo često:	alopecija, osip
često:	pruritus, reakcija fotoosjetljivosti, makulopapularni osip, ekcem, hiperhidroza, akne, poremećaj kože, poremećaj noktiju, poremećaj pigmentacije kože, suha koža, eritem, modrice
manje često:	poremećaj pigmentacije, atopički dermatitis, ljuštenje kože
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
često:	bol u ekstremitetima, bol u leđima, mišićne kontrakture
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
često:	enureza, poremećaj mokrenja, urinarna inkontinencija, proteinurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
često:	<u>Žene</u> : amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, vaginalni poremećaj. <u>Muškarci</u> : bol u testisima
manje često:	<u>Žene</u> : dismenoreja

<b>Tablica 6</b> Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih ribavirinom u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
vrlo često:	umor, tresavica, pireksija, bolest nalik gripi, astenija, malaksalost, razdražljivost
često:	bol u prsištu, edem, bol, osjećaj hladnoće
manje često:	nelagoda u prsištu, bol u području lica
<b>Pretrage</b>	
vrlo često:	usporen rast (smanjenje tjelesne visine i/ili težine za dob)
često:	povišene vrijednosti TSH-a u krvi, povišene vrijednosti tireoglobulina
manje često:	pozitivna antitireoidna protutijela
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
često:	laceracija kože
manje često:	kontuzija

Promjene u laboratorijskim vrijednostima u kliničkom ispitivanju ribavirina/peginterferona alfa-2b bile su većinom blage ili umjerene. Smanjenje vrijednosti hemoglobina, broja bijelih krvnih stanica, trombocita i neutrofila te povišenje vrijednosti bilirubina mogu zahtijevati smanjenje doze ili trajan prekid liječenja (vidjeti dio 4.2). Iako su u nekih bolesnika liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b tijekom kliničkih ispitivanja opažene promjene laboratorijskih vrijednosti, te su se vrijednosti vratile na početnu razinu unutar nekoliko tjedana od prestanka liječenja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V\*.

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima ribavirina u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b, najveće prijavljeno predoziranje iznosilo je ukupno 10 g ribavirina (50 filmom obloženih tableta od 200 mg) i 39 MIU interferona alfa-2b (13 supkutanih injekcija po 3 MIU) koje je bolesnik uzeo u jednom danu u pokušaju samoubojstva. Bolesnik je bio pod liječničkim nadzorom dva dana u jedinici intenzivne skrbi. Za to vrijeme nisu bile zabilježene nuspojave zbog predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija, antivirusici za liječenje HCV infekcija, ATK oznaka J05AP01.

#### Mehanizam djelovanja

Ribavirin je sintetski analog nukleozida koji je pokazao aktivnost *in vitro* protiv nekih RNK i DNK virusa. Nije poznat mehanizam putem kojega ribavirin u kombinaciji s drugim lijekovima djeluje na HCV. Peroralni oblici ribavirina ispitivani su u nekoliko kliničkih ispitivanja kao monoterapija za kronični hepatitis C. Rezultati tih ispitivanja pokazali su da monoterapija ribavirinom nije imala učinka na uklanjanje virusa hepatitisa (HCV-RNK) niti na poboljšanje histološkog stanja jetre nakon 6 do 12 mjeseci liječenja i 6 mjeseci naknadnog praćenja.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Ribavirin u kombinaciji s antivirotikom koji djeluje direktno:

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za odgovarajući antivirotik koji djeluje direktno za cjelovit opis kliničkih podataka kod takve kombinacije.

U trenutno odobrenom Sažetku opisa svojstava lijeka detaljno je opisana samo primjena ribavirina s (peg)interferonom alfa-2b tijekom njegova razvoja.

Dvojna terapija s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b:

Primjena ribavirina u kombinaciji s interferonom alfa-2b ocjenjivala se u nekoliko kliničkih ispitivanja. Bolesnici pogodni za ova ispitivanja imali su kronični hepatitis C potvrđen pozitivnim nalazom HCV-RNK pomoću testa lančane reakcije polimerazom (PCR) (>30 IU/ml), nalazom biopsije jetre koji je odgovarao patohistološkoj dijagnozi kroničnog hepatitisa bez nekog drugog mogućeg uzroka kroničnog hepatitisa i odstupanjem od normalnih vrijednosti ALT-a u serumu.

### *Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni*

U tri se ispitivanja proučavala primjena interferona u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i to u dva ispitivanja primjena ribavirina u kombinaciji s interferonom alfa-2b (C95-132 i I95-143), a u jednom primjena ribavirina u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (C/I98-580). U svim slučajevima liječenje se provodilo tijekom godine dana, uz 6 mjeseci naknadnog praćenja. Trajan odgovor na liječenje na kraju razdoblja praćenja značajno se povećao dodavanjem ribavirina interferonu alfa-2b (41% u odnosu na 16%,  $p < 0,001$ ).

U kliničkim ispitivanjima C95-132 i I95-143 se ribavirin u kombinaciji s interferonom alfa-2b pokazao značajno djelotvornijim od monoterapije interferonom alfa-2b (udvostručen trajan odgovor na liječenje). Kombinirano je liječenje također smanjilo stopu relapsa za sve genotipove virusa HCV, osobito genotip 1, u kojem je stopa relapsa smanjena za 30% u usporedbi s monoterapijom interferonom alfa-2b.

U kliničkom ispitivanju C/I98-580 je 1530 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni liječeno godinu dana jednom od sljedećih kombinacija:

- Ribavirin (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/tjedan) (n=511),
- Ribavirin (1000/1200 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/tjedan tijekom mjesec dana, a zatim 0,5 mikrograma/kg/tjedan tijekom sljedećih 11 mjeseci) (n=514),
- Ribavirin (1000/1200 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 MIU triput na tjedan) (n=505).

U ovom je ispitivanju kombinacija ribavirina i peginterferona alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/tjedan) bila značajno djelotvornija od kombinacije ribavirina i interferona alfa-2b, osobito u bolesnika inficiranih genotipom 1. Trajan odgovor na liječenje procijenjen je na temelju stope odgovora 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.

HCV genotip i početno virusno opterećenje poznati su prognostički čimbenici koji utječu na stope odgovora na liječenje. Međutim, pokazalo se da je stopa odgovora u ovom ispitivanju ovisio i o dozi ribavirina primijenjenog u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b. U bolesnika koji su primali >10,6 mg/kg ribavirina (doza od 800 mg u bolesnika tjelesne težine 75 kg) je, bez obzira na genotip ili virusno opterećenje, stope odgovora bile značajno veće nego u onih koji su primali ≤10,6 mg/kg ribavirina (**Tablica 7**), dok je stopa odgovora u bolesnika koji su primali >13,2 mg/kg ribavirina bio još i veći.

<b>Tablica 7</b> Stopa trajnog odgovora kod liječenja kombinacijom ribavirin + peginterferon alfa-2b (prema dozi ribavirina [mg/kg], genotipu i virusnom opterećenju)				
HCV genotip	Doza ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Svi genotipovi	svi	54%	47%	47%
	≤10,6	50%	41%	27%
	>10,6	61%	48%	47%

<b>Genotip 1</b>	<b>svi</b>	<b>42%</b>	<b>34%</b>	<b>33%</b>
	≤10,6	38%	25%	20%
	>10,6	48%	34%	34%
Genotip 1 ≤ 600 000 IU/ml	svi	73%	51%	45%
	≤10,6	74%	25%	33%
	>10,6	71%	52%	45%
Genotip 1 >600 000 IU/ml	svi	30%	27%	29%
	≤10,6	27%	25%	17%
	>10,6	37%	27%	29%
<b>Genotip 2/3</b>	<b>svi</b>	<b>82%</b>	<b>80%</b>	<b>79%</b>
	≤10,6	79%	73%	50%
	>10,6	88%	80%	80%

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

P 0,5/R ribavirin (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 do 0,5 mikrograma/kg)

I/R ribavirin (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 milijuna IU)

U odvojenom su ispitivanju 224 bolesnika inficirana virusom genotipa 2 ili 3 tijekom 6 mjeseci primala peginterferon alfa-2b supkutano u dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan, u kombinaciji s ribavirinom u peroralnoj dozi od 800 mg – 1400 mg (na temelju tjelesne težine; samo su tri bolesnika koja su težila >105 kg primila dozu od 1400 mg) (**Tablica 8**). 24% bolesnika imalo je premoštavajuću fibrozu ili cirozu jetre (Knodell 3/4).

<b>Tablica 8</b> Virološki odgovor na kraju liječenja, trajan virološki odgovor i relaps prema HCV genotipu i virusnom opterećenju*			
	Ribavirin 800-1400 mg/dan plus peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg jedanput na tjedan		
	Odgovor na kraju liječenja	Trajan virološki odgovor	Relaps
<b>Svi ispitanici</b>	<b>94% (211/224)</b>	<b>81% (182/224)</b>	<b>12% (27/224)</b>
<b>HCV 2</b> ≤ 600 000 IU/ml	<b>100% (42/42)</b>	<b>93% (39/42)</b>	<b>7% (3/42)</b>
	<b>100% (20/20)</b>	<b>95% (19/20)</b>	<b>5% (1/20)</b>
> 600 000 IU/ml	<b>100% (22/22)</b>	<b>91% (20/22)</b>	<b>9% (2/22)</b>
<b>HCV 3</b> ≤ 600 000 IU/ml	<b>93% (169/182)</b>	<b>79% (143/182)</b>	<b>14% (24/166)</b>
	<b>93% (92/99)</b>	<b>86% (85/99)</b>	<b>8% (7/91)</b>
> 600 000 IU/ml	<b>93% (77/83)</b>	<b>70% (58/83)</b>	<b>23% (17/75)</b>

\* Za sve ispitanike s nemjerljivom razinom HCV-RNK u 12. tjednu praćenja i nedostatkom podataka u 24. tjednu praćenja smatralo se da imaju trajan odgovor. Za sve ispitanike s nedostatkom podataka tijekom i nakon 12. tjedna praćenja smatralo se da nemaju odgovor u 24. tjednu praćenja.

Šestomjesečno liječenje u ovom ispitivanju podnosilo se bolje nego jednogodišnje liječenje u pivotalnom ispitivanju kombinirane terapije; prekid liječenja zabilježen je u 5% u odnosu na 14% bolesnika, a prilagodba doze u 18% u odnosu na 49% bolesnika.

U jednom ispitivanju bez primjene usporednog lijeka je 235 bolesnika s genotipom 1 i malim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) primalo peginterferon alfa-2b u supkutanoj dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan, u kombinaciji s ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini. Ukupna stopa trajnog terapijskog odgovora nakon 24 tjedna liječenja iznosio je 50%. Od ukupnog broja bolesnika njih 41% (97/235) je imalo nemjerljivu razinu HCV-RNK u plazmi u 4. i 24. tjednu liječenja. U toj je podskupini stopa trajnog terapijskog odgovora iznosila 92% (89/97). Visoka stopa trajnog odgovora u ovoj podskupini bolesnika utvrđena je preliminarnom analizom (n=49) te je prospektivno potvrđena (n=48).

Ograničeni prethodni podaci ukazuju na to da bi liječenje u trajanju od 48 tjedana moglo biti povezano s većom stopom trajnog odgovora (11/11) i manjim rizikom od relapsa (0/11 u usporedbi sa 7/96 nakon 24 tjedna liječenja).

U velikom randomiziranom ispitivanju uspoređivala se sigurnost i djelotvornost 48-tjedne primjene dvaju režima liječenja kombinacijom peginterferona alfa-2b s ribavirinom [peginterferon alfa-2b u supkutanoj dozi od 1,5 µg/kg ili 1 µg/kg jedanput na tjedan, u oba slučaja u kombinaciji s peroralnom dozom ribavirina od 800 do 1400 mg na dan (u dvije odijeljene doze)] i liječenja peginterferonom alfa-2a primijenjenim supkutano u dozi od 180 µg jedanput na tjedan s ribavirinom u peroralnoj dozi od 1000 do 1200 mg na dan (u dvije odijeljene doze) u 3070 bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 koji prethodno nisu bili liječeni. Odgovor na liječenje se mjerio trajnim virološkim odgovorom (engl. Sustained Virological Response, SVR), koji je definiran kao nemjerljiva koncentracija HCV-RNK 24 tjedna nakon prestanka liječenja (vidjeti **Tablicu 9**).

**Tablica 9** Virološki odgovor u 12. tjednu liječenja, odgovor na kraju liječenja, stopa relapsa\* i trajan virološki odgovor (SVR)

Liječena skupina	% (broj) bolesnika		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Nemjerljiva razina HCV-RNK u 12. tjednu liječenja	40 (407/1,019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Odgovor na kraju liječenja*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Relaps*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR u bolesnika s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\*određivanje razine HCV-RNK metodom PCR, s donjom granicom kvantifikacije od 27 IU/ml

Izostanak ranog virološkog odgovora u 12. tjednu liječenja (mjerljiva razina HCV-RNK sa smanjenjem za < log<sub>10</sub> od početne vrijednosti) bio je kriterij za obustavu liječenja.

U sve su tri liječene skupine stope trajnog virološkog odgovora bile slične. U bolesnika afroameričkog podrijetla (što je poznat slabi prognostički faktor za eradikaciju HCV-a) je liječenjem kombinacijom peginterferona alfa-2b (1,5 µg/kg) i ribavirinom postignuta veća stopa trajnog virološkog odgovora u usporedbi s primjenom doze peginterferona alfa-2b od 1 µg/kg. Kod primjene peginterferona alfa-2b u dozi od 1,5 µg/kg uz ribavirin, stopa trajnog virološkog odgovora bila je manja u bolesnika s cirozom, bolesnika s normalnim koncentracijama ALT-a, bolesnika s početnim virusnim opterećenjem > 600 000 IU/ml i u bolesnika starijih od 40 godina. U bolesnika bijele rase stopa trajnog virološkog odgovora bila je veća nego u afroameričkih bolesnika. Među bolesnicima u kojih je na kraju liječenja HCV-RNK bio nemjerljiv, stopa relapsa bila je 24%.

*Predvidljivost trajnog virološkog odgovora u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni*

Virološki odgovor do 12. tjedna definira se kao smanjenje količine virusa za najmanje 2 log ili kao nemjerljiva razina HCV-RNK. Virološki odgovor do 4. tjedna definira se kao smanjenje količine virusa za najmanje 1 log ili kao nemjerljiva razina HCV-RNK. Pokazalo se da ove vremenske točke (4. i 12. tjedan liječenja) imaju prediktivnu vrijednost za trajan virološki odgovor (**Tablica 10**).

<b>Tablica 10</b> Prediktivna vrijednost virološkog odgovora za vrijeme liječenja kombiniranom terapijom peginterferonom alfa-2b u dozi od 1,5 µg/kg i ribavirina u dozi od 800-1400 mg						
	<b>Negativno</b>			<b>Positivno</b>		
	Bez odgovora u navedenom tjednu liječenja	Bez trajnog odgovora	Prediktivna vrijednost	Odgovor u navedenom tjednu liječenja	Trajan odgovor	Prediktivna vrijednost
<b>Genotip 1*</b>						
<b>Do 4. tjedna*** (n= 950)</b>						
HCV-RNK negativna	834	539	<b>65%</b> (539/834)	116	107	<b>92%</b> (107/116)
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 1 log	220	210	<b>95%</b> (210/220)	730	392	<b>54%</b> (392/730)
<b>Do 12. tjedna*** (n= 915)</b>						
HCV-RNK negativna	508	433	<b>85%</b> (433/508)	407	328	<b>81%</b> (328/407)
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 2 log	206	205	<b>N/A†</b>	709	402	<b>57%</b> (402/709)
<b>Genotip 2, 3**</b>						
<b>Do 12. tjedna (n=215)</b>						
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 2 log	2	1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)

\* Genotip 1 liječi se 48 tjedana

\*\* Genotip 2, 3 liječe se 24 tjedna

\*\*\* Prikazani se rezultati odnose na pojedinu točku u vremenu. Moguće je da neki bolesnik nedostaje ili da ima različite rezultate u 4. ili 12. tjednu.

† U protokolu su korišteni sljedeći kriteriji: ako je 12. tjednu HCV-RNK pozitivna i smanjena za < 2 log<sub>10</sub> od početne vrijednosti, bolesniku se liječenje prekida. Ako je u 12. tjednu HCV-RNK pozitivna i smanjena za ≥ 2 log<sub>10</sub> od početne vrijednosti, HCV-RNK se ponovno određuje u 24. tjednu i ako je pozitivna, bolesniku se prekida liječenje.

#### *Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om*

Provedena su dva ispitivanja u bolesnika s istodobnom infekcijom virusima HIV i HCV. Odgovor na liječenje u oba ispitivanja prikazan je u **Tablici 11**. Ispitivanje 1 (RIBAVIC; P01017) bilo je randomizirano, multicentrično kliničko ispitivanje u koje je uključeno 412 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su randomizirani da primaju ili ribavirin (800 mg/dan) s peginterferonom alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) ili ribavirin (800 mg/dan) s interferonom alfa-2b (3 MIU triput na tjedan) tijekom 48 tjedana uz razdoblje naknadnog praćenja koje je trajalo 6 mjeseci. Ispitivanje 2 (P02080) bilo je randomizirano ispitivanje provedeno u jednom centru, u koje je uključeno 95 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali ili ribavirin (800-1200 mg na dan ovisno o tjelesnoj težini) s peginterferonom alfa-2b (100 ili 150 µg na tjedan ovisno o tjelesnoj težini) ili ribavirin (800-1200 mg na dan ovisno o tjelesnoj težini) s interferonom alfa-2b (3 MIU triput na tjedan). Liječenje je trajalo 48 tjedana, a razdoblje

naknadnog praćenja 6 mjeseci, osim u bolesnika inficiranih genotipovima 2 ili 3 i virusnim opterećenjem <800 000 IU/ml (Amplicor) koji su liječeni 24 tjedna i naknadno praćeni 6 mjeseci.

<b>Tablica 11</b> Trajan virološki odgovor prema genotipu nakon liječenja ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om						
	<b>Ispitivanje 1<sup>1</sup></b>			<b>Ispitivanje 2<sup>2</sup></b>		
	Ribavirin (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/tjedan)	Ribavirin (800 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 MIU triput na tjedan)	p - vrijednost <sup>a</sup>	Ribavirin (800-1200 mg/dan) <sup>d</sup> + peginterferon alfa-2b (100 ili 150 <sup>c</sup> µg/tjedan)	Ribavirin (800-1200 mg/dan) <sup>d</sup> + interferon alfa-2b (3 MIU triput na tjedan)	p - vrijednost <sup>b</sup>
Svi	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MIU = milijun internacionalnih jedinica;

a: p vrijednost dobivena Cochran-Mantel Haenszelovim hi-kvadrat testom;

b: p vrijednost dobivena hi-kvadrat testom.

c: ispitanici teški <75 kg primali su 100 µg lijeka peginterferon alfa-2b na tjedan, a ispitanici teški ≥75 kg primali su 150 µg lijeka peginterferon alfa-2b na tjedan.

d: doza ribavirina iznosila je 800 mg za bolesnike teške <60 kg, 1000 mg za bolesnike teške 60-75 kg, te 1200 mg za bolesnike teže od 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.

### *Histološki odgovor*

Biopsije jetre učinjene su prije i nakon liječenja u Ispitivanju 1, a nalazi su bili dostupni za 210 od 412 ispitanika (51%). I Metavir izračun i stupanj po Ishaku smanjili su se u ispitanika liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. To je smanjenje bilo značajno u bolesnika koji su odgovorili na liječenje (-0,3 za Metavir te -1,2 za Ishak) te stabilno (-0,1 za Metavir te -0,2 za Ishak) u bolesnika bez odgovora. Što se tiče aktivnosti bolesti, do poboljšanja je došlo u približno jedne trećine, dok pogoršanje nije nastupilo niti u jednog bolesnika s trajnim odgovorom. U ovom ispitivanju nije opaženo poboljšanje fibroze. Steatoza se značajno poboljšala u bolesnika inficiranih genotipom 3 HCV-a.

### *Prethodno liječeni bolesnici*

Ponovljeno liječenje peginterferonom alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom nakon neuspjeha prethodne terapije (bolesnici s relapsom i oni bez odgovora):

U nekomparativnom ispitivanju su 2293 bolesnika s umjerenom do teškom fibrozom, u kojih prethodno liječenje interferonom alfa u kombinaciji s ribavirinom nije bilo uspješno, ponovno liječena peginterferonom alfa-2b u supkutanoj dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan u kombinaciji s ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini. Neuspjeh prethodne terapije definirao se kao relaps ili izostanak odgovora (pozitivan nalaz HCV-RNK nakon najmanje 12 tjedana liječenja).

Bolesnici koji su imali negativan nalaz HCV-RNK u 12. tjednu liječenja nastavili su s liječenjem tijekom 48 tjedana te ih se pratilo još 24 tjedna po završetku liječenja. Odgovor u 12. tjednu definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK nakon 12 tjedana liječenja. Trajan virološki odgovor (SVR) definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon završetka liječenja (**Tablica 12**).

<b>Tablica 12</b> Stope odgovora na ponovljeno liječenje nakon neuspjeha prethodnog liječenja					
	Bolesnici s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja i SVR-om nakon ponovljenog liječenja				
	interferon alpha/ribavirin		peginterferon alpha/ribavirin		Ukupna populacija*
	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Ukupna populacija	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 (497/2,293) 19,5; 23,9
Prethodni odgovor					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotip 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotip 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Bez odgovora	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1,385) 11,2; 15,9
Genotip 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1,242) 7,7; 12,1
Genotip 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotip					
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 ocjena fibroze					
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
Početno virusno opterećenje					

Visoko (> 600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
Nisko (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

Bez odgovora: definirano kao pozitivan nalaz HCV-RNK u serumu/plazmi na kraju liječenja u trajanju od najmanje 12 tjedana.

HCV-RNK u plazmi mjerila se na istraživanju utemeljenim postupkom kvantitativne lančane reakcije polimerazom u centralnom laboratoriju.

\*U skupinu s namjerom liječenja uključeno je i 7 bolesnika za koje se nije moglo potvrditi prethodno liječenje u trajanju od najmanje 12 tjedana.

Sveukupno je razina HCV-RNK u plazmi bila nemjerljiva u oko 36% (821/2286) bolesnika u 12. tjednu liječenja, mjereno pomoću testa utemeljenog na istraživanju (granica detekcije 125 IU/ml). U toj je podskupini stopa trajnog virološkog odgovora iznosila 56% (463/823). Trajan virološki odgovor ostvarilo je 59% bolesnika prethodno neuspješno liječenih nepegiliranim interferonom te 50% bolesnika prethodno neuspješno liječenih pegiliranim interferonom koji su imali negativan nalaz u 12. tjednu. Od 480 bolesnika sa smanjenjem virusnog opterećenja za > 2 log, ali još mjerljivim virusom u 12. tjednu, ukupno ih je 188 nastavilo liječenje. U tih je bolesnika stopa trajnog virološkog odgovora bila 12%.

Vjerojatnost da će postići odgovor na ponovljeno liječenje u 12. tjednu bila je manja u bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje pegiliranim interferonom alfa/ribavirinom nego u bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na liječenje nepegiliranim interferonom alfa/ribavirinom (12,4% u odnosu na 28,6%). Međutim, ako je u 12. tjednu odgovor postignut, nije bilo velike razlike u trajnom virološkom odgovoru bez obzira na prijašnje liječenje ili prijašnji odgovor.

#### *Ponovljeno liječenje ribavirinom u kombinaciji s interferonom alfa-2b u bolesnika s relapsom nakon prethodnog liječenja*

U dva se klinička ispitivanja proučavala primjena kombinirane terapije ribavirinom i interferonom alfa-2b u bolesnika s relapsom (C95-144 and I95-145). 345 bolesnika s kroničnim hepatitisom s relapsom bolesti nakon prethodnog liječenja interferonom liječeno je tijekom 6 mjeseci i naknadno praćeno još 6 mjeseci. Kombinirana terapija ribavirinom i interferonom alfa-2b povećala je trajan virološki odgovor 10 puta više nego liječenje samo interferonom alfa-2b (49% u odnosu na 5%,  $p < 0,0001$ ). Ovo je poboljšanje održano bez obzira na standardne pretkazatelje odgovora na interferon alfa-2b kao što su virusno opterećenje, HCV genotip i histološka klasifikacija.

#### Podaci o dugoročnoj djelotvornosti - odrasli

Dva su velika ispitivanja dugotrajnog praćenja nakon liječenja uključila 1071 bolesnika iz prethodnih ispitivanja s nepegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina) i 567 bolesnika iz ispitivanja s pegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina). Svrha ispitivanja bila je procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora (SVR) i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod. Najmanje 5 godina dugotrajnog praćenja nakon liječenja dovršila su ukupno 462 bolesnika liječena interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina) i 327 bolesnika liječenih pegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina). U ovim je ispitivanjima relaps nastupio u 12 od 492 bolesnika s trajnim odgovorom liječenih interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina) i u samo 3 od 366 bolesnika s trajnim odgovorom liječenih pegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina).

Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 97% (uz 95% CI: 95-99%) za bolesnike koji su dobivali nepegilirani interferon alfa-2b (sa ili bez ribavirina) odnosno 99% (uz 95% CI: 98-100%) za bolesnike koji su dobivali pegilirani interferon alfa-2b (sa ili bez ribavirina).

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C interferonom alfa-2b (pegiliranim ili nepegiliranim, sa ili bez ribavirina) rezultira dugotrajnom eliminacijom virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko "ozdravljenje" od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

## Pedijatrijska populacija

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### Ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina s kompenziranom kroničnim hepatitisom C i mjerljivom razinom HCV-RNK uključeni su u multicentrično ispitivanje i liječeni ribavirinom u dozi od 15 mg/kg na dan i pegiliranim interferonom alfa-2b u dozi od 60 µg/m<sup>2</sup> jedanput na tjedan tijekom 24 ili 48 tjedana, ovisno o genotipu HCV-a i početnom virusnom opterećenju. Sve se bolesnike moralo pratiti 24 tjedna nakon završetka liječenja. Ukupno je liječeno 107 bolesnika, među kojima je bilo 52% ženskog spola, 89% bijelaca, 67% s HCV genotipom 1 i 63% mlađih od 12 godina. Populacija uključena u ispitivanje uglavnom se sastojala od djece s blagim do umjerenim hepatitisom C. Zbog nedostatka podataka u djece s ozbiljno progresivnom bolešću i mogućih nuspojava, omjer koristi i rizika kombinacije ribavirina i pegiliranog interferona alfa-2b u ovoj se populaciji mora pažljivo razmotriti (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8). Rezultati ispitivanja sažeti su u **Tablici 13**.

<b>Tablica 13</b> Stope trajnog virološkog odgovora (n <sup>a,b</sup> (%)) u djece i adolescenata koji nisu bili prethodno liječeni, prema genotipu i trajanju liječenja – svi ispitanici n = 107		
	<b>24 tjedna</b>	<b>48 tjedana</b>
Svi genotipovi	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotip 1	-	38/72 (53%)
Genotip 2	14/15 (93%)	-
Genotip 3 <sup>c</sup>	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotip 4	-	4/5 (80%)

a: Odgovor na liječenje definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon liječenja, donja granica detekcije = 125 IU/ml.

b: n = broj ispitanika koji su odgovorili na liječenje/broj ispitanika s određenim genotipom i dodijeljenim trajanjem liječenja.

c: Bolesnici s genotipom 3 i malim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) liječeni su 24 tjedna, a bolesnici s genotipom 3 i velikim virusnim opterećenjem (≥ 600 000 IU/ml) 48 tjedana.

#### *Ribavirin Teva Pharma B.V u kombinaciji s interferonom alfa-2b*

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 16 godina s kompenziranom kroničnim hepatitisom C i mjerljivom razinom HCV-RNK (procijenio centralni laboratorij korištenjem istraživanja zasnovanog na RT-PCR testu) uključeni su u dva multicentrična ispitivanja u kojima su godinu dana primali ribavirin u dozi od 15 mg/kg na dan i interferon alfa-2b u dozi od 3 MIU/m<sup>2</sup> triput na tjedan tijekom 1 godine, nakon čega su praćeni 6 mjeseci. U ispitivanje je ukupno uključeno 118 bolesnika: 57% muškaraca, 80% bijelaca i 78% s genotipom 1 te 64% ≤12 godina. U ispitivanje su uglavnom uključena djeca s blagim do umjerenim hepatitisom C. U dva multicentrična ispitivanja, stope održivog virološkog odgovora u djece i adolescenata bile su slične u onima u odraslih. Zbog nedostatka podataka u ta dva multicentrična ispitivanja za djecu s teškom progresijom bolesti i zbog mogućeg razvoja nuspojava, potrebno je pažljivo analizirati odnos rizika i koristi kombiniranog liječenja ribavirinom i interferonom alfa-2b (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8).

Rezultati ispitivanja sažeto su prikazani u **Tablici 14**.

<b>Tablica 14</b> Trajan virološki odgovor u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni	
	<b>Ribavirin 15 mg/kg/dan + interferon alfa-2b 3 MIU/m<sup>2</sup> triput na tjedan</b>
Ukupan odgovor <sup>a</sup> (n = 118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n = 92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

\* Broj (%) bolesnika.

<sup>a</sup> Definiran je kao HCV-RNK ispod granice detekcije korištenjem istraživanja koje se zasniva na RT-PCR testu na kraju liječenja i tijekom razdoblja praćenja

### Podaci o dugoročnoj djelotvornosti

#### *Ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b*

U 5-godišnje dugoročno opservacijsko ispitivanje praćenja uključena su 94 pedijatrijska bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja u multicentričnom ispitivanju. Šezdeset i troje njih imalo je trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 24-tjednog ili 48-tjednog liječenja peginterferonom alfa-2b i ribavirinom. Nakon 5 godina ispitivanje je završilo 85% (80/94) svih uključenih bolesnika te 86% (54/63) ispitanika s trajnim odgovorom. Tijekom 5 godina praćenja ni u jednog pedijatrijskog bolesnika s trajnim virološkim odgovorom nije došlo do relapsa.

#### *Ribavirin u kombinaciji s interferonom alfa-2b*

U petogodišnju opservacijsku studiju praćenja uključeno je 97 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja u dva prethodno spomenuta multicentrična ispitivanja. 70% (68/97) svih uključenih ispitanika završilo je ovo ispitivanje, od kojih je 75% (42/56) imalo trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 48-tjednog liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U svih pedijatrijskih ispitanika osim jednog održan je trajan virološki odgovor za vrijeme dugotrajnog praćenja nakon završetka liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 98% [95% CI: 95%, 100%] za pedijatrijske bolesnike liječene interferonom alfa-2b i ribavirinom. Nadalje, 98% bolesnika (51/52) s normalnim razinama ALT-a u 24. tjednu praćenja održalo je normalne razine ALT-a na zadnjoj posjeti.

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C nepegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom rezultira dugoročnom eliminacijom virusa, što omogućuje rezoluciju infekcije jetre i kliničko "ozdravljenje" od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

U križnom ispitivanju jednokratnih doza ribavirina u zdravih odraslih bolesnika, utvrđeno je da su filmom obložene tablete i oralna otopina bioekvivalentne.

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jedne doze ribavirin se brzo apsorbira (prosječan  $T_{max}$  = 1,5 sati), nakon čega slijedi brza raspodjela i produljena faza eliminacije (nakon jedne doze poluvrijeme apsorpcije iznosi 0,05 sati, poluvrijeme distribucije 3,73 sata, a poluvrijeme eliminacije 79 sati). Apsorpcija je opsežna, a oko 10% radioaktivno označene doze izlučuje se fecesom. Međutim, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 45%-65%, što je, čini se, posljedica metabolizma prvog prolaza. Odnos između doze i  $AUC_{0-t}$  je linearan nakon primjene jednokratnih doza od 200 do 1200 mg ribavirina. Volumen distribucije iznosi oko 5000 l. Ribavirin se ne vezuje za proteine u plazmi.

### Distribucija

Prijenos ribavirina u neplazmatske odjeljke najviše se istraživao na crvenim krvnim stanicama te je utvrđeno da se on odvija prvenstveno putem ekvibracijskog nukleozidnog prijenosnika  $e_s$ -tipa. Ovaj tip prijenosnika prisutan je na gotovo svim tipovima stanica i može objasniti velik volumen distribucije ribavirina. Omjer koncentracije ribavirina u krvi u odnosu na plazmu iznosi oko 60:1. Postoji višak ribavirina u punoj krvi jer se nukleotidi ribavirina sekvstriraju u eritrocite.

### Biotransformacija

Ribavirin ima dva metabolička puta: 1) put reverzibilne fosforilacije i 2) put razgradnje koji uključuje deribozilaciju i hidrolizu amida, u kojem nastaje metabolit triazol karboksilna kiselina. I ribavirin i njegovi metaboliti triazol karboksamid i triazol karboksilna kiselina izlučuju se putem bubrega.

Ribavirin iskazuje veliku interindividualnu i intraindividualnu farmakokinetičku varijabilnost nakon primjene jedne peroralne doze (intraindividualna varijabilnost iznosi približno 30% i za AUC i za  $C_{max}$ ), što može biti posljedica opsežnog metaboliziranja prilikom prvog prolaza i prijelaza unutar i izvan krvnog odjeljka.

### Eliminacija

Nakon primjene višekratnih doza ribavirin se znatno nakuplja u plazmi, pri čemu je  $AUC_{12hr}$  nakon višekratnih doza šesterostruko veći nego nakon jedne doze. Nakon peroralne primjene 600 mg dvaput na dan stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 4 tjedna, uz srednju vrijednost koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže od oko 2200 ng/ml. Nakon prekida primjene poluvijek je iznosio oko 298 sati, vjerojatno zbog spore eliminacije iz neplazmatskih odjeljaka.

### *Prijenos u sjemenu tekućinu*

Ispitivan je prijenos ribavirina u sjemenu tekućinu. Koncentracija ribavirina u sjemenjnoj tekućini je približno dva puta veća u usporedbi s koncentracijom u serumu. Međutim, procijenjena je sistemska izloženost ribavirinu u partnerice nakon spolnog odnosa s liječenim bolesnikom, koja je i dalje iznimno mala u usporedbi s terapijskom koncentracijom ribavirina u plazmi.

### *Utjecaj hrane*

Bioraspoloživost jedne peroralne doze ribavirina bila je povećana kod istodobne primjene punomasnog obroka (i  $AUC_{tr}$  i  $C_{max}$  su se povećali za 70%). Moguće je da je povećana bioraspoloživost u ovom ispitivanju bila posljedica odgođenog tranzita ribavirina ili promijenjenog pH. Kliničko značenje rezultata ovog ispitivanja s primjenom jedne doze nije poznato. U pivotalnom kliničkom ispitivanju djelotvornosti bolesnicima se savjetovalo da uzimaju ribavirin s hranom kako bi se postigle maksimalne koncentracije ribavirina u plazmi.

### *Funkcija bubrega*

Prema objavljenim podacima, farmakokinetika ribavirina nakon jedne doze bila je izmijenjena (povećani  $AUC_{tr}$  i  $C_{max}$ ) u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (klirens kreatinina  $>90$  ml/min). Srednja vrijednost  $AUC_{tr}$  bila je trostruko veća u ispitanika s klirensom kreatinina između 10 i 30 ml/min nego u kontrolnih ispitanika. U ispitanika s klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min,  $AUC_{tr}$  bio je dvostruko veći nego u kontrolnih ispitanika. Čini se da je to posljedica smanjenog prividnog klirensa u tih bolesnika. Koncentracije ribavirina nisu se bitno promijenile hemodijalizom.

### *Funkcija jetre*

Farmakokinetika jedne doze ribavirina u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B ili C) bila je slična onoj u ispitanika s normalnom funkcijom jetre.

### *Stariji bolesnici ( $\geq 65$ godina)*

Nisu provedena posebna ispitivanja farmakokinetike ribavirina za starije bolesnike. Međutim, u ispitivanju populacijske farmakokinetike dob nije bila ključni čimbenik u kinetici ribavirina. Odlučujući čimbenik bila je funkcija bubrega.

*Populacijska farmakokinetička analiza* učinjena je na temelju malog broja prikupljenih uzoraka vrijednosti serumskih koncentracija iz četiri kontrolirana klinička ispitivanja. Dobiveni model klirensa pokazao je da su tjelesna težina, spol, dob i serumski kreatinin bile glavne kovarijable. U muškaraca je klirens bio oko 20% viši nego u žena. Klirens se povećavao s povećanjem tjelesne težine, a bio je smanjen u bolesnika starijih od 40 godina. Čini se da učinci ovih kovarijabli na klirens ribavirina imaju ograničen klinički značaj zbog znatne rezidualne varijabilnosti koju model nije objasnio.

## Pedijatrijska populacija

### *Ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b*

U kliničkom ispitivanju u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C procijenjena su farmakokinetička svojstva ribavirina i peginterferona alfa-2b nakon višestrukih doza. Predviđa se da će u djece i adolescenata koji primaju dozu peginterferona alfa-2b od 60 µg/m<sup>2</sup>/tjedan, prilagođenu prema tjelesnoj površini, logaritamski transformiran procijenjeni omjer izloženosti lijeku u intervalu doziranja biti 58% (90% CI: 141-177%) veći od onog zabilježenog u odraslih koji primaju dozu od 1,5 µg/kg/tjedan. Farmakokinetika ribavirina (normalizirana po dozi) u ovom je ispitivanju bila slična onoj iz prethodnog ispitivanja ribavirina u kombinaciji s interferonom alfa-2b u djece i adolescenata te slična farmakokinetici u odraslih bolesnika.

### *Ribavirin u kombinaciji s interferonom alfa-2b*

Farmakokinetička svojstva ribavirina i interferona alfa-2b nakon primjene višestrukih doza u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C u dobi između 5 i 16 godina prikazana su u **Tablici 15**. Farmakokinetika ribavirina i interferona alfa-2b (normalizirana po dozi) slična je u odraslih i djece ili adolescenata.

<b>Tablica 15</b> Srednje vrijednosti (% CV) farmakokinetičkih parametara za interferon alfa-2b i ribavirin primijenjene u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C		
<b>Parametar</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/dan u 2 podijeljene doze (n=17)	<b>Interferon alfa-2b</b> 3 MIU/m <sup>2</sup> 3 puta na tjedan (n=54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Prividni klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nije određivan

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

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

### *Ribavirin*

Ribavirin je pokazao embriotoksične ili teratogene učinke, ili oboje, u svih životinjskih vrsta u kojih su provedena istraživanja pri dozama koje su znatno niže od onih preporučenih za primjenu u ljudi. Zabilježene su malformacije lubanje, nepca, oka, čeljusti, udova, kostura i gastrointestinalnog trakta. Incidencija i težina teratogenih učinaka povećavale su se s povećanjem doze. Preživljenje fetusa i potomaka bilo je smanjeno.

U ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima, mladunci su primali ribavirin u dozi od 10, 25 i 50 mg/kg od 7. do 63. dana po okotu. Pokazalo se smanjenje ukupnog rasta koje je ovisilo o dozi, a koje se kasnije manifestiralo kao blago smanjenje tjelesne težine, dužine od tjemena do trtice i dužine kostiju. Na kraju razdoblja oporavka tibijalne i femoralne promjene bile su minimalne, premda u pravilu statistički značajne u odnosu na kontrole, pri svim primijenjenim dozama u mužjaka te pri dvije najviše doze u ženki. Nisu primijećeni histopatološki učinci na kost. Nije bilo učinaka ribavirina na neurološki ili reproduktivni razvoj. U mladim su štakora koncentracije u plazmi bile ispod koncentracija kakve se nalaze u ljudskoj plazmi pri terapijskim dozama.

U istraživanjima na životinjama toksični su učinci ribavirina prvenstveno usmjereni na eritrocite. Anemija se razvija ubrzo nakon početka primjene, ali se brzo povlači nakon prekida liječenja. U istraživanjima učinaka ribavirina na testise i spermije u miševa u trajanju od 3 i 6 mjeseci, patološke su se promjene na spermijima dogodile pri dozama od 15 mg/kg i više. Ove doze u životinja dovode do sustavne izloženosti znatno manje od one koja se postiže pri terapijskim dozama u ljudi. Nakon prestanka liječenja dolazi do zapravo potpunog oporavka od testikularne toksičnosti izazvane ribavirinom unutar jednog ili dva ciklusa spermatogeneze (vidjeti dio 4.6).

Ispitivanja genotoksičnosti pokazala su da ribavirin ima određeno genotoksično djelovanje. Ribavirin je bio aktivan u Balb/3T3 *in vitro* transformacijskom testu. Genotoksična aktivnost primijećena je u testu s mišjim limfomom te pri dozama od 20-200 mg/kg u mikronukleusnom testu na miševima. Dominantni letalni test u štakora je bio negativan, što znači da se mutacije, ako su se dogodile u štakora, nisu prenijele preko gameta mužjaka.

Konvencionalna ispitivanja kancerogenosti u glodavaca pri niskoj izloženosti u usporedbi s izloženošću ljudi u terapijskim uvjetima (faktor 0,1 u štakora i 1 u miševa) nisu pokazala tumorogeničnost ribavirina. Osim toga, u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na heterozigotnom mišjem modelu p53(+/-) ribavirin nije prouzročio tumore pri maksimalnoj podnošljivoj dozi od 300 mg/kg (faktor plazmatske izloženosti bio je oko 2,5 puta veći u usporedbi s izloženošću u ljudi). Ova ispitivanja ukazuju na to da kancerogeni potencijal ribavirina u ljudi nije vjerojatan.

#### *Ribavirin uz interferon*

Kada se primjenjivao u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b, ribavirin nije prouzročio učinke koji već nisu bili opaženi prilikom zasebne primjene tih djelatnih tvari. Glavna promjena povezana s liječenjem bila je reverzibilna blaga do umjerena anemija, čija je težina bila veća od one izazvane svakom od tih djelatnih tvari posebno.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezga tablete

kalcijev hidrogenfosfat  
karmelozanatrij, umrežena  
povidon  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) – djelomično hidrolizirani  
makrogol/polietilenglikol 3350  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
željezov oksid, crveni  
željezov oksid, žuti  
željezov oksid, crni

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Ribavirin Teva Pharma B.V. tablete su pakirane u aluminijske blistere od polivinilklorid (PVC)/polietilen(PE)/polivinilacetata (PVAc).

Pakiranja od 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 i 168 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/527/001 - 14 tableta  
EU/1/09/527/002 - 28 tableta  
EU/1/09/527/003 - 42 tableta  
EU/1/09/527/004 - 56 tableta  
EU/1/09/527/005 - 84 tableta  
EU/1/09/527/006 - 112 tableta  
EU/1/09/527/007 - 140 tableta  
EU/1/09/527/008 - 168 tableta

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 01. srpnja 2009.

Datum zadnje obnove odobrenja: 16. siječnja 2014

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Ribavirin Teva Pharma B.V. tableta sadrži 400 mg ribavirina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlo ružičasta do ružičasta (s utisnutim "R" na jednoj strani i "400" na drugoj).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Ribavirin Teva Pharma B.V. je u kombinaciji s drugim lijekovima indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C u odraslih (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Ribavirin Teva Pharma B.V. je u kombinaciji s drugim lijekovima indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C u pedijatrijskih bolesnika (djece u dobi od 3 ili više godina i adolescenata) koji prethodno nisu bili liječeni i koji nemaju dekompenzaciju jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

#### Doziranje

Ribavirin Teva Pharma B.V. se mora primjenjivati u kombiniranoj terapiji kao što je opisano u dijelu 4.1.

Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka (SPC) za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. za dodatne specifične podatke o propisivanju tih lijekova i daljnje preporuke za njihovo doziranje kod istodobne primjene s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V.

Ribavirin Teva Pharma B.V. tablete primjenjuju se peroralno svakoga dana, u dvije podijeljene doze (ujutro i navečer), uz obrok.

#### *Odrasli:*

Preporučena doza i trajanje liječenja lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. ovise o tjelesnoj težini bolesnika i lijeku s kojim se Ribavirin Teva Pharma B.V. primjenjuje u kombinaciji. Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V.

U slučajevima kada nema posebnih preporuka za doziranje, treba primijeniti sljedeću dozu:

Tjelesna težina bolesnika: <75 kg=1000 mg, a >75 kg=1200 mg.

#### *Pedijatrijska populacija:*

Nema podataka o primjeni u djece u dobi do 3 godine

Napomena: za bolesnike težine <47 kg, ili one koji ne mogu progutati tabletu, dostupna je ribavirin oralna otopina i potrebno ju je primjenjivati po potrebi.

Doziranje ribavirina za djecu i adolescente utvrđuje se na osnovi tjelesne težine bolesnika. Primjerice, doziranje prema tjelesnoj težini kod primjene u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b prikazano je u **Tablici 1**. Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom, jer neki režimi kombiniranog liječenja ne podliježu smjernicama za doziranje ribavirina navedenim u **Tablici 1**.

<b>Tablica 1</b> Doza lijeka ribavirina zasniva se na tjelesnoj težini pri primjeni u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b u pedijatrijskih bolesnika		
Težina bolesnika (kg)	Dnevna doza ribavirina	Broj tableta od 200 mg
47 - 49	600 mg	3 x 200 mg tablete <sup>a</sup>
50 - 65	800 mg	4 x 200 mg tablete <sup>b</sup>
>65	Vidjeti preporuke za doziranje u odraslih	

a: 1 ujutro, 2 uvečer

b: 2 ujutro, 2 uvečer

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg tablets

\*Nb: za dnevnu dozu od 800 mg mg, 2 x 200 mg tablete mogu se zamijeniti s 1 x 400 mg tabletom.

#### *Prilagodba doze u slučaju nuspojava*

#### *Prilagodba doze u odraslih*

Smanjenje doze ribavirina ovisi o početnom doziranju ribavirina, koje pak ovisi o lijeku s kojim se ribavirin kombinira.

Ako bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu koja bi mogla biti povezana s ribavirinom, dozu ribavirina treba prilagoditi ili po potrebi prekinuti njegovu primjenu dok se nuspojava ne povuče ili dok se njezina težina ne smanji.

U **Tablici 2** navode se smjernice za prilagodbu doze i prekid primjene na temelju bolesnikove koncentracije hemoglobina, srčanog statusa i koncentracije indirektnog bilirubina.

<b>Tablica 2</b> Zbrinjavanje nuspojava		
Laboratorijske vrijednosti	Smanjiti dozu ribavirina ako je:	Prekinuti primjenu ribavirina ako je:
Hemoglobin u bolesnika bez srčane bolesti	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobin: bolesnici sa stabilnom srčanom bolešću u anamnezi	pad vrijednosti hemoglobina za $\geq 2$ g/dl tijekom bilo kojeg 4-tjednog razdoblja za vrijeme liječenja (trajno smanjenje doze)	<12 g/dl unatoč 4-tjednom liječenju smanjenom dozom
Bilirubin – indirektni	>5 mg/dl	>4 mg/dl (odrasli)

\*U bolesnika koji primaju dozu od 1000 mg (<75 kg) ili 1200 mg (>75 kg), dozu ribavirina treba smanjiti na 600 mg/dan (primjenjenu kao jedna tableta od 200 mg ujutro i dvije tablete od 200 mg navečer). Ako se vrijednosti vrata u normalu, liječenje ribavirinom može se ponovno započeti dozom od 600 mg na dan, koja se prema odluci nadležnog liječnika može dodatno povećati na 800 mg na dan. Međutim, ne preporučuje se povratak na veće doze.

U bolesnika koji primaju dozu od 800 mg (<65 kg), 1000 mg (65–80 kg), 1200 mg (81–105 kg) ili 1400 mg (>105 kg), prvo smanjenje doze ribavirina je za 200 mg/dan (osim u bolesnika koji primaju 1400 mg, u kojih dozu treba smanjiti za 400 mg/dan). Ako je potrebno, drugo smanjenje doze ribavirina je za dodatnih 200 mg/dan. Bolesnici kojima je doza ribavirina smanjena na dnevnu dozu od 600 mg uzimaju jednu tabletu od 200 mg ujutro i dvije tablete od 200 mg navečer.

U slučaju ozbiljne nuspojave koja bi mogla biti povezana s lijekovima koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom, pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove jer neki režimi kombiniranog liječenja ne podliježu smjernicama za prilagodbu doze i/ili prekid primjene ribavirina navedenima u **Tablici 2**.

#### *Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika*

Za smanjenje doze u pedijatrijskih bolesnika bez srčane bolesti vrijede iste smjernice utemeljene na vrijednostima hemoglobina kao i za odrasle bolesnike bez srčane bolesti (**Tablica 2**).

Nema podataka o primjeni u pedijatrijskih bolesnika sa srčanom bolešću (vidjeti dio 4.4).

U **Tablici 3** navode se smjernice za prekid primjene na temelju bolesnikove koncentracije indirektnog bilirubina.

<b>Tablica 3</b> Zbrinjavanje nuspojava	
Laboratorijske vrijednosti	Prekinuti primjenu ribavirina ako je:
Bilirubin – indirektni	>5 mg/dl (tijekom >4 tjedna) (djeca i adolescenti liječeni interferonom alfa-2b) ili >4 mg/dl (tijekom >4 tjedna) (djeca i adolescenti liječeni peginterferonom alfa-2b)

#### Posebne populacije

##### *Stariji (≥65 godina)*

Čini se da dob nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku ribavirina. Međutim, jednako kao i u mlađih bolesnika, prije primjene ribavirina mora se utvrditi funkcija bubrega (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijski bolesnici (djeca u dobi od 3 ili više godina i adolescenti)*

Ribavirin se može primjenjivati u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b (vidjeti dio 4.4). Odabir formulacije ribavirina ovisi o osobinama pojedinog bolesnika.

Sigurnost i djelotvornost ribavirina u kombinaciji s antivirusicima koji djeluju direktno nisu ustanovljene u tih bolesnika. Nema dostupnih podataka.

Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom za dodatne preporuke za doziranje kod njihove istodobne primjene.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika ribavirina promijenjena je u bolesnika s disfunkcijom bubrega zbog smanjenog prividnog klirensa kreatinina u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Stoga se preporučuje provjeriti funkciju bubrega u svih bolesnika prije početka liječenja ribavirinom. U odraslih bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–50 ml/min) treba naizmjenice primjenjivati dnevne doze od 200 mg i 400 mg. U odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) i bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ili na hemodijalizi treba primjenjivati 200 mg lijeka ribavirina na dan. U **Tablici 4** navode se smjernice za prilagodbu doze u bolesnika s disfunkcijom bubrega. Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega moraju se pažljivije nadzirati zbog mogućeg razvoja anemije. Nema podataka o prilagodbi doze u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

<b>Tablica 4</b> Prilagodba doze u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega	
Klirens kreatinina	Doza ribavirina (dnevna)
30 do 50 ml/min	Naizmjenična primjena doze od 200 mg i 400 mg svaki drugi dan
Manje od 30 ml/min	200 mg na dan
Hemodijaliza (terminalna faza bubrežne bolesti)	200 mg na dan

### Oštećenje funkcije jetre

Čini se da nema farmakokinetičke interakcije između ribavirina i funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Za primjenu u bolesnika s dekompenziranom cirozom, pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom.

### Način primjene

Ribavirin Teva Pharma B.V. tablete primjenjuju se peroralno, uz obrok.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.3). U žena reproduktivne dobi liječenje ribavirinom ne smije se započeti dok se ne dobije negativan rezultat testa na trudnoću neposredno prije početka liječenja.
- Dojenje
- Teška srčana bolest u anamnezi, uključujući nestabilnu ili nekontroliranu srčanu bolest u prethodnih 6 mjeseci (vidjeti dio 4.4).
- Hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih stanica).

Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. za kontraindikacije specifične za te lijekove.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Ribavirin se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Prije nego što započnete liječenje, molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za (peg)interferon alfa za više podataka o preporukama za praćenje i zbrinjavanje nuspojava navedenih u nastavku te drugim mjerama opreza povezanim s primjenom (peg)interferona alfa.

Kombinirana terapija ribavirinom i (peg)interferonom alfa povezuje se s nekoliko ozbiljnih nuspojava. One uključuju:

- teške psihijatrijske učinke i teške učinke na središnji živčani sustav (poput depresije, suicidalnih misli, pokušaja samoubojstva i agresivnog ponašanja itd.)
- zastoj u rastu djece i adolescenata, koji u nekih bolesnika može biti ireverzibilan
- povišene vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) u djece i adolescenata
- teške poremećaje oka
- poremećaje zuba i parodonta

### Pedijatrijska populacija

Prilikom donošenja odluke o tome da se liječenje u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b neće odgoditi do odrasle dobi, važno je uzeti u obzir da je takva kombinirana terapija dovela do zastoja u rastu, koji u nekih bolesnika može biti ireverzibilan. Odluku o liječenju potrebno je donijeti za svakog bolesnika pojedinačno.

### Hemoliza

Sniženje koncentracije hemoglobina na <10 g/dl opaženo je u najviše 14% odraslih bolesnika i 7% djece i adolescenata liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b u kliničkim ispitivanjima. Iako ribavirin nema izravnih kardiovaskularnih učinaka, anemija povezana s ribavirinom može dovesti do slabljenja srčane funkcije ili pogoršanja simptoma koronarne bolesti, ili oboje. Stoga se ribavirin mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s od ranije postojećom srčanom bolešću (vidjeti dio 4.3). Srčani status mora se procijeniti prije početka liječenja i klinički pratiti tijekom liječenja. Dođe li do bilo kakvog pogoršanja, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2).

### Kardiovaskularni sustav

Odrasle bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca ili infarktom miokarda u anamnezi i/ili prethodnim ili postojećim poremećajima srčanog ritma mora se pomno nadzirati. U bolesnika s već postojećim srčanim poremećajima preporučuje se snimiti elektrokardiogram prije i tijekom liječenja. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično dobro reagiraju na standardnu terapiju, ali mogu zahtijevati prekid terapije. Nema podataka u djece ili adolescenata sa srčanom bolešću u anamnezi.

#### Teratogeni rizik

Prije početka liječenja ribavirinom, liječnik mora i bolesnicima i bolesnicama detaljno objasniti teratogeni rizik primjene ribavirina, potrebu za učinkovitom i kontinuiranom kontracepcijom, mogućnost neuspjeha kontracepcijskih metoda i moguće posljedice trudnoće ako ona nastupi tijekom ili nakon liječenja ribavirinom (vidjeti dio 4.6). Za laboratorijsko praćenje trudnoće vidjeti odlomak "Laboratorijski nalazi".

#### Akutna preosjetljivost

Ako se razvije akutna reakcija preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija), odmah se mora prekinuti davanje ribavirina i započeti odgovarajuće liječenje. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

#### Funkcija jetre

Svaki bolesnik koji razvije značajne poremećaje funkcije jetre tijekom liječenja mora se strogo nadzirati. Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom za preporuke za prekid primjene ili prilagodbu doze.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika ribavirina izmijenjena je u bolesnika s disfunkcijom bubrega zbog smanjenog prividnog klirensa u tih bolesnika. Stoga se prije početka liječenja ribavirinom preporučuje ocijeniti funkciju bubrega u svih bolesnika. Zbog značajnih povećanja koncentracije ribavirina u plazmi, u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, preporučuje se prilagoditi dozu ribavirina u odraslih bolesnika s klirensom kreatinina <50 ml/min. Nema podataka o prilagodbi doze u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Potrebno je pažljivo pratiti koncentracije hemoglobina tijekom liječenja i po potrebi poduzeti korektivne mjere (vidjeti dio 4.2).

#### Mogućnost pogoršanja imunosupresije

U literaturi je prijavljena pojava pancitopenije i supresije koštane srži unutar 3 do 7 tjedana nakon primjene peginterferona i ribavirina istodobno s azatioprinom. Ova je mijelotoksičnost bila reverzibilna u roku od 4 do 6 tjedana nakon ukidanja istodobne primjene antivirusne terapije protiv HCV-a i azatioprina i nije se ponovila nakon ponovnog uvođenja bilo koje od te dvije terapije zasebno (vidjeti dio 4.5).

#### Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om

Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza: Potreban je oprez u HIV-pozitivnih bolesnika istodobno zaraženih HCV-om koji uz liječenje interferonom alfa/ribavirinom primaju i nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) (osobito ddI i d4T). U HIV-pozitivnoj populaciji koja prima režim s NRTI liječnici moraju pažljivo nadzirati markere mitohondrijske toksičnosti i laktacidoze za vrijeme primjene ribavirina. Za više informacija vidjeti dio 4.5.

#### *Dekompenzacija jetre u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om i uznapredovalom cirozom:*

Bolesnici s istodobnom infekcijom s uznapredovalom cirozom jetre koji primaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (engl. *combined anti-retroviral therapy*, cART) mogu biti izloženi povećanom riziku od dekompenzacije jetre i smrti. Ostali čimbenici prisutni na početku liječenja kod bolesnika s istodobnom infekcijom koji mogu biti povezani s povećanim rizikom od dekompenzacije jetre uključuju liječenje didanozinom i povećane koncentracije bilirubina u serumu.

Bolesnike s istodobnom infekcijom koji primaju i antiretrovirusne lijekove i terapiju za liječenje hepatitisa treba pažljivo nadzirati te im tijekom liječenja određivati Child-Pugh status. Molimo

pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom za preporuke za prekid primjene ili prilagodbu doze. U bolesnika u kojih se razvija dekompenzacija jetre mora se odmah prekinuti primjena lijekova protiv hepatitisa te ponovno razmotriti primjerenost antiretrovirusne terapije.

#### *Hematološki poremećaji u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om:*

U odnosu na bolesnike inficirane samo HCV-om, bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju peginterferon alfa-2b/ribavirin i cART mogu imati povećan rizik za razvoj hematoloških poremećaja (kao što su neutropenija, trombocitopenija i anemija). Premda se većina tih poremećaja može zbrinuti smanjivanjem doze, potrebno je pažljivo nadzirati hematološke parametre u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dio 4.2, "Laboratorijski nalazi" u nastavku te dio 4.8). Bolesnici liječeni ribavirinom i zidovudinom imaju povećan rizik za razvoj anemije, stoga se ne preporučuje istodobna primjena ribavirina sa zidovudinom (vidjeti dio 4.5).

#### *Bolesnici s malim brojem CD4 stanica:*

Među bolesnicima istodobno zaraženima HCV-om i HIV-om malo je podataka o djelotvornosti i sigurnosti (N=25) za ispitanike s brojem CD4 stanica manjim od 200 stanica/ $\mu$ l. Stoga se nalaže oprez u liječenju bolesnika s malim brojem CD4 stanica.

Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s lijekovima za liječenje HCV-a kako biste saznali koji su toksični učinci specifični za svaki pojedini lijek, kako ih zbrinuti te kolika je mogućnost njihova preklapanja s toksičnim učincima ribavirina.

#### Laboratorijski nalazi

U svih se bolesnika prije početka liječenja moraju provesti standardne hematološke i biokemijske pretrage (kompletna krvna slika [KKS], diferencijalna krvna slika, broj trombocita, elektroliti, serumski kreatinin, testovi funkcije jetre, uratna kiselina) te testovi na trudnoću. Prihvatljive početne vrijednosti koje se mogu koristiti kao smjernice prije početka liječenja ribavirinom su:

- Hemoglobin                      Odrasli:  $\geq 12$  g/dl (žene);  $\geq 13$  g/dl (muškarci)  
Djeca i adolescenti:  $\geq 11$  g/dl (djevojčice);  $\geq 12$  g/dl (dječaci)
- Trombociti                         $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Broj neutrofila                   $\geq 1500/\text{mm}^3$

Laboratorijske pretrage moraju se napraviti u 2. i 4. tjednu liječenja, a nakon toga periodički, prema kliničkoj procjeni. Periodički tijekom liječenja treba mjeriti razinu HCV-RNK (vidjeti dio 4.2).

Zbog hemolize uslijed uzimanja ribavirina može doći do povišenja koncentracije uratne kiseline, stoga se bolesnike s predispozicijom mora pažljivo promatrati zbog mogućeg razvoja gihta.

#### Pomoćna(e) tvar(i)

##### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

Rezultati ispitivanja *in vitro* na preparatima ljudskih i štakorskih jetrenih mikrosoma pokazali su da enzimi citokroma P450 ne posreduju u metabolizmu ribavirina. Ribavirin ne inhibira enzime citokroma P450. Ispitivanja toksičnosti nisu pokazala da ribavirin inducira jetrene enzime. Stoga je potencijal razvoja interakcija vezanih uz citokrom P450 minimalan.

Ribavirin svojim inhibicijskim učinkom na inozin monofosfat dehidrogenazu može interferirati s metabolizmom azatioprina, što može dovesti do nakupljanja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP) koje se u bolesnika liječenih azatioprinom povezuje s mijelotoksičnošću. Treba izbjegavati istodobnu primjenu pegiliranih alfa interferona i ribavirina s azatioprinom. U pojedinačnim slučajevima, kada korist od uzimanja ribavirina zajedno s azatioprinom opravdava mogući rizik, preporučuje se pomno nadzirati hematološke parametre za vrijeme istodobnog uzimanja azatioprina kako bi se otkrili znakovi mijelotoksičnosti, kada liječenje tim lijekovima treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena ispitivanja interakcija ribavirina s drugim lijekovima osim s peginterferonom alfa-2b, interferonom alfa-2b i antacidima.

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između ribavirina i peginterferona alfa-2b ili interferona alfa-2b u farmakokinetičkom ispitivanju s primjenom višestrukih doza.

#### *Antacidi*

Bioraspoloživost doze ribavirina od 600 mg bila je smanjena prilikom istodobne primjene antacida koji sadrže magnezij, aluminij i simetikon; AUC<sub>0-t</sub> se smanjio za 14%. Moguće je da je smanjena bioraspoloživost u ovom ispitivanju bila posljedica odgođenog tranzita ribavirina ili promijenjenog pH. Ova se interakcija ne smatra klinički značajnom.

#### *Analozi nukleozida*

Primjena analoga nukleozida, samih ili u kombinaciji s drugim nukleozidima, izazvala je laktacidozu. Farmakološki, ribavirin dovodi do porasta fosforiliranih metabolita purinskih nukleozida *in vitro*. Takvo djelovanje može povećati rizik od nastanka laktacidoze prouzročene analogima purinskih nukleozida (npr. didanozinom ili abakavirom). Ne preporučuje se istodobna primjena ribavirina i didanozina. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske toksičnosti, osobito laktacidoze i pankreatitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Egzacerbacija anemije uzrokovana ribavirinom prijavljena je kada je u protokol liječenja HIV infekcije bio uključen zidovudin, iako točan mehanizam još treba razjasniti. Ne preporučuje se istodobna primjena ribavirina i zidovudina zbog povećanog rizika za razvoj anemije (vidjeti dio 4.4). Ako je već uvedena kombinirana antiretrovirusna terapija, treba razmotriti zamjenu zidovudina drugim lijekom. To je osobito važno u bolesnika koji u anamnezi imaju anemiju uzrokovanu zidovudinom.

Zbog dugog poluvijeka ribavirina, mogućnost nastanka interakcija postoji u razdoblju od najdulje 2 mjeseca (5 poluvijekova ribavirina) nakon prestanka terapije ribavirinom (vidjeti dio 5.2).

Nema dokaza o postojanju interakcija između ribavirina i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze ili inhibitora proteaze.

U literaturi su prijavljena proturječna izvješća u vezi istodobne primjene abakavira i ribavirina. Neki podaci pokazuju da bi u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HCV-om koji primaju abakavir u sklopu antiretrovirusne terapije mogao postojati rizik od slabije stope odgovora na kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom i ribavirinom. Potreban je oprez kada se oba lijeka primjenjuju istodobno.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

#### *Bolesnice*

Trudnice ne smiju uzimati ribavirin (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.3). Potrebno je strogo paziti da se izbjegne trudnoća u bolesnica (vidjeti dio 5.3). Liječenje ribavirinom ne smije se započeti dok se ne dobije negativan rezultat testa na trudnoću neposredno prije početka liječenja. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme liječenja i tijekom 4 mjeseca nakon završetka liječenja; svakog se mjeseca tijekom navedenog perioda moraju rutinski obavljati testovi na trudnoću

(vidjeti dio 4.4). Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja ili unutar četiri mjeseca po prestanku liječenja, mora biti obaviještena o značajnom teratogenom riziku ribavirina za fetus (vidjeti dio 4.4).

#### *Bolesnici i njihove partnerice*

Potrebno je strogo paziti da se izbjegne trudnoća u žena čiji partneri uzimaju ribavirin (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.3). Ribavirin se nakuplja unutar stanica i vrlo sporo se uklanja iz organizma. Nije poznato hoće li ribavirin sadržan u spermi iskazati potencijalno teratogene ili genotoksične učinke na ljudski embrij/fetus. Iako podaci prikupljeni prospektivnim praćenjem oko 300 trudnoća u kojima je otac primao ribavirin nisu pokazali povećan rizik od malformacija u usporedbi s općom populacijom niti ikakvu specifičnu vrstu malformacija, mora se savjetovati bolesnicima muškog spola ili njihovim partnericama u reproduktivnoj dobi da koriste djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja ribavirinom i još sedam mjeseci nakon završetka liječenja. Tijekom toga razdoblja moraju se rutinski provoditi mjesečni testovi na trudnoću. Muškarce čije su partnerice trudne mora se uputiti da koriste kondom kako bi se prijenos ribavirina u tijelo partnerice smanjio na najmanju moguću mjeru.

#### Trudnoća

Primjena ribavirina kontraindicirana je tijekom trudnoće. Neklinička su ispitivanja pokazala da je ribavirin teratogen i genotoksičan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ribavirin u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti razvoja nuspojava u dojenčadi dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja.

#### Plodnost

Preklinički podaci:

- Plodnost: u istraživanjima na životinjama ribavirin je imao reverzibilne učinke na spermatogenezu (vidjeti dio 5.3).
- Teratogenost: ribavirin je pokazao značajan teratogeni i/ili embriocidni potencijal u svih životinjskih vrsta na kojima su provedena odgovarajuća ispitivanja, pri dozama koje su iznosile samo 1/20 doze koja se preporučuje u ljudi (vidjeti dio 5.3).
- Genotoksičnost: ribavirin inducira genotoksičnost (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ribavirin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, drugi lijekovi koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom mogu imati utjecaja. Stoga se bolesnike u kojih se pojavi umor, somnolencija ili konfuzija tijekom liječenja mora upozoriti da izbjegavaju vožnju ili rukovanje strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najistaknutiji sigurnosni problem povezan s primjenom ribavirina je hemolitička anemija, koja se javlja tijekom prvih tjedana liječenja. Hemolitička anemija povezana s terapijom ribavirinom može dovesti do slabljenja funkcije srca i/ili pogoršanja postojeće bolesti srca. U nekih su bolesnika primijećene i povišene vrijednosti uratne kiseline i indirektnog bilirubina povezane s hemolizom.

Nuspojave navedene u ovome dijelu prvenstveno proizlaze iz kliničkih ispitivanja i/ili su spontano prijavljene kao nuspojave lijeka kada se ribavirin primjenjivao u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b.

Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom za dodatne nuspojave prijavljene kod primjene tih lijekova.

## Odrasli

### Dvojna terapija peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b

Sigurnost ribavirin tableta procijenjena je na temelju podataka prikupljenih u četiri klinička ispitivanja u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni interferonom: u dva ispitivanja proučavao se ribavirin u kombinaciji s interferonom alfa-2b, a u preostala dva ispitivanja u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

U bolesnika koji se liječe interferonom alfa-2b i ribavirinom zbog relapsa nakon prethodnog liječenja interferonom te u onih koji se liječe kraće vrijeme veća je vjerojatnost da će imati bolji sigurnosni profil nego što je opisano u nastavku.

### Tablični prikaz nuspojava u odraslih

U **Tablici 5** su navedene nuspojave iz kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni interferonom u kojih je liječenje trajalo godinu dana, te nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. U **Tablici 5** je za informaciju naveden i određen broj nuspojava koje se općenito pripisuju interferonskoj terapiji, ali su prijavljene u sklopu liječenja hepatitisa C (u kombinaciji s ribavirinom). Također, vezano za nuspojave koje mogu biti povezane s monoterapijom interferonom pročitajte i Sažetke opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa-2b i interferon alfa-2b. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i kategorijama učestalosti definiranim na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Tablica 5</b> Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet ribavirina s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo često:	virusna infekcija, faringitis
često:	bakterijska infekcija (uključujući sepsu), gljivična infekcija, gripa, infekcija dišnih puteva, bronhitis, herpes simplex, sinusitis, upala srednjeg uha, rinitis, infekcija mokraćnih puteva
manje često:	infekcija donjih dišnih puteva
rijetko:	pneumonija*
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	
često:	nespecificirane novotvorine
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
vrlo često:	anemija, neutropenija
često:	hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
vrlo rijetko:	aplastična anemija*
nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotička trombocitopenična purpura
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
manje često:	preosjetljivost na lijek
rijetko:	sarkoidoza*, reumatoidni artritis (novootkriveni ili pogoršanje)
nepoznato:	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, sistemski lupus eritematosus, vaskulitis, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju, angioedem, bronhokonstrikciju, anafilaktičku reakciju
<b>Endokrini poremećaji</b>	
često:	hipotireoza, hipertireoza
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
vrlo često:	anoreksija

<b>Tablica 5</b> Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet ribavirina s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
često:	hiperglikemija, hiperuricemija, hipokalcijemija, dehidracija, pojačan tek
manje često:	šećerna bolest, hipertrigliceridemija*
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
vrlo često:	depresija, anksioznost, emocionalna labilnost, nesanic
često:	suicidalne misli, psihoza, agresivno ponašanje, konfuzija, agitiranost, ljutnja, promjene raspoloženja, neuobičajeno ponašanje, nervoza, poremećaj spavanja, oslabljen libido, apatija, neuobičajeni snovi, plač
manje često:	pokušaj samoubojstva, napad panike, halucinacija
rijetko:	bipolarni poremećaj*
vrlo rijetko:	samoubojstvo*
nepoznato:	homicidalne misli*, manija*, promjena psihičkog stanja
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
vrlo često:	glavobolja, omaglica, suha usta, narušena koncentracija
često:	amnezija, poremećaj pamćenja, sinkopa, migrena, ataksija, parestezija, disfonija, gubitak osjeta okusa, hipoestezija, hiperestezija, hipertoniya, somnolencija, poremećaj pažnje, tremor, disgeuzija
manje često:	neuropatija, periferna neuropatija
rijetko:	napadaji (konvulzije)*
vrlo rijetko:	cerebrovaskularno krvarenje*, cerebrovaskularna ishemija*, encefalopatija*, polineuropatija*
nepoznato:	facijalna paraliza, mononeuropatije
<b>Poremećaji oka</b>	
često:	smetnje vida, zamagljen vid, konjunktivitis, iritacija oka, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde, suhoća oka
rijetko:	retinalno krvarenje*, retinopatije (uključujući makularni edem)*, okluzija retinalne arterije*, okluzija retinalne vene*, optički neuritis*, edem papile*, gubitak oštrine vida ili vidnog polja*, retinalni eksudati
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
često:	vrtoglavica, oštećenje/gubitak sluha, tinitus, bol u uhu
<b>Srčani poremećaji</b>	
često:	palpitacije, tahikardija
manje često:	infarkt miokarda
rijetko:	kardiomiopatija, aritmija*
vrlo rijetko:	srčana ishemija*
nepoznato:	perikardijalni izljev*, perikarditis*
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
često:	hipotenzija, hipertenzija, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
rijetko:	vaskulitis
vrlo rijetko:	periferna ishemija*
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
vrlo često:	dispneja, kašalj
često:	epistaksa, respiratorni poremećaj, kongestija dišnog sustava, kongestija sinusa, kongestija nosa, rinoreja, povećana sekrecija u gornjim dišnim putevima, faringolaringealna bol, neproduktivan kašalj
vrlo rijetko:	plućni infiltrati*, pneumonitis*, intersticijski pneumonitis*
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	

<b>Tablica 5</b> Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet ribavirina s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
vrlo često:	proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
često:	ulcerozni stomatitis, stomatitis, ulceracije u usnoj šupljini, kolitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, dispepsija, gastroezofagealni refluks*, glositis, heilitis, distenzija abdomena, krvarenje iz desni, gingivitis, mekana stolica, poremećaj zuba, konstipacija, flatulencija
manje često:	pankreatitis, bol u ustima
rijetko:	ishemijski kolitis
vrlo rijetko:	ulcerozni kolitis*
nepoznato:	poremećaji parodonta, dentalni poremećaji, pigmentacija jezika
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
često:	hepatomegalija, žutica, hiperbilirubinemija*
vrlo rijetko:	hepatotoksičnost (uključujući smrtne ishode)*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
vrlo često:	alopecija, pruritus, suha koža, osip
često:	psorijaza, pogoršanje psorijaze, ekcem, reakcija fotosenzitivnosti, makulopapularni osip, eritematozni osip, noćno znojenje, hiperhidroza, dermatitis, akne, furunkul, eritem, urtikarija, poremećaj kože, modrice, pojačano znojenje, abnormalna tekstura kose, poremećaj noktiju*
rijetko:	kožna sarkoidoza
vrlo rijetko:	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, multififormni eritem*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
često:	artritis, bol u leđima, mišićni spazmi, bol u ekstremitetima
manje često:	bol u kostima, mišićna slabost
rijetko:	rabdomioliza*, miozitis*
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
često:	učestalo mokrenje, poliurija, abnormalnosti mokraće
rijetko:	zatajenje bubrega*, insuficijencija bubrega*
vrlo rijetko:	nefrotski sindrom*
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
često:	<u>Žene</u> : amenoreja, menaragija, menstrualni poremećaj, dismenoreja, bol u dojčkama, poremećaj jajnika, vaginalni poremećaj. <u>Muškarci</u> : impotencija, prostatitis, erektilna disfunkcija. Seksualna disfunkcija (nije specificirano)*
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
vrlo često:	umor, tresavica, pireksija, bolest nalik gripi, astenija, razdražljivost
često:	bol u prsištu, nelagoda u prsištu, periferni edemi, malaksalost, osjećaj drugačiji od uobičajenog, žeđ
manje često:	edem lica
<b>Pretrage</b>	
vrlo često:	smanjenje tjelesne težine
često:	šum na srcu

\* Kako se ribavirin uvijek propisuje u kombinaciji s alfa interferonom te nije moguće točno kvantificirati ili odrediti učestalost navedenih nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet, gore prijavljena kategorija učestalosti predstavlja učestalost iz kliničkih ispitivanja u kojima se ribavirin primjenjivao u kombinaciji s interferonom alfa-2b (pegiliranim ili nepegiliranim).

### Opis odabranih nuspojava

Smanjenje koncentracije hemoglobina za >4 g/dl opaženo je u 30% bolesnika liječenih ribavirinom i peginterferonom alfa-2b i 37% bolesnika liječenih lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. i interferonom alfa-2b. Koncentracije hemoglobina pale su na vrijednosti ispod 10 g/dl u najviše 14% odraslih bolesnika i 7% djece i adolescenata liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b.

U većini slučajeva su anemija, neutropenija i trombocitopenija bile blagog stupnja (SZO stupanj 1 ili 2). Bilo je slučajeva teže neutropenije u bolesnika liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (SZO stupanj 3: 39 od 186 [21%] bolesnika; i SZO stupanj 4: 13 od 186 bolesnika [7%]); leukopenija SZO stupnja 3 također je prijavljena u 7% bolesnika u ovoj terapijskoj skupini.

U nekih bolesnika liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b u kliničkim ispitivanjima primijećeno je povišenje vrijednosti mokraćne kiseline i indirektnog bilirubina povezano s hemolizom, no te su se vrijednosti vratile na početne najkasnije 4 tjedna po završetku liječenja. Među bolesnicima s povišenim vrijednostima mokraćne kiseline vrlo je mali broj onih liječenih kombiniranom terapijom razvio kliničku sliku gihta, a niti u jednog od tih bolesnika nije bilo potrebno modificirati liječenje ili isključiti bolesnika iz ispitivanja.

### *Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om*

U bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, ostale nuspojave (koje nisu bile prijavljene u bolesnika s monoinfekcijom) prijavljene u ispitivanjima s učestalošću od >5% uključivale su: oralnu kandidijazu (14%), stečenu lipodistrofiju (13%), smanjen broj CD4 limfocita (8%), smanjen tek (8%), povišene vrijednosti gama-glutamiltransferaze (9%), bol u leđima (5%), povišene vrijednosti amilaze u krvi (6%), povišene vrijednosti mliječne kiseline u krvi (5%), citolitički hepatitis (6%), povišene vrijednosti lipaze (6%) i bol u udovima (6%).

### *Mitohondrijska toksičnost*

Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza prijavljene su u HIV-pozitivnih bolesnika koji su primali NRTI i dodatnu terapiju ribavirinom zbog istodobne infekcije HCV-om (vidjeti dio 4.4).

### *Laboratorijske vrijednosti u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om*

Premda su se hematološki toksični učinci poput neutropenije, trombocitopenije i anemije javljali češće u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om, većina ih se mogla zbrinuti prilagodbom doze, a rijetko je trebalo ranije obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.4). Hematološki poremećaji prijavljeni su češće u bolesnika koji su primali ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b nego u bolesnika koji su primali ribavirin u kombinaciji s interferonom alfa-2b. U Ispitivanju 1 (vidjeti dio 5.1) je smanjenje apsolutnog broja neutrofila ispod vrijednosti od 500 stanica/mm<sup>3</sup> primijećeno u 4% (8/194) bolesnika, a smanjenje broja trombocita ispod 50 000/mm<sup>3</sup> također u 4% (8/194) bolesnika koji su primali ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. Anemija (hemoglobin <9,4 g/dl) je prijavljena u 12% (23/194) bolesnika liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

### *Smanjenje broja CD4 limfocita*

Liječenje ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b bilo je povezano sa smanjenjem apsolutnog broja CD4+ stanica unutar prva 4 tjedna, no bez smanjenja postotka CD4+ stanica. Smanjenje broja CD4+ stanica bilo je reverzibilno nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja. Primjena ribavirina u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b nije imala vidljivih negativnih učinaka na kontrolu viremije HIV-a tijekom liječenja ili naknadnog praćenja bolesnika. Ograničeni su podaci o sigurnosti (N=25) za bolesnike s istodobnom infekcijom u kojih je broj CD4+ stanica <200/μl (vidjeti dio 4.4).

Molimo pročitajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s lijekovima za liječenje HCV-a kako biste saznali koji su toksični učinci specifični za svaki pojedini lijek, kako ih zbrinuti te kolika je mogućnost njihovog preklapanja s toksičnim učincima ribavirina i drugih lijekova.

### Pedijatrijska populacija:

#### *U kombinaciji s peginterferonom alfa-2b*

U kliničkom ispitivanju sa 107 djece i adolescenata (3 do 17 godina) liječenih kombiniranom terapijom peginterferona alfa-2b i ribavirina bilo je potrebno prilagoditi dozu u 25% bolesnika, najčešće zbog anemije, neutropenije i gubitka tjelesne težine. Profil nuspojava u djece i adolescenata općenito je bio sličan onom zabilježenom u odraslih bolesnika, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu. Tijekom kombinirane terapije pegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom u razdoblju do 48 tjedana zabilježen je zastoj u rastu, koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom visinom (vidjeti dio 4.4). Gubitak težine i zastoj u rastu su tijekom liječenja bili vrlo česti (na kraju liječenja zabilježena je srednja vrijednost smanjenja od 15 percentila na krivulji težine i 8 percentila na krivulji rasta u odnosu na početne vrijednosti), a brzina rasta je bila usporena (70% bolesnika <3. percentile).

Na kraju 24-tjednog praćenja nakon završetka liječenja srednje vrijednosti su još uvijek bile smanjene u odnosu na početak ispitivanja za prosječno 3 percentila na krivulji težine te za prosječno 7 percentila na krivulji rasta, dok je 20% djece i dalje imalo usporen rast (brzina rasta <3. percentile). Devedeset i četiri od 107 djece uključeno je u 5-godišnje dugotrajno ispitivanje praćenja. Učinci na rast bili su manji u djece liječene 24 tjedna nego u one liječene 48 tjedana. Od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja, percentil visine za dob smanjio se za 1,3 percentila u djece liječene 24 tjedna odnosno za 9,0 percentila u djece liječene 48 tjedana. U 24% djece (11/46) liječene 24 tjedna i 40% djece (19/48) liječene 48 tjedana zabilježen je pad za >15 percentila na percentilnoj krivulji visine za dob od razdoblja prije početka liječenja do kraja 5-godišnjeg dugotrajnog praćenja u usporedbi s percentilima prije početka liječenja. Na kraju 5-godišnjeg dugotrajnog praćenja, u 11% djece (5/46) liječene 24 tjedna te 13% djece (6/48) liječene 48 tjedana primijećen je pad za >30 percentila na percentilnoj krivulji visine za dob u odnosu na vrijednost prije početka liječenja. Kada je u pitanju tjelesna težina, od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja percentili na percentilnoj krivulji težine za dob smanjili su se za 1,3 percentila u djece liječene 24 tjedna te za 5,5 percentila u djece liječene 48 tjedana. Kada je u pitanju indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja percentili na percentilnoj krivulji indeksa tjelesne mase za dob smanjili su se za 1,8 percentila u djece liječene 24 tjedna te za 7,5 percentila u djece liječene 48 tjedana. Prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta nakon godinu dana dugoročnog praćenja bilo je najizraženije u djece prepubertetske dobi. Smanjenje Z-vrijednosti za visinu, tjelesnu težinu i BMI primijećeno tijekom razdoblja liječenja u usporedbi s normativnom populacijom nije se potpuno oporavilo do kraja razdoblja dugotrajnog praćenja u djece liječene 48 tjedana (vidjeti dio 4.4).

U fazi liječenja u sklopu ovoga ispitivanja nuspojave koje su se najčešće pojavljivale u svih ispitanika bile su pireksija (80%), glavobolja (62%), neutropenija (33%), umor (30%), anoreksija (29%) i eritem na mjestu injekcije (29%). Samo je jedan ispitanik prekinuo liječenje zbog nuspojave (trombocitopenija). Većina nuspojava prijavljenih u ispitivanju bile su blagog do umjerenog intenziteta. Teške nuspojave prijavljene su u 7% svih ispitanika (8/107) i uključivale su bol na mjestu injekcije (1%), bol u udovima (1%), glavobolju (1%), neutropeniju (1%) i pireksiju (4%). Važne nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja u ovoj populaciji bolesnika bile su nervoza (8%), agresivnost (3%), ljutnja (2%), depresija/depresivno raspoloženje (4%) i hipotireoza (3%), a pet je ispitanika uzimalo levotiroksin za liječenje hipotireoze/povišenih razina TSH-a.

#### *U kombinaciji s interferonom alfa-2b*

U kliničkim ispitivanjima sa 118 djece i adolescenata dobi od 3 do 16 godina koji su liječeni kombiniranom terapijom interferona alfa-2b i ribavirina, 6% bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojave. Profil nuspojava zabilježenih u malobrojnoj ispitivanoj populaciji djece i adolescenata općenito je bio sličan onome u odraslih, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu, jer su tijekom liječenja zabilježena smanjenja percentila tjelesne visine (srednja vrijednost smanjenja za 9 percentila) i percentila tjelesne težine (srednja vrijednost smanjenja za 13 percentila). Tijekom petogodišnjeg praćenja nakon završetka liječenja djeca su imala srednju vrijednost visine na 44. percentili, što je bilo niže od medijana vrijednosti normativne populacije i

manje od prosjeka njihove visine na početku praćenja (48. percentila). Na kraju dugotrajnog praćenja (do 5 godina) je 20 od 97 djece (21%) imalo smanjenje na krivulji rasta za >15 percentila, a 10 od tih 20 smanjenje za >30 percentila u odnosu na početak liječenja. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te se pokazalo da njih 12 i dalje ima deficite rasta za >15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja. Za vrijeme kombinirane terapije interferonom alfa-2b i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana primijećen je zastoj u rastu, koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Treba naglasiti da je srednja vrijednost smanjenja na percentilnoj krivulji rasta od početka ispitivanja do kraja dugotrajnog praćenja bila najizraženija u djece pretpubertetske dobi (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, suicidalne misli ili pokušaji samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju) (vidjeti dio 4.4). Osim toga, promjene na mjestu injekcije, pireksija, anoreksija, povraćanje i emocionalna labilnost javljali su se češće u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prilagodba doze bila je potrebna u 30% bolesnika, najčešće zbog anemije i neutropenije.

#### Tablični prikaz nuspojava u pedijatrijskoj populaciji

Prijavljene nuspojave navedene u **Tablici 6** temelje se na iskustvu iz dva multicentrična klinička ispitivanja u djece i adolescenata koji su uzimali ribavirin s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) i manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Tablica 6</b> Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih ribavirinom u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo često:	virusna infekcija, faringitis
često:	gljivična infekcija, bakterijska infekcija, plućna infekcija, nazofaringitis, streptokokni faringitis, upala srednjeg uha, sinusitis, apsces zuba, gripa, oralni herpes, herpes simplex, infekcija mokraćnih puteva, vaginitis, gastroenteritis
manje često:	pneumonija, askarijaza, enterobijaza, herpes zoster, celulitis
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	
često:	nespecificirane novotvorine
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
vrlo često:	anemija, neutropenija
često:	trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Endokrini poremećaji</b>	
vrlo često:	hipotireoza
često:	hipertireoza, virilizam
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
vrlo često:	anoreksija, pojačan tek, smanjen tek
često:	hipertrigliceridemija, hiperuricemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
vrlo često:	depresija, nesаница, emocionalna labilnost
često:	suicidalne misli, agresija, konfuzija, poremećaj afekta, poremećaj ponašanja, agitiranost, somnambulizam, anksioznost, promjena raspoloženja, nemir, nervoza, poremećaj spavanja, neuobičajeni snovi, apatija
manje često:	neuobičajeno ponašanje, depresivno raspoloženje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more

<b>Tablica 6</b> Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih ribavirinom u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
vrlo često:	glavobolja, omaglica
često:	hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, narušena koncentracija, somnolencija, poremećaj pažnje, loša kvaliteta spavanja
manje često:	neuralgija, letargija, psihomotorička hiperaktivnost
<b>Poremećaji oka</b>	
često:	konjunktivitis, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde
manje često:	konjunktivalno krvarenje, pruritus oka, keratitis, zamagljen vid, fotofobija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
često:	vrtoglavica
<b>Srčani poremećaji</b>	
često:	tahikardija, palpitacije
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
često:	bljedilo, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
manje često:	hipotenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>	
često:	dispneja, tahipneja, epistaksa, kašalj, kongestija nosa, iritacija nosa, rinoreja, kihanje, faringolaringealna bol
manje često:	piskanje, nelagoda u nosu
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
vrlo često:	bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, proljev, mučnina
često:	ulceracije u usnoj šupljini, ulcerozni stomatitis, stomatitis, aftozni stomatitis, dispepsija, heilitis, glositis, gastroezofagealni refluks, rektalni poremećaj, gastrointestinalni poremećaj, konstipacija, mekana stolica, zubobolja, poremećaj zuba, nelagoda u abdomenu, bol u ustima
manje često:	gingivitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
često:	abnormalna funkcija jetre
manje često:	hepatomegalija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
vrlo često:	alopecija, osip
često:	pruritus, reakcija fotoosjetljivosti, makulopapularni osip, ekcem, hiperhidroza, akne, poremećaj kože, poremećaj noktiju, poremećaj pigmentacije kože, suha koža, eritem, modrice
manje često:	poremećaj pigmentacije, atopički dermatitis, ljuštenje kože
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
često:	bol u ekstremitetima, bol u leđima, mišićne kontrakture
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
često:	enureza, poremećaj mokrenja, urinarna inkontinencija, proteinurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
često:	<u>Žene</u> : amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, vaginalni poremećaj. <u>Muškarci</u> : bol u testisima
manje često:	<u>Žene</u> : dismenoreja

<b>Tablica 6</b> Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih ribavirinom u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
vrlo često:	umor, tresavica, pireksija, bolest nalik gripi, astenija, malaksalost, razdražljivost
često:	bol u prsištu, edem, bol, osjećaj hladnoće
manje često:	nelagoda u prsištu, bol u području lica
<b>Pretrage</b>	
vrlo često:	usporen rast (smanjenje tjelesne visine i/ili težine za dob)
često:	povišene vrijednosti TSH-a u krvi, povišene vrijednosti tireoglobulina
manje često:	pozitivna antitireoidna protutijela
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
često:	laceracija kože
manje često:	kontuzija

Promjene u laboratorijskim vrijednostima u kliničkom ispitivanju ribavirina/peginterferona alfa-2b bile su većinom blage ili umjerene. Smanjenje vrijednosti hemoglobina, broja bijelih krvnih stanica, trombocita i neutrofila te povišenje vrijednosti bilirubina mogu zahtijevati smanjenje doze ili trajan prekid liječenja (vidjeti dio 4.2). Iako su u nekih bolesnika liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b tijekom kliničkih ispitivanja opažene promjene laboratorijskih vrijednosti, te su se vrijednosti vratile na početnu razinu unutar nekoliko tjedana od prestanka liječenja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V\*.

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima ribavirina u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b, najveće prijavljeno predoziranje iznosilo je ukupno 10 g ribavirina (50 filmom obloženih tableta od 200 mg) i 39 MIU interferona alfa-2b (13 supkutanih injekcija po 3 MIU) koje je bolesnik uzeo u jednom danu u pokušaju samoubojstva. Bolesnik je bio pod liječničkim nadzorom dva dana u jedinici intenzivne skrbi. Za to vrijeme nisu bile zabilježene nuspojave zbog predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija, antivirusici za liječenje HCV infekcija, ATK oznaka J05AP01.

#### Mehanizam djelovanja

Ribavirin je sintetski analog nukleozida koji je pokazao aktivnost *in vitro* protiv nekih RNK i DNK virusa. Nije poznat mehanizam putem kojega ribavirin u kombinaciji s drugim lijekovima djeluje na HCV. Peroralni oblici ribavirina ispitivani su u nekoliko kliničkih ispitivanja kao monoterapija za kronični hepatitis C. Rezultati tih ispitivanja pokazali su da monoterapija ribavirinom nije imala učinka na uklanjanje virusa hepatitisa (HCV-RNK) niti na poboljšanje histološkog stanja jetre nakon 6 do 12 mjeseci liječenja i 6 mjeseci naknadnog praćenja.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Ribavirin u kombinaciji s antivirotikom koji djeluje direktno:

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za odgovarajući antivirotik koji djeluje direktno za cjelovit opis kliničkih podataka kod takve kombinacije.

U trenutno odobrenom Sažetku opisa svojstava lijeka detaljno je opisana samo primjena ribavirina s (peg)interferonom alfa-2b tijekom njegova razvoja.

Dvojna terapija s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b:

Primjena ribavirina u kombinaciji s interferonom alfa-2b ocjenjivala se u nekoliko kliničkih ispitivanja. Bolesnici pogodni za ova ispitivanja imali su kronični hepatitis C potvrđen pozitivnim nalazom HCV-RNK pomoću testa lančane reakcije polimerazom (PCR) (>30 IU/ml), nalazom biopsije jetre koji je odgovarao patohistološkoj dijagnozi kroničnog hepatitisa bez nekog drugog mogućeg uzroka kroničnog hepatitisa i odstupanjem od normalnih vrijednosti ALT-a u serumu.

### *Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni*

U tri se ispitivanja proučavala primjena interferona u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i to u dva ispitivanja primjena ribavirina u kombinaciji s interferonom alfa-2b (C95-132 i I95-143), a u jednom primjena ribavirina u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (C/I98-580). U svim slučajevima liječenje se provodilo tijekom godine dana, uz 6 mjeseci naknadnog praćenja. Trajan odgovor na liječenje na kraju razdoblja praćenja značajno se povećao dodavanjem ribavirina interferonu alfa-2b (41% u odnosu na 16%,  $p < 0,001$ ).

U kliničkim ispitivanjima C95-132 i I95-143 se ribavirin u kombinaciji s interferonom alfa-2b pokazao značajno djelotvornijim od monoterapije interferonom alfa-2b (udvostručen trajan odgovor na liječenje). Kombinirano je liječenje također smanjilo stopu relapsa za sve genotipove virusa HCV, osobito genotip 1, u kojem je stopa relapsa smanjena za 30% u usporedbi s monoterapijom interferonom alfa-2b.

U kliničkom ispitivanju C/I98-580 je 1530 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni liječeno godinu dana jednom od sljedećih kombinacija:

- Ribavirin (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/tjedan) (n=511),
- Ribavirin (1000/1200 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/tjedan tijekom mjesec dana, a zatim 0,5 mikrograma/kg/tjedan tijekom sljedećih 11 mjeseci) (n=514),
- Ribavirin (1000/1200 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 MIU triput na tjedan) (n=505).

U ovom je ispitivanju kombinacija ribavirina i peginterferona alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/tjedan) bila značajno djelotvornija od kombinacije ribavirina i interferona alfa-2b, osobito u bolesnika inficiranih genotipom 1. Trajan odgovor na liječenje procijenjen je na temelju stope odgovora 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.

HCV genotip i početno virusno opterećenje poznati su prognostički čimbenici koji utječu na stope odgovora na liječenje. Međutim, pokazalo se da je stopa odgovora u ovom ispitivanju ovisio i o dozi ribavirina primijenjenog u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b. U bolesnika koji su primali >10,6 mg/kg ribavirina (doza od 800 mg u bolesnika tjelesne težine 75 kg) je, bez obzira na genotip ili virusno opterećenje, stope odgovora bile značajno veće nego u onih koji su primali ≤10,6 mg/kg ribavirina (**Tablica 7**), dok je stopa odgovora u bolesnika koji su primali >13,2 mg/kg ribavirina bio još i veći.

<b>Tablica 7</b> Stopa trajnog odgovora kod liječenja kombinacijom ribavirin + peginterferon alfa-2b (prema dozi ribavirina [mg/kg], genotipu i virusnom opterećenju)				
HCV genotip	Doza ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Svi genotipovi	svi	54%	47%	47%
	≤10,6	50%	41%	27%
	>10,6	61%	48%	47%

<b>Genotip 1</b>	<b>svi</b>	<b>42%</b>	<b>34%</b>	<b>33%</b>
	≤10,6	38%	25%	20%
	>10,6	48%	34%	34%
Genotip 1 ≤ 600 000 IU/ml	svi	73%	51%	45%
	≤10,6	74%	25%	33%
	>10,6	71%	52%	45%
Genotip 1 >600 000 IU/ml	svi	30%	27%	29%
	≤10,6	27%	25%	17%
	>10,6	37%	27%	29%
<b>Genotip 2/3</b>	<b>svi</b>	<b>82%</b>	<b>80%</b>	<b>79%</b>
	≤10,6	79%	73%	50%
	>10,6	88%	80%	80%

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

P 0,5/R ribavirin (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 do 0,5 mikrograma/kg)

I/R ribavirin (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 milijuna IU)

U odvojenom su ispitivanju 224 bolesnika inficirana virusom genotipa 2 ili 3 tijekom 6 mjeseci primala peginterferon alfa-2b supkutano u dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan, u kombinaciji s ribavirinom u peroralnoj dozi od 800 mg – 1400 mg (na temelju tjelesne težine; samo su tri bolesnika koja su težila >105 kg primila dozu od 1400 mg) (**Tablica 8**). 24% bolesnika imalo je premoštavajuću fibrozu ili cirozu jetre (Knodel 3/4).

<b>Tablica 8</b> Virološki odgovor na kraju liječenja, trajan virološki odgovor i relaps prema HCV genotipu i virusnom opterećenju*			
	Ribavirin 800-1400 mg/dan plus peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg jedanput na tjedan		
	Odgovor na kraju liječenja	Trajan virološki odgovor	Relaps
<b>Svi ispitanici</b>	<b>94% (211/224)</b>	<b>81% (182/224)</b>	<b>12% (27/224)</b>
<b>HCV 2</b> ≤ 600 000 IU/ml	<b>100% (42/42)</b>	<b>93% (39/42)</b>	<b>7% (3/42)</b>
	<b>100% (20/20)</b>	<b>95% (19/20)</b>	<b>5% (1/20)</b>
> 600 000 IU/ml	<b>100% (22/22)</b>	<b>91% (20/22)</b>	<b>9% (2/22)</b>
<b>HCV 3</b> ≤ 600 000 IU/ml	<b>93% (169/182)</b>	<b>79% (143/182)</b>	<b>14% (24/166)</b>
	<b>93% (92/99)</b>	<b>86% (85/99)</b>	<b>8% (7/91)</b>
> 600 000 IU/ml	<b>93% (77/83)</b>	<b>70% (58/83)</b>	<b>23% (17/75)</b>

\* Za sve ispitanike s nemjerljivom razinom HCV-RNK u 12. tjednu praćenja i nedostatkom podataka u 24. tjednu praćenja smatralo se da imaju trajan odgovor. Za sve ispitanike s nedostatkom podataka tijekom i nakon 12. tjedna praćenja smatralo se da nemaju odgovor u 24. tjednu praćenja.

Šestomjesečno liječenje u ovom ispitivanju podnosilo se bolje nego jednogodišnje liječenje u pivotalnom ispitivanju kombinirane terapije; prekid liječenja zabilježen je u 5% u odnosu na 14% bolesnika, a prilagodba doze u 18% u odnosu na 49% bolesnika.

U jednom ispitivanju bez primjene usporednog lijeka je 235 bolesnika s genotipom 1 i malim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) primalo peginterferon alfa-2b u supkutanoj dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan, u kombinaciji s ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini. Ukupna stopa trajnog terapijskog odgovora nakon 24 tjedna liječenja iznosio je 50%. Od ukupnog broja bolesnika njih 41% (97/235) je imalo nemjerljivu razinu HCV-RNK u plazmi u 4. i 24. tjednu liječenja. U toj je podskupini stopa trajnog terapijskog odgovora iznosila 92% (89/97). Visoka stopa trajnog odgovora u ovoj podskupini bolesnika utvrđena je preliminarnom analizom (n=49) te je prospektivno potvrđena (n=48).

Ograničeni prethodni podaci ukazuju na to da bi liječenje u trajanju od 48 tjedana moglo biti povezano s većom stopom trajnog odgovora (11/11) i manjim rizikom od relapsa (0/11 u usporedbi sa 7/96 nakon 24 tjedna liječenja).

U velikom randomiziranom ispitivanju uspoređivala se sigurnost i djelotvornost 48-tjedne primjene dvaju režima liječenja kombinacijom peginterferona alfa-2b s ribavirinom [peginterferon alfa-2b u supkutanoj dozi od 1,5 µg/kg ili 1 µg/kg jedanput na tjedan, u oba slučaja u kombinaciji s peroralnom dozom ribavirina od 800 do 1400 mg na dan (u dvije odijeljene doze)] i liječenja peginterferonom alfa-2a primijenjenim supkutano u dozi od 180 µg jedanput na tjedan s ribavirinom u peroralnoj dozi od 1000 do 1200 mg na dan (u dvije odijeljene doze) u 3070 bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 koji prethodno nisu bili liječeni. Odgovor na liječenje se mjerio trajnim virološkim odgovorom (engl. Sustained Virological Response, SVR), koji je definiran kao nemjerljiva koncentracija HCV-RNK 24 tjedna nakon prestanka liječenja (vidjeti **Tablicu 9**).

**Tablica 9** Virološki odgovor u 12. tjednu liječenja, odgovor na kraju liječenja, stopa relapsa\* i trajan virološki odgovor (SVR)

Liječena skupina	% (broj) bolesnika		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Nemjerljiva razina HCV-RNK u 12. tjednu liječenja	40 (407/1,019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Odgovor na kraju liječenja*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Relaps*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR u bolesnika s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\*određivanje razine HCV-RNK metodom PCR, s donjom granicom kvantifikacije od 27 IU/ml

Izostanak ranog virološkog odgovora u 12. tjednu liječenja (mjerljiva razina HCV-RNK sa smanjenjem za < log<sub>10</sub> od početne vrijednosti) bio je kriterij za obustavu liječenja.

U sve su tri liječene skupine stope trajnog virološkog odgovora bile slične. U bolesnika afroameričkog podrijetla (što je poznat slabi prognostički faktor za eradikaciju HCV-a) je liječenjem kombinacijom peginterferona alfa-2b (1,5 µg/kg) i ribavirinom postignuta veća stopa trajnog virološkog odgovora u usporedbi s primjenom doze peginterferona alfa-2b od 1 µg/kg. Kod primjene peginterferona alfa-2b u dozi od 1,5 µg/kg uz rabavirin, stopa trajnog virološkog odgovora bila je manja u bolesnika s cirozom, bolesnika s normalnim koncentracijama ALT-a, bolesnika s početnim virusnim opterećenjem > 600 000 IU/ml i u bolesnika starijih od 40 godina. U bolesnika bijele rase stopa trajnog virološkog odgovora bila je veća nego u afroameričkih bolesnika. Među bolesnicima u kojih je na kraju liječenja HCV-RNK bio nemjerljiv, stopa relapsa bila je 24%.

*Predvidljivost trajnog virološkog odgovora u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni*

Virološki odgovor do 12. tjedna definira se kao smanjenje količine virusa za najmanje 2 log ili kao nemjerljiva razina HCV-RNK. Virološki odgovor do 4. tjedna definira se kao smanjenje količine virusa za najmanje 1 log ili kao nemjerljiva razina HCV-RNK. Pokazalo se da ove vremenske točke (4. i 12. tjedan liječenja) imaju prediktivnu vrijednost za trajan virološki odgovor (**Tablica 10**).

<b>Tablica 10</b> Prediktivna vrijednost virološkog odgovora za vrijeme liječenja kombiniranom terapijom peginterferonom alfa-2b u dozi od 1,5 µg/kg i ribavirina u dozi od 800-1400 mg						
	<b>Negativno</b>			<b>Positivno</b>		
	Bez odgovora u navedenom tjednu liječenja	Bez trajnog odgovora	Prediktivna vrijednost	Odgovor u navedenom tjednu liječenja	Trajan odgovor	Prediktivna vrijednost
<b>Genotip 1*</b>						
<b>Do 4. tjedna*** (n= 950)</b>						
HCV-RNK negativna	834	539	<b>65%</b> (539/834)	116	107	<b>92%</b> (107/116)
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 1 log	220	210	<b>95%</b> (210/220)	730	392	<b>54%</b> (392/730)
<b>Do 12. tjedna*** (n= 915)</b>						
HCV-RNK negativna	508	433	<b>85%</b> (433/508)	407	328	<b>81%</b> (328/407)
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 2 log	206	205	<b>N/A†</b>	709	402	<b>57%</b> (402/709)
<b>Genotip 2, 3**</b>						
<b>Do 12. tjedna (n=215)</b>						
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 2 log	2	1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)

\* Genotip 1 liječi se 48 tjedana

\*\* Genotip 2, 3 liječe se 24 tjedna

\*\*\* Prikazani se rezultati odnose na pojedinu točku u vremenu. Moguće je da neki bolesnik nedostaje ili da ima različite rezultate u 4. ili 12. tjednu.

† U protokolu su korišteni sljedeći kriteriji: ako je 12. tjednu HCV-RNK pozitivna i smanjena za < 2 log<sub>10</sub> od početne vrijednosti, bolesniku se liječenje prekida. Ako je u 12. tjednu HCV-RNK pozitivna i smanjena za ≥ 2 log<sub>10</sub> od početne vrijednosti, HCV-RNK se ponovno određuje u 24. tjednu i ako je pozitivna, bolesniku se prekida liječenje.

#### *Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om*

Provedena su dva ispitivanja u bolesnika s istodobnom infekcijom virusima HIV i HCV. Odgovor na liječenje u oba ispitivanja prikazan je u **Tablici 11**. Ispitivanje 1 (RIBAVIC; P01017) bilo je randomizirano, multicentrično kliničko ispitivanje u koje je uključeno 412 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su randomizirani da primaju ili ribavirin (800 mg/dan) s peginterferonom alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) ili ribavirin (800 mg/dan) s interferonom alfa-2b (3 MIU triput na tjedan) tijekom 48 tjedana uz razdoblje naknadnog praćenja koje je trajalo 6 mjeseci. Ispitivanje 2 (P02080) bilo je randomizirano ispitivanje provedeno u jednom centru, u koje je uključeno 95 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali ili ribavirin (800-1200 mg na dan ovisno o tjelesnoj težini) s peginterferonom alfa-2b (100 ili 150 µg na tjedan ovisno o tjelesnoj težini) ili ribavirin (800-1200 mg na dan ovisno o tjelesnoj težini) s interferonom alfa-2b (3 MIU triput na tjedan). Liječenje je trajalo 48 tjedana, a razdoblje

naknadnog praćenja 6 mjeseci, osim u bolesnika inficiranih genotipovima 2 ili 3 i virusnim opterećenjem <800 000 IU/ml (Amplicor) koji su liječeni 24 tjedna i naknadno praćeni 6 mjeseci.

<b>Tablica 11</b> Trajan virološki odgovor prema genotipu nakon liječenja ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om						
	<b>Ispitivanje 1<sup>1</sup></b>			<b>Ispitivanje 2<sup>2</sup></b>		
	Ribavirin (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/tjedan)	Ribavirin (800 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 MIU triput na tjedan)	p - vrijednost <sup>a</sup>	Ribavirin (800-1200 mg/dan) <sup>d</sup> + peginterferon alfa-2b (100 ili 150 <sup>c</sup> µg/tjedan)	Ribavirin (800-1200 mg/dan) <sup>d</sup> + interferon alfa-2b (3 MIU triput na tjedan)	p - vrijednost <sup>b</sup>
Svi	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MIU = milijun internacionalnih jedinica;

a: p vrijednost dobivena Cochran-Mantel Haenszelovim hi-kvadrat testom;

b: p vrijednost dobivena hi-kvadrat testom.

c: ispitanici teški <75 kg primali su 100 µg lijeka peginterferon alfa-2b na tjedan, a ispitanici teški ≥75 kg primali su 150 µg lijeka peginterferon alfa-2b na tjedan.

d: doza ribavirina iznosila je 800 mg za bolesnike teške <60 kg, 1000 mg za bolesnike teške 60-75 kg, te 1200 mg za bolesnike teže od 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.

### *Histološki odgovor*

Biopsije jetre učinjene su prije i nakon liječenja u Ispitivanju 1, a nalazi su bili dostupni za 210 od 412 ispitanika (51%). I Metavir izračun i stupanj po Ishaku smanjili su se u ispitanika liječenih ribavirinom u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. To je smanjenje bilo značajno u bolesnika koji su odgovorili na liječenje (-0,3 za Metavir te -1,2 za Ishak) te stabilno (-0,1 za Metavir te -0,2 za Ishak) u bolesnika bez odgovora. Što se tiče aktivnosti bolesti, do poboljšanja je došlo u približno jedne trećine, dok pogoršanje nije nastupilo niti u jednog bolesnika s trajnim odgovorom. U ovom ispitivanju nije opaženo poboljšanje fibroze. Steatoza se značajno poboljšala u bolesnika inficiranih genotipom 3 HCV-a.

### *Prethodno liječeni bolesnici*

Ponovljeno liječenje peginterferonom alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom nakon neuspjeha prethodne terapije (bolesnici s relapsom i oni bez odgovora):

U nekomparativnom ispitivanju su 2293 bolesnika s umjerenom do teškom fibrozom, u kojih prethodno liječenje interferonom alfa u kombinaciji s ribavirinom nije bilo uspješno, ponovno liječena peginterferonom alfa-2b u supkutanoj dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan u kombinaciji s ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini. Neuspjeh prethodne terapije definirao se kao relaps ili izostanak odgovora (pozitivan nalaz HCV-RNK nakon najmanje 12 tjedana liječenja).

Bolesnici koji su imali negativan nalaz HCV-RNK u 12. tjednu liječenja nastavili su s liječenjem tijekom 48 tjedana te ih se pratilo još 24 tjedna po završetku liječenja. Odgovor u 12. tjednu definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK nakon 12 tjedana liječenja. Trajan virološki odgovor (SVR) definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon završetka liječenja (**Tablica 12**).

<b>Tablica 12</b> Stope odgovora na ponovljeno liječenje nakon neuspjeha prethodnog liječenja					
	Bolesnici s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja i SVR-om nakon ponovljenog liječenja				
	interferon alpha/ribavirin		peginterferon alpha/ribavirin		Ukupna populacija*
	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Ukupna populacija	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 (497/2,293) 19,5; 23,9
Prethodni odgovor					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotip 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotip 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Bez odgovora	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1,385) 11,2; 15,9
Genotip 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1,242) 7,7; 12,1
Genotip 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotip					
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 ocjena fibroze					
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
Početno virusno opterećenje					

Visoko (> 600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
Nisko (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

Bez odgovora: definirano kao pozitivan nalaz HCV-RNK u serumu/plazmi na kraju liječenja u trajanju od najmanje 12 tjedana.

HCV-RNK u plazmi mjerila se na istraživanju utemeljenim postupkom kvantitativne lančane reakcije polimerazom u centralnom laboratoriju.

\*U skupinu s namjerom liječenja uključeno je i 7 bolesnika za koje se nije moglo potvrditi prethodno liječenje u trajanju od najmanje 12 tjedana.

Sveukupno je razina HCV-RNK u plazmi bila nemjerljiva u oko 36% (821/2286) bolesnika u 12. tjednu liječenja, mjereno pomoću testa utemeljenog na istraživanju (granica detekcije 125 IU/ml). U toj je podskupini stopa trajnog virološkog odgovora iznosila 56% (463/823). Trajan virološki odgovor ostvarilo je 59% bolesnika prethodno neuspješno liječenih nepegiliranim interferonom te 50% bolesnika prethodno neuspješno liječenih pegiliranim interferonom koji su imali negativan nalaz u 12. tjednu. Od 480 bolesnika sa smanjenjem virusnog opterećenja za > 2 log, ali još mjerljivim virusom u 12. tjednu, ukupno ih je 188 nastavilo liječenje. U tih je bolesnika stopa trajnog virološkog odgovora bila 12%.

Vjerojatnost da će postići odgovor na ponovljeno liječenje u 12. tjednu bila je manja u bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje pegiliranim interferonom alfa/ribavirinom nego u bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na liječenje nepegiliranim interferonom alfa/ribavirinom (12,4% u odnosu na 28,6%). Međutim, ako je u 12. tjednu odgovor postignut, nije bilo velike razlike u trajnom virološkom odgovoru bez obzira na prijašnje liječenje ili prijašnji odgovor.

#### *Ponovljeno liječenje ribavirinom u kombinaciji s interferonom alfa-2b u bolesnika s relapsom nakon prethodnog liječenja*

U dva se klinička ispitivanja proučavala primjena kombinirane terapije ribavirinom i interferonom alfa-2b u bolesnika s relapsom (C95-144 and I95-145). 345 bolesnika s kroničnim hepatitisom s relapsom bolesti nakon prethodnog liječenja interferonom liječeno je tijekom 6 mjeseci i naknadno praćeno još 6 mjeseci. Kombinirana terapija ribavirinom i interferonom alfa-2b povećala je trajan virološki odgovor 10 puta više nego liječenje samo interferonom alfa-2b (49% u odnosu na 5%,  $p < 0,0001$ ). Ovo je poboljšanje održano bez obzira na standardne pretkazatelje odgovora na interferon alfa-2b kao što su virusno opterećenje, HCV genotip i histološka klasifikacija.

#### Podaci o dugoročnoj djelotvornosti - odrasli

Dva su velika ispitivanja dugotrajnog praćenja nakon liječenja uključila 1071 bolesnika iz prethodnih ispitivanja s nepegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina) i 567 bolesnika iz ispitivanja s pegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina). Svrha ispitivanja bila je procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora (SVR) i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod. Najmanje 5 godina dugotrajnog praćenja nakon liječenja dovršila su ukupno 462 bolesnika liječena interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina) i 327 bolesnika liječenih pegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina). U ovim je ispitivanjima relaps nastupio u 12 od 492 bolesnika s trajnim odgovorom liječenih interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina) i u samo 3 od 366 bolesnika s trajnim odgovorom liječenih pegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina).

Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 97% (uz 95% CI: 95-99%) za bolesnike koji su dobivali nepegilirani interferon alfa-2b (sa ili bez ribavirina) odnosno 99% (uz 95% CI: 98-100%) za bolesnike koji su dobivali pegilirani interferon alfa-2b (sa ili bez ribavirina). Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C interferonom alfa-2b (pegiliranim ili nepegiliranim, sa ili bez ribavirina) rezultira dugotrajnom eliminacijom virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko "ozdravljenje" od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

## Pedijatrijska populacija

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### Ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina s kompenziranom kroničnim hepatitisom C i mjerljivom razinom HCV-RNK uključeni su u multicentrično ispitivanje i liječeni ribavirinom u dozi od 15 mg/kg na dan i pegiliranim interferonom alfa-2b u dozi od 60 µg/m<sup>2</sup> jedanput na tjedan tijekom 24 ili 48 tjedana, ovisno o genotipu HCV-a i početnom virusnom opterećenju. Sve se bolesnike moralo pratiti 24 tjedna nakon završetka liječenja. Ukupno je liječeno 107 bolesnika, među kojima je bilo 52% ženskog spola, 89% bijelaca, 67% s HCV genotipom 1 i 63% mlađih od 12 godina. Populacija uključena u ispitivanje uglavnom se sastojala od djece s blagim do umjerenim hepatitisom C. Zbog nedostatka podataka u djece s ozbiljno progresivnom bolešću i mogućih nuspojava, omjer koristi i rizika kombinacije ribavirina i pegiliranog interferona alfa-2b u ovoj se populaciji mora pažljivo razmotriti (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8). Rezultati ispitivanja sažeti su u **Tablici 13**.

<b>Tablica 13</b> Stope trajnog virološkog odgovora (n <sup>a,b</sup> (%)) u djece i adolescenata koji nisu bili prethodno liječeni, prema genotipu i trajanju liječenja – svi ispitanici n = 107		
	<b>24 tjedna</b>	<b>48 tjedana</b>
Svi genotipovi	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotip 1	-	38/72 (53%)
Genotip 2	14/15 (93%)	-
Genotip 3 <sup>c</sup>	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotip 4	-	4/5 (80%)

a: Odgovor na liječenje definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon liječenja, donja granica detekcije = 125 IU/ml.

b: n = broj ispitanika koji su odgovorili na liječenje/broj ispitanika s određenim genotipom i dodijeljenim trajanjem liječenja.

c: Bolesnici s genotipom 3 i malim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) liječeni su 24 tjedna, a bolesnici s genotipom 3 i velikim virusnim opterećenjem (≥ 600 000 IU/ml) 48 tjedana.

#### Ribavirin Teva Pharma B.V u kombinaciji s interferonom alfa-2b

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 16 godina s kompenziranom kroničnim hepatitisom C i mjerljivom razinom HCV-RNK (procijenio centralni laboratorij korištenjem istraživanja zasnovanog na RT-PCR testu) uključeni su u dva multicentrična ispitivanja u kojima su godinu dana primali ribavirin u dozi od 15 mg/kg na dan i interferon alfa-2b u dozi od 3 MIU/m<sup>2</sup> triput na tjedan tijekom 1 godine, nakon čega su praćeni 6 mjeseci. U ispitivanje je ukupno uključeno 118 bolesnika: 57% muškaraca, 80% bijelaca i 78% s genotipom 1 te 64% ≤12 godina. U ispitivanje su uglavnom uključena djeca s blagim do umjerenim hepatitisom C. U dva multicentrična ispitivanja, stope održivog virološkog odgovora u djece i adolescenata bile su slične u onima u odraslih. Zbog nedostatka podataka u ta dva multicentrična ispitivanja za djecu s teškom progresijom bolesti i zbog mogućeg razvoja nuspojava, potrebno je pažljivo analizirati odnos rizika i koristi kombiniranog liječenja ribavirinom i interferonom alfa-2b (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8).

Rezultati ispitivanja sažeto su prikazani u **Tablici 14**.

<b>Tablica 14</b> Trajan virološki odgovor u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni	
	<b>Ribavirin 15 mg/kg/dan + interferon alfa-2b 3 MIU/m<sup>2</sup> triput na tjedan</b>
Ukupan odgovor <sup>a</sup> (n = 118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n = 92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

\* Broj (%) bolesnika.

<sup>a</sup> Definiran je kao HCV-RNK ispod granice detekcije korištenjem istraživanja koje se zasniva na RT-PCR testu na kraju liječenja i tijekom razdoblja praćenja

### Podaci o dugoročnoj djelotvornosti

#### *Ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b*

U 5-godišnje dugoročno opservacijsko ispitivanje praćenja uključena su 94 pedijatrijska bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja u multicentričnom ispitivanju. Šezdeset i troje njih imalo je trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 24-tjednog ili 48-tjednog liječenja peginterferonom alfa-2b i ribavirinom. Nakon 5 godina ispitivanje je završilo 85% (80/94) svih uključenih bolesnika te 86% (54/63) ispitanika s trajnim odgovorom. Tijekom 5 godina praćenja ni u jednog pedijatrijskog bolesnika s trajnim virološkim odgovorom nije došlo do relapsa.

#### *Ribavirin u kombinaciji s interferonom alfa-2b*

U petogodišnju opservacijsku studiju praćenja uključeno je 97 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja u dva prethodno spomenuta multicentrična ispitivanja. 70% (68/97) svih uključenih ispitanika završilo je ovo ispitivanje, od kojih je 75% (42/56) imalo trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 48-tjednog liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U svih pedijatrijskih ispitanika osim jednog održan je trajan virološki odgovor za vrijeme dugotrajnog praćenja nakon završetka liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 98% [95% CI: 95%, 100%] za pedijatrijske bolesnike liječene interferonom alfa-2b i ribavirinom. Nadalje, 98% bolesnika (51/52) s normalnim razinama ALT-a u 24. tjednu praćenja održalo je normalne razine ALT-a na zadnjoj posjeti.

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C nepegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom rezultira dugoročnom eliminacijom virusa, što omogućuje rezoluciju infekcije jetre i kliničko "ozdravljenje" od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

U križnom ispitivanju jednokratnih doza ribavirina u zdravih odraslih bolesnika, utvrđeno je da su filmom obložene tablete i oralna otopina bioekvivalentne.

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jedne doze ribavirin se brzo apsorbira (prosječan  $T_{max}$  = 1,5 sati), nakon čega slijedi brza raspodjela i produljena faza eliminacije (nakon jedne doze poluvrijeme apsorpcije iznosi 0,05 sati, poluvrijeme distribucije 3,73 sata, a poluvrijeme eliminacije 79 sati). Apsorpcija je opsežna, a oko 10% radioaktivno označene doze izlučuje se fecesom. Međutim, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 45%-65%, što je, čini se, posljedica metabolizma prvog prolaza. Odnos između doze i  $AUC_{0-t}$  je linearan nakon primjene jednokratnih doza od 200 do 1200 mg ribavirina. Volumen distribucije iznosi oko 5000 l. Ribavirin se ne vezuje za proteine u plazmi.

### Distribucija

Prijenos ribavirina u neplazmatske odjeljke najviše se istraživao na crvenim krvnim stanicama te je utvrđeno da se on odvija prvenstveno putem ekvibracijskog nukleozidnog prijenosnika  $e_s$ -tipa. Ovaj tip prijenosnika prisutan je na gotovo svim tipovima stanica i može objasniti velik volumen distribucije ribavirina. Omjer koncentracije ribavirina u krvi u odnosu na plazmu iznosi oko 60:1. Postoji višak ribavirina u punoj krvi jer se nukleotidi ribavirina sekvstriraju u eritrocite.

### Biotransformacija

Ribavirin ima dva metabolička puta: 1) put reverzibilne fosforilacije i 2) put razgradnje koji uključuje deribozilaciju i hidrolizu amida, u kojem nastaje metabolit triazol karboksilna kiselina. I ribavirin i njegovi metaboliti triazol karboksamid i triazol karboksilna kiselina izlučuju se putem bubrega.

Ribavirin iskazuje veliku interindividualnu i intraindividualnu farmakokinetičku varijabilnost nakon primjene jedne peroralne doze (intraindividualna varijabilnost iznosi približno 30% i za AUC i za  $C_{max}$ ), što može biti posljedica opsežnog metaboliziranja prilikom prvog prolaza i prijelaza unutar i izvan krvnog odjeljka.

### Eliminacija

Nakon primjene višekratnih doza ribavirin se znatno nakuplja u plazmi, pri čemu je  $AUC_{12hr}$  nakon višekratnih doza šesterostruko veći nego nakon jedne doze. Nakon peroralne primjene 600 mg dvaput na dan stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 4 tjedna, uz srednju vrijednost koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže od oko 2200 ng/ml. Nakon prekida primjene poluvijek je iznosio oko 298 sati, vjerojatno zbog spore eliminacije iz neplazmatskih odjeljaka.

### *Prijenos u sjemenu tekućinu*

Ispitivan je prijenos ribavirina u sjemenu tekućinu. Koncentracija ribavirina u sjemenoj tekućini je približno dva puta veća u usporedbi s koncentracijom u serumu. Međutim, procijenjena je sistemska izloženost ribavirinu u partnerice nakon spolnog odnosa s liječenim bolesnikom, koja je i dalje iznimno mala u usporedbi s terapijskom koncentracijom ribavirina u plazmi.

### *Utjecaj hrane*

Bioraspoloživost jedne peroralne doze ribavirina bila je povećana kod istodobne primjene punomasnog obroka (i  $AUC_{tr}$  i  $C_{max}$  su se povećali za 70%). Moguće je da je povećana bioraspoloživost u ovom ispitivanju bila posljedica odgođenog tranzita ribavirina ili promijenjenog pH. Kliničko značenje rezultata ovog ispitivanja s primjenom jedne doze nije poznato. U pivotalnom kliničkom ispitivanju djelotvornosti bolesnicima se savjetovalo da uzimaju ribavirin s hranom kako bi se postigle maksimalne koncentracije ribavirina u plazmi.

### *Funkcija bubrega*

Prema objavljenim podacima, farmakokinetika ribavirina nakon jedne doze bila je izmijenjena (povećani  $AUC_{tr}$  i  $C_{max}$ ) u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (klirens kreatinina  $>90$  ml/min). Srednja vrijednost  $AUC_{tr}$  bila je trostruko veća u ispitanika s klirensom kreatinina između 10 i 30 ml/min nego u kontrolnih ispitanika. U ispitanika s klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min,  $AUC_{tr}$  bio je dvostruko veći nego u kontrolnih ispitanika. Čini se da je to posljedica smanjenog prividnog klirensa u tih bolesnika. Koncentracije ribavirina nisu se bitno promijenile hemodijalizom.

### *Funkcija jetre*

Farmakokinetika jedne doze ribavirina u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B ili C) bila je slična onoj u ispitanika s normalnom funkcijom jetre.

### *Stariji bolesnici ( $\geq 65$ godina)*

Nisu provedena posebna ispitivanja farmakokinetike ribavirina za starije bolesnike. Međutim, u ispitivanju populacijske farmakokinetike dob nije bila ključni čimbenik u kinetici ribavirina. Odlučujući čimbenik bila je funkcija bubrega.

*Populacijska farmakokinetička analiza* učinjena je na temelju malog broja prikupljenih uzoraka vrijednosti serumskih koncentracija iz četiri kontrolirana klinička ispitivanja. Dobiveni model klirensa pokazao je da su tjelesna težina, spol, dob i serumski kreatinin bile glavne kovarijable. U muškaraca je klirens bio oko 20% viši nego u žena. Klirens se povećavao s povećanjem tjelesne težine, a bio je smanjen u bolesnika starijih od 40 godina. Čini se da učinci ovih kovarijabli na klirens ribavirina imaju ograničen klinički značaj zbog znatne rezidualne varijabilnosti koju model nije objasnio.

## Pedijatrijska populacija

### *Ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b*

U kliničkom ispitivanju u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C procijenjena su farmakokinetička svojstva ribavirina i peginterferona alfa-2b nakon višestrukih doza. Predviđa se da će u djece i adolescenata koji primaju dozu peginterferona alfa-2b od 60 µg/m<sup>2</sup>/tjedan, prilagođenu prema tjelesnoj površini, logaritamski transformiran procijenjeni omjer izloženosti lijeku u intervalu doziranja biti 58% (90% CI: 141-177%) veći od onog zabilježenog u odraslih koji primaju dozu od 1,5 µg/kg/tjedan. Farmakokinetika ribavirina (normalizirana po dozi) u ovom je ispitivanju bila slična onoj iz prethodnog ispitivanja ribavirina u kombinaciji s interferonom alfa-2b u djece i adolescenata te slična farmakokinetici u odraslih bolesnika.

### *Ribavirin u kombinaciji s interferonom alfa-2b*

Farmakokinetička svojstva ribavirina i interferona alfa-2b nakon primjene višestrukih doza u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C u dobi između 5 i 16 godina prikazana su u **Tablici 15**. Farmakokinetika ribavirina i interferona alfa-2b (normalizirana po dozi) slična je u odraslih i djece ili adolescenata.

<b>Tablica 15</b> Srednje vrijednosti (% CV) farmakokinetičkih parametara za interferon alfa-2b i ribavirin primijenjene u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C		
<b>Parametar</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/dan u 2 podijeljene doze (n=17)	<b>Interferon alfa-2b</b> 3 MIU/m <sup>2</sup> 3 puta na tjedan (n=54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Prividni klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nije određivan

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

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

### *Ribavirin*

Ribavirin je pokazao embriotoksične ili teratogene učinke, ili oboje, u svih životinjskih vrsta u kojih su provedena istraživanja pri dozama koje su znatno niže od onih preporučenih za primjenu u ljudi. Zabilježene su malformacije lubanje, nepca, oka, čeljusti, udova, kostura i gastrointestinalnog trakta. Incidencija i težina teratogenih učinaka povećavale su se s povećanjem doze. Preživljenje fetusa i potomaka bilo je smanjeno.

U ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima, mladunci su primali ribavirin u dozi od 10, 25 i 50 mg/kg od 7. do 63. dana po okotu. Pokazalo se smanjenje ukupnog rasta koje je ovisilo o dozi, a koje se kasnije manifestiralo kao blago smanjenje tjelesne težine, dužine od tjemena do trtice i dužine kostiju. Na kraju razdoblja oporavka tibijalne i femoralne promjene bile su minimalne, premda u pravilu statistički značajne u odnosu na kontrole, pri svim primijenjenim dozama u mužjaka te pri dvije najviše doze u ženki. Nisu primijećeni histopatološki učinci na kost. Nije bilo učinaka ribavirina na neurološki ili reproduktivni razvoj. U mladim su štakora koncentracije u plazmi bile ispod koncentracija kakve se nalaze u ljudskoj plazmi pri terapijskim dozama.

U istraživanjima na životinjama toksični su učinci ribavirina prvenstveno usmjereni na eritrocite. Anemija se razvija ubrzo nakon početka primjene, ali se brzo povlači nakon prekida liječenja. U istraživanjima učinaka ribavirina na testise i spermije u miševa u trajanju od 3 i 6 mjeseci, patološke su se promjene na spermijima dogodile pri dozama od 15 mg/kg i više. Ove doze u životinja dovode do sustavne izloženosti znatno manje od one koja se postiže pri terapijskim dozama u ljudi. Nakon prestanka liječenja dolazi do zapravo potpunog oporavka od testikularne toksičnosti izazvane ribavirinom unutar jednog ili dva ciklusa spermatogeneze (vidjeti dio 4.6).

Ispitivanja genotoksičnosti pokazala su da ribavirin ima određeno genotoksično djelovanje. Ribavirin je bio aktivan u Balb/3T3 *in vitro* transformacijskom testu. Genotoksična aktivnost primijećena je u testu s mišjim limfomom te pri dozama od 20-200 mg/kg u mikronukleusnom testu na miševima. Dominantni letalni test u štakora je bio negativan, što znači da se mutacije, ako su se dogodile u štakora, nisu prenijele preko gameta mužjaka.

Konvencionalna ispitivanja kancerogenosti u glodavaca pri niskoj izloženosti u usporedbi s izloženošću ljudi u terapijskim uvjetima (faktor 0,1 u štakora i 1 u miševa) nisu pokazala tumorogeničnost ribavirina. Osim toga, u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na heterozigotnom mišjem modelu p53(+/-) ribavirin nije prouzročio tumore pri maksimalnoj podnošljivoj dozi od 300 mg/kg (faktor plazmatske izloženosti bio je oko 2,5 puta veći u usporedbi s izloženošću u ljudi). Ova ispitivanja ukazuju na to da kancerogeni potencijal ribavirina u ljudi nije vjerojatan.

#### *Ribavirin uz interferon*

Kada se primjenjivao u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b, ribavirin nije prouzročio učinke koji već nisu bili opaženi prilikom zasebne primjene tih djelatnih tvari. Glavna promjena povezana s liječenjem bila je reverzibilna blaga do umjerena anemija, čija je težina bila veća od one izazvane svakom od tih djelatnih tvari posebno.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezga tablete

kalcijev hidrogenfosfat  
karmelozanatrij, umrežena  
povidon  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) – djelomično hidrolizirani  
makrogol/polietilenglikol 3350  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
željezov oksid, crveni  
željezov oksid, žuti  
željezov oksid, crni

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Ribavirin Teva Pharma B.V. tablete su pakirane u aluminijske blistere od polivinilklorid (PVC)/polietilen(PE)/polivinilacetata (PVAc).

Pakiranja od 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 i 168 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/527/009 - 14 tableta  
EU/1/09/527/010 - 28 tableta  
EU/1/09/527/011 - 42 tableta  
EU/1/09/527/012 - 56 tableta  
EU/1/09/527/013 - 84 tableta  
EU/1/09/527/014 - 112 tableta  
EU/1/09/527/015 - 140 tableta  
EU/1/09/527/016 - 168 tableta

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 01. srpnja 2009.

Datum zadnje obnove odobrenja: 16. siječnja 2014

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Teva Pharma SLU  
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,  
50016 Zaragoza  
Španjolska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**DODATAK III**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

Vanjsko pakiranje

**1. NAZIV LIJEKA**

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obložene tablete  
ribavirin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna tableta sadrži 200 mg ribavirina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
42 filmom obložene tablete  
56 filmom obloženih tableta  
84 filmom obložene tablete  
112 filmom obloženih tableta  
140 filmom obloženih tableta  
168 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/527/001 (14 tableta)  
EU/1/09/527/002 (28 tableta)  
EU/1/09/527/003 (42 tablete)  
EU/1/09/527/004 (56 tableta)  
EU/1/09/527/005 (84 tablete)  
EU/1/09/527/006 (112 tableta)  
EU/1/09/527/007 (140 tableta)  
EU/1/09/527/008 (168 tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obložene tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Unutarnje pakiranje (blister folija)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obložene tablete  
ribavirin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

Vanjsko pakiranje

**1. NAZIV LIJEKA**

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obložene tablete  
ribavirin

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna tableta sadrži 400 mg ribavirina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
42 filmom obložene tablete  
56 filmom obloženih tableta  
84 filmom obložene tablete  
112 filmom obloženih tableta  
140 filmom obloženih tableta  
168 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/527/009 (14 tableta)  
EU/1/09/527/010 (28 tableta)  
EU/1/09/527/011 (42 tablete)  
EU/1/09/527/012 (56 tableta)  
EU/1/09/527/013 (84 tablete)  
EU/1/09/527/014 (112 tableta)  
EU/1/09/527/015 (140 tableta)  
EU/1/09/527/016 (168 tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obložene tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Unutarnje pakiranje (blister folija)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obložene tablete  
ribavirin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obložene tablete ribavirin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Ribavirin Teva Pharma B.V. i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V.
3. Kako uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V.
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ribavirin Teva Pharma B.V.
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Ribavirin Teva Pharma B.V. i za što se koristi**

Ribavirin Teva Pharma B.V. sadrži djelatnu tvar ribavirin. Ovaj lijek zaustavlja umnožavanje virusa hepatitisa C. Ribavirin Teva Pharma B.V. se ne smije uzimati sam.

Ovisno o genotipu virusa hepatitisa C koji imate, Vaš liječnik može odlučiti liječiti Vas kombinacijom ovog lijeka s drugim lijekovima. Mogu postojati i dodatna ograničenja za liječenje, ovisno o tome jeste li prethodno liječeni zbog kroničnog hepatitisa C ili niste. Liječnik će Vam preporučiti optimalnu terapiju.

Kombinacija lijeka Ribavirin Teva Pharma B.V. i drugih lijekova koristi se za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C (HCV).

Ribavirin Teva Pharma B.V. se može koristiti u pedijatrijskih bolesnika (djece u dobi od 3 ili više godina i adolescenata) koji prethodno nisu bili liječeni i nemaju tešku bolest jetre.

Za pedijatrijske bolesnike (djecu i adolescente) težine manje od 47 kg ovaj je lijek dostupan u obliku otopine.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V.**

##### **Nemojte uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V.**

Nemojte uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V. ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili dijete o kojem skrbite.

**Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ribavirin Teva Pharma B.V.:**

- ako ste **alergični** na ribavirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste **trudni** ili **planirate trudnoću** (vidjeti dio "Trudnoća i dojenje").
- ako **dojite**
- ako ste imali ozbiljnih **srčanih** problema u posljednjih 6 mjeseci

- ako imate bilo kakav **poremećaj krvi**, kao što su anemija (smanjen broj krvnih zrnaca), talasemija ili anemija srpastih stanica

Podsjetnik: Molimo pročitajte dio "Nemojte uzimati" u Uputi o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ovim lijekom.

### Upozorenja i mjere opreza

Kombinirana terapija ribavirinom i (peg)interferonom alfa povezuje se s nekoliko ozbiljnih nuspojava. One uključuju:

- psihijatrijske učinke i učinke na središnji živčani sustav (poput depresije, razmišljanja o samoubojstvu, pokušaja samoubojstva i agresivnog ponašanja itd.). Obavezno potražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite da postajete depresivni ili razmišljate o samoubojstvu ili ako primijetite promjene u svom ponašanju. Razmotrite mogućnost da zamolite člana obitelji ili bliskog prijatelja da Vas upozore na znakove depresije ili promjene u ponašanju.
- teške poremećaje oka
- poremećaje zuba i parodonta: u bolesnika koji su primali rabavirin u kombinaciji s (peg)interferonom alfa-2b prijavljeni su poremećaji zuba i desni. Zube morate temeljito prati dvaput dnevno i redovito obavljati stomatološke preglede. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. Ako povratite, obavezno nakon toga temeljito isperite usta.
- nesposobnost postizanja pune visine za odraslu dob se može pojaviti u neke djece i adolescenata
- povišene vrijednosti hormona povezanih s Vašom štitnjačom (TSH) u djece i adolescenata

### Pedijatrijska populacija

Ako skrbite za dijete i Vaš liječnik odluči da se liječenje u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b neće odgoditi do odrasle dobi, važno je da razumijete da ova kombinirana terapija uzrokuje zastoj u rastu, koji u nekih bolesnika može biti trajan.

Osim toga sljedeći događaji su se javljali u bolesnika koji su uzimali Ribavirin Teva Pharma B.V.: Hemoliza: Ribavirin Teva Pharma B.V. može uzrokovati raspad crvenih krvnih stanica uzrokujući anemiju koja može oštetiti funkciju srca ili pogoršati simptome bolesti srca.

Pancitopenija: Ribavirin Teva Pharma B.V. može uzrokovati smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica kada se koristi u kombinaciji s peginterferonom.

**Standardnim pretragama krvi** provjerit će se krvna slika, funkcija bubrega i jetre.

- Krvne pretrage će se obavljati redovito kako bi liječnik znao djeluje li ovo liječenje.
- Ovisno o rezultatima tih pretraga, liječnik može promijeniti/prilagoditi broj tableta koje uzimate Vi ili dijete o kojem skrbite, propisati drugu veličinu pakiranja ovog lijeka i/ili promijeniti duljinu trajanja liječenja.
- Ako imate ili razvijete teške tegobe s bubrežima ili jetrom, ovo liječenje će se prekinuti.

**Odmah** potražite liječničku pomoć ako razvijete simptome teške alergijske reakcije (kao što je otežano disanje, piskanje pri disanju ili koprivnjača) dok uzimate ovaj lijek.

Obavijestite liječnika ako ste Vi ili dijete o kojem skrbite:

- žena u **reproduktivnoj** dobi (vidjeti dio "Trudnoća i dojenje").
- **muškarac**, a Vaša partnerica je u reproduktivnoj dobi (vidjeti dio "Trudnoća i dojenje").
- ranije imali **srčanih** tegoba ili imate srčanu bolest.
- uz infekciju virusom hepatitisa C imate još neku **jetrenu** tegobu.
- imate tegoba s **bubrežima**
- imate **HIV** (virus humane imunodeficijencije) ili ste nekada imali nekih drugih tegoba s imunološkim sustavom

Molimo pročitajte Uputu o lijeku za (peg)interferon alfa za detaljnije informacije o tim sigurnosnim problemima.

Podsjetnik: Molimo pročitajte dio "Upozorenja i mjere opreza" u Uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. prije nego započnete kombinirano liječenje.

### **Primjena u djece i adolescenata**

Ako dijete teži manje od 47 kg ili ako ne može gutati, dostupna je i oralna otopina ribavirina.

### **Drugi lijekovi i Ribavirin Teva Pharma B.V.**

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete o kojem skrbite, uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti:

- azatioprin, lijek koji suprimira Vaš imunološki sustav, čija primjena u kombinaciji s ribavirinom može povećati rizik od razvoja teških poremećaja krvi.
- lijekove protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV-a) [nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (**NRTI**) i/ili kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (**cART**)]:
  - Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji s alfa interferonom i lijekom protiv HIV-a može povećati rizik od laktacidoze, zatajenja jetre i razvoja poremećaja krvne slike (smanjenja broja crvenih krvnih stanica koje prenose kisik, određenih bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije i krvnih pločica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi).
  - Kod primjene sa **zidovudinom** ili **stavudinom** nije sigurno hoće li ovaj lijek. promijeniti djelovanje tih lijekova. Stoga će Vam redovito obavljati krvne pretrage kako bi se potvrdilo da se HIV infekcija ne pogoršava. Ako se infekcija pogoršava, liječnik će odlučiti treba li promijeniti liječenje lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. ili ne. Osim toga, bolesnici koji se liječe **zidovudinom** i **ribavirinom** u kombinaciji s **alfa interferonima** mogu imati povećan rizik za razvoj anemije (mali broj crvenih krvnih stanica). Stoga se ne preporučuje primjena zidovudina i ribavirina u kombinaciji s alfa interferonima.
  - Zbog rizika od laktacidoze (nakupljanje mliječne kiseline u tijelu) i upale gušterače, ne preporučuje se istodobna primjena **ribavirina** i **didanozina**, a istodobnu primjenu **ribavirina** i **stavudina** treba izbjegavati.
  - Bolesnici s istodobnom infekcijom HIV-om i HCV-om koji imaju uznapredovalu bolest jetre i primaju cART mogu imati povećan rizik od pogoršanja funkcije jetre. Dodavanje liječenja alfa interferonom samim ili u kombinaciji s ribavirinom može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika.

Podsjetnik: Molimo pročitajte dio "Drugi lijekovi" u Uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. prije nego započnete kombinirano liječenje s ovim lijekom.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste **trudni**, ne smijete uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek može biti vrlo štetan za Vaše nerođeno dijete (embrij).

I ženski i muški bolesnici moraju poduzeti posebne mjere opreza pri seksualnoj aktivnosti ako postoji ikakva mogućnost za trudnoću:

- **Djevojke ili žene** u reproduktivnoj dobi:

Morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec tijekom liječenja i tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom.

- **Muškarci:**

Ne smijete imati spolne odnose s trudnicom bez **uporabe prezervativa**. To će umanjiti mogućnost da ribavirin ostane u ženinom tijelu.

Ako Vaša partnerica nije trudna, ali je u reproduktivnoj dobi, mora napraviti test na trudnoću svaki mjesec za vrijeme Vašeg liječenja te tijekom 7 mjeseci nakon prestanka liječenja.

Vi ili Vaša partnerica morate koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme Vašeg liječenja lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. i tijekom 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom (vidjeti dio "Nemojte uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V.").

Ako ste **dojlja**, ne smijete uzimati ovaj lijek. Prekinite dojenje prije početka uzimanja ovog lijeka.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima; međutim, drugi lijekovi koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Stoga, nemojte voziti niti rukovati strojevima ako postanete umorni, pospani ili smeteni od ovog liječenja.

### **Ribavirin Teva Pharma B.V. sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V.**

### Opće informacije o uzimanju ovog lijeka:

Uvijek uzmite ovaj lijek onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Nemojte uzeti više od preporučene doze i uzimajte lijek onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

Liječnik je odredio točnu dozu ovog lijeka na temelju Vaše tjelesne težine odnosno tjelesne težine djeteta o kojem skrbite.

### **Odrasli**

Preporučena doza i trajanje liječenja lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. ovise o tjelesnoj težini bolesnika i lijekovima koji se primjenjuju u kombinaciji.

### **Primjena u djece i adolescenata**

Doziranje u djece starije od 3 godine i adolescenata ovisi o tjelesnoj težini bolesnika i lijekovima koji se uzimaju u kombinaciji. Preporučena doza lijeka Ribavirin Teva Pharma B.V. u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b navedena je u tablici u nastavku.

Doza lijeka Ribavirin Teva Pharma B.V. određena na temelju tjelesne težine kad se kombinira s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b u djece starije od 3 godine i adolescenata		
Tjelesna težina <b>djeteta/adolescenta</b> (kg)	Uobičajena dnevna doza lijeka Ribavirin Teva Pharma B.V.	Broj tableta od 200 mg
47 – 49	600 mg	1 tableta ujutro i 2 tablete navečer
50 – 65	800 mg	2 tablete ujutro i 2 tablete navečer
>65	Vidjeti dozu za odrasle	

Uzmite propisanu dozu lijeka kroz usta, uz čašu vode, tijekom obroka. Nemojte žvakati filmom obložene tablete. Za djecu ili adolescente koji ne mogu progutati filmom obloženu tabletu, ribavirin je dostupan u obliku oralne otopine.

Podsjetnik: Ovaj lijek se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje infekcije virusom hepatitisa C. Za potpunu informaciju obavezno pročitajte i dio "Kako uzimati" u Uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V.

### **Ako uzmete više Ribavirin Teva Pharma B.V. tableta nego što ste trebali**

Što prije obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Ribavirin Teva Pharma B.V.**

Uzmite/primijenite propuštenu dozu što prije istoga dana. Ako je prošao cijeli dan, provjerite s liječnikom što učiniti. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako imate dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Molimo pročitajte i dio "Moguće nuspojave" u Uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek koji se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Premda se sve ove nuspojave ne moraju pojaviti, ako se pojave, možda će Vam biti potrebna liječnička pomoć.

Ako se za vrijeme uzimanja kombinirane terapije s drugim lijekovima pojavi neka od sljedećih nuspojava, **odmah se javite svom liječniku:**

- bol u prsištu ili uporan kašalj, promjene načina otkucaja srca, nesvjestice,
- smetenost, depresivnost, razmišljanje o samoubojstvu ili agresivno ponašanje, pokušaj samoubojstva, razmišljanje o ugrožavanju života drugih ljudi,
- osjećaj utrnulosti ili trnci,
- poteškoće sa spavanjem, razmišljanjem ili koncentriranjem,
- jaki bolovi u trbuhu, crna ili katranasta stolica, krv u stolici ili mokraći, bol u leđima ili slabinama,
- bolno ili otežano mokrenje,
- jako krvarenja iz nosa,
- vrućica ili zimica koje se pojave nakon nekoliko tjedana liječenja,
- problemi s vidom ili sluhom,
- teški osip ili crvenilo kože.

Sljedeće su nuspojave prijavljene kod primjene kombinacije ovog lijeka s alfa interferonima **u odraslih:**

*Vrlo često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):*

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (to može uzrokovati umor, nedostatak daha, omaglicu), smanjenje broja neutrofila (zbog čega možete biti osjetljiviji na razne infekcije),
- poteškoće s koncentracijom, osjećaj tjeskobe ili nervoze, promjene raspoloženja, depresivnost ili razdražljivost, umor, poteškoće s uspavlivanjem ili održavanjem sna,
- kašalj, suha usta, faringitis (upala grla),
- proljev, omaglica, vrućica, simptomi nalik gripi, glavobolja, mučnina, tresavica zbog zimice, virusna infekcija, povraćanje, slabost,
- gubitak teka, gubitak tjelesne težine, bol u trbuhu,
- suha koža, iritacija, gubitak kose, svrbež, bol u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, osip.

*Često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):*

- smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) koje sudjeluju u zgrušavanju krvi što može imati za posljedicu lako nastajanje modrica i spontano krvarenje, smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti, koje pomažu u borbi protiv infekcije, smanjenje aktivnosti štitnjače (zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno te biti osjetljiviji na hladnoću ili imati druge simptome), povišena razina šećera ili mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), niska razina kalcija u krvi, teška anemija,
- gljivične ili bakterijske infekcije, plačljivost, agitiranost, gubitak pamćenja, poremećaj pamćenja, nervoza, neuobičajeno ponašanje, agresivno ponašanje, ljutnja, zbuđenost, manjak interesa, mentalni poremećaj, promjene raspoloženja, neuobičajeni snovi, želja za

- samoozljeđivanjem, pospanost, poteškoće sa spavanjem, gubitak spolnog nagona ili impotencija, vrtoglavica (osjećaj vrtnje),
- zamagljen vid ili poremećaj vida, iritacija, bol ili infekcija oka, suhe ili suzne oči, promjene sluha ili glasa, zvonjenje u ušima, infekcija uha, bol u uhu, pojava herpetičnih mjehurića (herpes simpleks), promjene osjeta okusa, gubitak osjeta okusa, krvarenje iz desni ili ranice u ustima, osjećaj pečenja na jeziku, ranice na jeziku, upaljene desni, problemi sa zubima, migrena, infekcije dišnog sustava, upala sinusa, krvarenje iz nosa, neproduktivan kašalj, brzo ili otežano disanje, začepljen nos ili curenje iz nosa, žed, promjene na zubima,
  - šum na srcu (neuobičajeni zvuk kucanja srca), bol ili osjećaj nelagode u prsištu, osjećaj nesvjestice, opće loše osjećanje, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, pojačano znojenje, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, nizak ili visok krvni tlak, palpitacije (lupanje srca), ubrzano kucanje srca,
  - nadutost, zatvor, probavne tegobe, crijevni plinovi (vjetrovi), pojačan tek, iritacija debelog crijeva, iritacija prostate, žutica (žuta koža), mekana stolica, bol pod desnim rebrenim lukom, povećana jetra, želučane smetnje, česta potreba za mokrenjem, obilnije mokrenje, infekcija mokraćnih puteva, promjena mokraće,
  - teške, neredovite mjesečnice ili gubitak mjesečnice, neuobičajeno obilne i dugotrajne mjesečnice, bolne mjesečnice, poremećaj jajnika ili rodnice, bol u dojkama, tegobe s erekcijom,
  - promijenjena kvaliteta kose, akne, artritis, stvaranje modrica, ekcem (upaljena, crvena i suha koža koja svrbi, ponekad s ranicama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), koprivnjača, pojačana ili smanjena osjetljivost na dodir, promjene na noktima, grčevi mišića, osjećaj utrnutosti ili trnaca, bol u udovima, bol u zglobovima, drhtanje ruku, psorijaza, otečene ili nabrekle šake i gležnjevi, osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip s mjestimičnim uzdignućima, crvenilo kože ili promjene na koži, otečeno lice, otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), napetost mišića, tumor (nespecificiran), nesigurnost pri hodanju, narušena ravnoteža vode u organizmu.

*Manje često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):*

- opažanje zvukova ili predmeta koji nisu stvarni,
- srčani udar, napad panike,
- reakcija preosjetljivosti na lijek,
- upala gušterače, bol u kostima, šećerna bolest,
- mišićna slabost.

*Rijetko prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):*

- napadaji (konvulzije),
- upala pluća,
- reumatoidni artritis, tegobe s bubrezima,
- tamne ili krvave stolice, jaka bol u trbuhu,
- sarkoidoza (bolest koju prati stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i povećanje limfnih čvorova),
- vaskulitis.

*Vrlo rijetko prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):*

- samoubojstvo,
- moždani udar (cerebrovaskularni događaji)

*Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):*

- misli o ugrožavanju života drugih,
- manija (pretjerano ili bezrazložno ushićenje),
- perikarditis (upala srčane ovojnice), perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između srčane ovojnice i samog srca),
- promjena boje jezika

## **Nuspojave u djece i adolescenata**

## Sljedeće su nuspojave prijavljene tijekom liječenja kombinacijom ovog lijeka i interferona alfa-2b u **djece i adolescenata**

### *Vrlo često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):*

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (koje može uzrokovati umor, nedostatak zraka, omaglicu), smanjenje broja neutrofila (zbog čega možete biti osjetljiviji na razne infekcije),
- smanjenje aktivnosti štitnjače (zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno te biti osjetljiviji na hladnoću ili imati druge simptome),
- depresivnost ili razdražljivost, osjećaj mučnine u želucu, opće loše osjećanje, promjene raspoloženja, umor, poteškoće s uspjavanjem ili održavanjem sna, virusna infekcija, slabost, proljev, omaglica, vrućica, simptomi nalik gripi, glavobolja, gubitak ili povećanje teka, gubitak tjelesne težine, smanjenje brzine rasta (visina i težina), bol pod desnim rebrenim lukom, faringitis (upala grla), zimica i drhtavica, bol u trbuhu, povraćanje,
- suha koža, gubitak kose, iritacija, svrbež, bol u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, osip.

### *Često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):*

- smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) koje sudjeluju u zgrušavanju krvi (što može imati za posljedicu lako nastajanje modrica i spontano krvarenje),
- povišena razina triglicerida u krvi, povišena razina mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), povećana aktivnost štitnjače (što može uzrokovati nervozu, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, gubitak tjelesne težine, lupanje srca, drhtanje),
- agitiranost, ljutnja, agresivno ponašanje, poremećaj ponašanja, poteškoće s koncentracijom, emocionalna nestabilnost, nesvjestica, tjeskoba ili nervoza, osjećaj hladnoće, smetenost, nemir, pospanost, gubitak interesa ili pažnje, promjene raspoloženja, bol, slaba kvaliteta sna, mjesečarenje, pokušaj samoubojstva, poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, želja za samoozljeđivanjem,
- bakterijske infekcije, obična prehlada, gljivične infekcije, poremećaj vida, suhe ili suzne oči, infekcija uha, iritacija, bol ili infekcija oka, promjena osjeta okusa, promjene u glasu, herpetični mjehurići, kašalj, upaljene desni, krvarenje iz nosa, iritacija nosa, bol u ustima, faringitis (upala grla), ubrzano disanje, infekcija dišnih puteva, ljuštenje usana i pucanje kutova usana, nedostatak zraka, upala sinusa, kihanje, ranice u usnoj šupljini, ranice na jeziku, začepljen nos ili curenje iz nosa, bol u grlu, zubobolja, apsces zuba, promjene na zubima, vrtoglavica (osjećaj vrtnje), slabost,
- bol u prsištu, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, palpitacije (lupanje srca), ubrzano kucanje srca,
- poremećena funkcija jetre,
- povrat (refluks) želučane kiseline, bol u leđima, mokrenje u krevet, zatvor, poremećaj jednjaka i želuca ili poremećaj rektuma, inkontinencija, pojačan tek, upala želučane i crijevnih sluznica, želučane smetnje, mekana stolica,
- poremećaji mokrenja, infekcija mokraćnih puteva,
- teške, neredovite mjesečnice ili gubitak mjesečnice, obilne i dugotrajne mjesečnice, poremećaji rodnice, upala rodnice, bol u testisima, razvoj muških obilježja na tijelu,
- akne, stvaranje modrica, ekcem (upaljena, crvena i suha koža koja svrbi, ponekad s ranicama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), povećana ili smanjena osjetljivost na dodir, pojačano znojenje, pojačani pokreti mišića, napetost mišića, bol u udovima, promjene na noktima, utrnulost ili trnci, blijeda koža, osip s točkastim uzdignućima, drhtanje šaka, crvenilo kože ili kožne promjene, promjena boje kože, koža osjetljiva na sunčevu svjetlost, rana na koži, oticanje zbog prekomjernog nakupljanja vode, otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), drhtanje, tumor (nespecifiran).

### *Manje često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):*

- neuobičajeno ponašanje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more,
- krvarenje iz sluznice koja oblaže unutarnju površinu kapaka, zamagljen vid, pospanost, nepodnošenje svjetla, svrbež očiju, bol lica, upaljene desni,

- osjećaj nelagode u prsištu, otežano disanje, infekcija pluća, osjećaj nelagode u nosu, upala pluća, piskanje u plućima,
- nizak krvni tlak,
- povećana jetra,
- bolne mjesečnice,
- svrbež analnog područja (dječje gliste ili askaridi), mjehuričasti pojasasti osip (herpes zoster), smanjena osjetljivost na dodir, grčevi mišića, bol u koži, bljedilo, ljuštenje kože, crvenilo, otekline.

U odraslih bolesnika, djece i adolescenata prijavljen je i pokušaj samoozljeđivanja.

Ovaj lijek u kombinaciji s interferonom alfa također može prouzročiti:

- aplastičnu anemiju, izoliranu aplaziju crvene krvne loze (stanje u kojem organizam prestaje proizvoditi ili smanjeno proizvodi crvene krvne stanice). To uzrokuje tešku anemiju čiji simptomi uključuju neuobičajeni umor i manjak energije,
- deluzije, infekciju gornjih i donjih dišnih puteva,
- upalu gušterače,
- teške osipe koji mogu biti popraćeni mjehurima u ustima, nosu, očima i drugim sluznicama (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom), toksičnu epidermalnu nekrolizu (mjehurići i ljuštenje gornjeg sloja kože).

Kada se ovaj lijek uzimao u kombinaciji s alfa interferonom, prijavljene su i sljedeće ostale nuspojave:

- neuobičajene misli, opažanje zvukova ili slika koji nisu stvarni, promjena psihičkog stanja, dezorijentiranost,
- angioedem (oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, što može uzrokovati poteškoće pri gutanju ili disanju)
- sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (autoimuni upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu te ušne, moždane i ovojnice kraljeznične moždine),
- bronhokonstrikcija i anafilaksija (teška alergijska reakcija cijelog organizma), uporan kašalj,
- tegobe s očima koje uključuju oštećenje mrežnice, opstrukciju mrežnične arterije, upalu očnog živca, oticanje oka i pamučasta krvarenja u mrežnici (bijeke nakupine na mrežnici),
- povećan trbuh, žgaravica, poteškoće kod pražnjenja crijeva ili bolno pražnjenje crijeva,
- akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju (koprivnjaču), modrice, jaka bol u udovima, bol u nozi ili bedru, smanjen opseg pokreta, ukočenost, sarkoidoza (bolest koju prati stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i oticanje limfnih čvorova).

Ovaj lijek u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b također može prouzročiti:

- tamnu, zamućenu ili neuobičajeno obojenu mokraću,
- otežano disanje, promjene srčanog ritma, bol u prsištu, bol duž lijeve ruke, bol u čeljusti,
- gubitak svijesti,
- gubitak odnosno smanjenje funkcije ili snage mišića lica, gubitak osjeta,
- gubitak vida.

**Ako imate neku od ovih nuspojava, Vi ili osoba koja skrbi o Vama morate odmah nazvati liječnika.**

Ako ste **odrasli bolesnik koji je istodobno zaražen HCV-om i HIV-om i uzimate lijekove protiv HIV-a**, dodavanje ovog lijeka i peginterferona alfa može povećati rizik od pogoršanja funkcije jetre kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (cART) i povećati rizik od laktacidoze, zatajenja jetre i razvoja poremećaja krvne slike (smanjenja broja crvenih krvnih stanica koje prenose kisik, određenih bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije i krvnih pločica koje se zovu trombociti i odgovorne su za zgrušavanje krvi) (NRTI).

U bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (cART) i kombiniranu terapiju ribavirinom i peginterferonom alfa-2b, javile su se i sljedeće nuspojave (koje nisu prethodno navedene među nuspojavama u odraslih bolesnika):

- oslabljen tek,
- bol u leđima,
- smanjen broj CD4 limfocita,
- narušen metabolizam masti,
- hepatitis,
- bol u udovima,
- oralna kandidijaza (gljivična upala sluznice u ustima),
- različita odstupanja laboratorijskih krvnih nalaza.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V\*.

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Ribavirin Teva Pharma B.V.**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve promjene u izgledu tableta.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere će pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Ribavirin Teva Pharma B.V. sadrži**

Djelatna tvar je 200 mg ribavirina. Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg ribavirina.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: kalcijev hidrogenfosfat, umrežena karmelozanatij, povidon, magnezijev stearat.  
Film ovojnica: poli(vinilni alkohol) - djelomično hidrolizirani; makrogol/polietilenglikol 3350; titanijev dioksid (E171); talk; željezov oksid, crveni; željezov oksid žuti; željezov oksid, crni.

### **Kako Ribavirin Teva Pharma B.V. izgleda i sadržaj pakiranja**

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obložene tablete su svijetlo ružičaste do ružičaste (s utisnutim "93" na jednoj strani i "7232" na drugoj).

Ribavirin Teva Pharma B.V. je dostupan u različitim veličinama pakiranja koja sadrže 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 ili 168 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Vaš liječnik će propisati veličinu pakiranja koja je najbolja za Vas.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**Proizvođač**

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

Teva Pharma SLU  
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,  
50016 Zaragoza  
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Sími: +358 201805900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova Uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na web stranicama Europske agencije za lijekove.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obložene tablete ribavirin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Ribavirin Teva Pharma B.V. i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V.
3. Kako uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V.
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ribavirin Teva Pharma B.V.
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Ribavirin Teva Pharma B.V. i za što se koristi**

Ribavirin Teva Pharma B.V. sadrži djelatnu tvar ribavirin. Ovaj lijek zaustavlja umnožavanje virusa hepatitisa C. Ribavirin Teva Pharma B.V. se ne smije uzimati sam.

Ovisno o genotipu virusa hepatitisa C koji imate, Vaš liječnik može odlučiti liječiti Vas kombinacijom ovog lijeka s drugim lijekovima. Mogu postojati i dodatna ograničenja za liječenje, ovisno o tome jeste li prethodno liječeni zbog kroničnog hepatitisa C ili niste. Liječnik će Vam preporučiti optimalnu terapiju.

Kombinacija lijeka Ribavirin Teva Pharma B.V. i drugih lijekova koristi se za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C (HCV).

Ribavirin Teva Pharma B.V. se može koristiti u pedijatrijskih bolesnika (djece u dobi od 3 ili više godina i adolescenata) koji prethodno nisu bili liječeni i nemaju tešku bolest jetre.

Za pedijatrijske bolesnike (djecu i adolescente) težine manje od 47 kg ovaj je lijek dostupan u obliku otopine.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V.**

##### **Nemojte uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V.**

Nemojte uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V. ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili dijete o kojem skrbite.

**Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ribavirin Teva Pharma B.V.:**

- ako ste **alergični** na ribavirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste **trudni** ili **planirate trudnoću** (vidjeti dio "Trudnoća i dojenje").
- ako **dojite**
- ako ste imali ozbiljnih **srčanih** problema u posljednjih 6 mjeseci

- ako imate bilo kakav **poremećaj krvi**, kao što su anemija (smanjen broj krvnih zrnaca), talasemija ili anemija srpastih stanica

Podsjetnik: Molimo pročitajte dio "Nemojte uzimati" u Uputi o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ovim lijekom.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Kombinirana terapija ribavirinom i (peg)interferonom alfa povezuje se s nekoliko ozbiljnih nuspojava.

One uključuju:

- psihijatrijske učinke i učinke na središnji živčani sustav (poput depresije, razmišljanja o samoubojstvu, pokušaja samoubojstva i agresivnog ponašanja itd.). Obavezno potražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite da postajete depresivni ili razmišljate o samoubojstvu ili ako primijetite promjene u svom ponašanju. Razmotrite mogućnost da zamolite člana obitelji ili bliskog prijatelja da Vas upozore na znakove depresije ili promjene u ponašanju.
- teške poremećaje oka
- poremećaje zuba i parodonta: u bolesnika koji su primali rabavirin u kombinaciji s (peg)interferonom alfa-2b prijavljeni su poremećaji zuba i desni. Zube morate temeljito prati dvaput dnevno i redovito obavljati stomatološke preglede. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. Ako povratite, obavezno nakon toga temeljito isperite usta.
- nesposobnost postizanja pune visine za odraslu dob se može pojaviti u neke djece i adolescenata
- povišene vrijednosti hormona povezanih s Vašom štitnjačom (TSH) u djece i adolescenata

### Pedijatrijska populacija

Ako skrbite za dijete i Vaš liječnik odluči da se liječenje u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b neće odgoditi do odrasle dobi, važno je da razumijete da ova kombinirana terapija uzrokuje zastoj u rastu, koji u nekih bolesnika može biti trajan.

Osim toga sljedeći događaji su se javljali u bolesnika koji su uzimali Ribavirin Teva Pharma B.V.: Hemoliza: Ribavirin Teva Pharma B.V. može uzrokovati raspad crvenih krvnih stanica uzrokujući anemiju koja može oštetiti funkciju srca ili pogoršati simptome bolesti srca.

Pancitopenija: Ribavirin Teva Pharma B.V. može uzrokovati smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica kada se koristi u kombinaciji s peginterferonom.

**Standardnim pretragama krvi** provjerit će se krvna slika, funkcija bubrega i jetre.

- Krvne pretrage će se obavljati redovito kako bi liječnik znao djeluje li ovo liječenje.
- Ovisno o rezultatima tih pretraga, liječnik može promijeniti/prilagoditi broj tableta koje uzimate Vi ili dijete o kojem skrbite, propisati drugu veličinu pakiranja ovog lijeka i/ili promijeniti duljinu trajanja liječenja.
- Ako imate ili razvijete teške tegobe s bubrežima ili jetrom, ovo liječenje će se prekinuti.

**Odmah** potražite liječničku pomoć ako razvijete simptome teške alergijske reakcije (kao što je otežano disanje, piskanje pri disanju ili koprivnjača) dok uzimate ovaj lijek.

Obavijestite liječnika ako ste Vi ili dijete o kojem skrbite:

- žena u **reproduktivnoj** dobi (vidjeti dio "Trudnoća i dojenje").
- **muškarac**, a Vaša partnerica je u reproduktivnoj dobi (vidjeti dio "Trudnoća i dojenje").
- ranije imali **srčanih** tegoba ili imate srčanu bolest.
- uz infekciju virusom hepatitisa C imate još neku **jetrenu** tegobu.
- imate tegoba s **bubrežima**
- imate **HIV** (virus humane imunodeficijencije) ili ste nekada imali nekih drugih tegoba s imunološkim sustavom

Molimo pročitajte Uputu o lijeku za (peg)interferon alfa za detaljnije informacije o tim sigurnosnim problemima.

Podsjetnik: Molimo pročitajte dio "Upozorenja i mjere opreza" u Uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. prije nego započnete kombinirano liječenje.

### **Primjena u djece i adolescenata**

Ako dijete teži manje od 47 kg ili ako ne može gutati, dostupna je i oralna otopina ribavirina.

### **Drugi lijekovi i Ribavirin Teva Pharma B.V.**

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete o kojem skrbite, uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti:

- azatioprin, lijek koji suprimira Vaš imunološki sustav, čija primjena u kombinaciji s ribavirinom može povećati rizik od razvoja teških poremećaja krvi.
- lijekove protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV-a) [nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (**NRTI**) i/ili kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (**cART**)]:
  - Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji s alfa interferonom i lijekom protiv HIV-a može povećati rizik od laktacidoze, zatajenja jetre i razvoja poremećaja krvne slike (smanjenja broja crvenih krvnih stanica koje prenose kisik, određenih bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije i krvnih pločica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi).
  - Kod primjene sa **zidovudinom** ili **stavudinom** nije sigurno hoće li ovaj lijek. promijeniti djelovanje tih lijekova. Stoga će Vam redovito obavljati krvne pretrage kako bi se potvrdilo da se HIV infekcija ne pogoršava. Ako se infekcija pogoršava, liječnik će odlučiti treba li promijeniti liječenje lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. ili ne. Osim toga, bolesnici koji se liječe **zidovudinom** i **ribavirinom** u kombinaciji s **alfa interferonima** mogu imati povećan rizik za razvoj anemije (mali broj crvenih krvnih stanica). Stoga se ne preporučuje primjena zidovudina i ribavirina u kombinaciji s alfa interferonima.
  - Zbog rizika od laktacidoze (nakupljanje mliječne kiseline u tijelu) i upale gušterače, ne preporučuje se istodobna primjena **ribavirina** i **didanozina**, a istodobnu primjenu **ribavirina** i **stavudina** treba izbjegavati.
  - Bolesnici s istodobnom infekcijom HIV-om i HCV-om koji imaju uznapredovalu bolest jetre i primaju cART mogu imati povećan rizik od pogoršanja funkcije jetre. Dodavanje liječenja alfa interferonom samim ili u kombinaciji s ribavirinom može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika.

Podsjetnik: Molimo pročitajte dio "Drugi lijekovi" u Uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. prije nego započnete kombinirano liječenje s ovim lijekom.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste **trudni**, ne smijete uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek može biti vrlo štetan za Vaše nerođeno dijete (embrij).

I ženski i muški bolesnici moraju poduzeti posebne mjere opreza pri seksualnoj aktivnosti ako postoji ikakva mogućnost za trudnoću:

- **Djevojke** ili **žene** u reproduktivnoj dobi:

Morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec tijekom liječenja i tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom.

- **Muškarci:**

Ne smijete imati spolne odnose s trudnicom bez **uporabe prezervativa**. To će umanjiti mogućnost da ribavirin ostane u ženinom tijelu.

Ako Vaša partnerica nije trudna, ali je u reproduktivnoj dobi, mora napraviti test na trudnoću svaki mjesec za vrijeme Vašeg liječenja te tijekom 7 mjeseci nakon prestanka liječenja.

Vi ili Vaša partnerica morate koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme Vašeg liječenja lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. i tijekom 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom (vidjeti dio "Nemojte uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V.").

Ako ste **dojilja**, ne smijete uzimati ovaj lijek. Prekinite dojenje prije početka uzimanja ovog lijeka.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima; međutim, drugi lijekovi koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Stoga, nemojte voziti niti rukovati strojevima ako postanete umorni, pospani ili smeteni od ovog liječenja.

### **Ribavirin Teva Pharma B.V. sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Ribavirin Teva Pharma B.V.**

### Opće informacije o uzimanju ovog lijeka:

Uvijek uzmite ovaj lijek onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Nemojte uzeti više od preporučene doze i uzimajte lijek onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

Liječnik je odredio točnu dozu ovog lijeka na temelju Vaše tjelesne težine odnosno tjelesne težine djeteta o kojem skrbite.

### **Odrasli**

Preporučena doza i trajanje liječenja lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V. ovise o tjelesnoj težini bolesnika i lijekovima koji se primjenjuju u kombinaciji.

### **Primjena u djece i adolescenata**

Doziranje u djece starije od 3 godine i adolescenata ovisi o tjelesnoj težini bolesnika i lijekovima koji se uzimaju u kombinaciji. Preporučena doza lijeka Ribavirin Teva Pharma B.V. u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b navedena je u tablici u nastavku.

Doza lijeka Ribavirin Teva Pharma B.V. određena na temelju tjelesne težine kad se kombinira s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b u djece starije od 3 godine i adolescenata		
Tjelesna težina <b>djeteta/adolescenta</b> (kg)	Uobičajena dnevna doza lijeka Ribavirin Teva Pharma B.V.	Broj tableta od 200 mg
47 – 49	600 mg	1 tableta ujutro i 2 tablete navečer
50 – 65	800 mg	2 tablete ujutro i 2 tablete navečer ili 1 (400 mg) tableta ujutro i 1 (400 mg) tableta navečer
>65		Vidjeti dozu za odrasle

Uzmite propisanu dozu lijeka kroz usta, uz čašu vode, tijekom obroka. Nemojte žvakati filmom obložene tablete. Za djecu ili adolescente koji ne mogu progutati filmom obloženu tabletu, ribavirin je dostupan u obliku oralne otopine.

Podsjetnik: Ovaj lijek se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje infekcije virusom hepatitisa C. Za potpunu informaciju obavezno pročitajte i dio "Kako uzimati" u Uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V.

### **Ako uzmete više Ribavirin Teva Pharma B.V. tableta nego što ste trebali**

Što prije obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Ribavirin Teva Pharma B.V.**

Uzmite/primijenite propuštenu dozu što prije istoga dana. Ako je prošao cijeli dan, provjerite s liječnikom što učiniti. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako imate dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Molimo pročitajte i dio "Moguće nuspojave" u Uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Teva Pharma B.V.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek koji se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Premda se sve ove nuspojave ne moraju pojaviti, ako se pojave, možda će Vam biti potrebna liječnička pomoć.

Ako se za vrijeme uzimanja kombinirane terapije s drugim lijekovima pojavi neka od sljedećih nuspojava, **odmah se javite svom liječniku:**

- bol u prsištu ili uporan kašalj, promjene načina otkucaja srca, nesvjestice,
- smetenost, depresivnost, razmišljanje o samoubojstvu ili agresivno ponašanje, pokušaj samoubojstva, razmišljanje o ugrožavanju života drugih ljudi,
- osjećaj utrnulosti ili trnci,
- poteškoće sa spavanjem, razmišljanjem ili koncentriranjem,
- jaki bolovi u trbuhu, crna ili katranasta stolica, krv u stolici ili mokraći, bol u leđima ili slabinama,
- bolno ili otežano mokrenje,
- jako krvarenja iz nosa,
- vrućica ili zimica koje se pojave nakon nekoliko tjedana liječenja,
- problemi s vidom ili sluhom,
- teški osip ili crvenilo kože.

Sljedeće su nuspojave prijavljene kod primjene kombinacije ovog lijeka s alfa interferonima **u odraslih:**

*Vrlo često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):*

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (to može uzrokovati umor, nedostatak daha, omaglicu), smanjenje broja neutrofila (zbog čega možete biti osjetljiviji na razne infekcije),
- poteškoće s koncentracijom, osjećaj tjeskobe ili nervoze, promjene raspoloženja, depresivnost ili razdražljivost, umor, poteškoće s uspavlivanjem ili održavanjem sna,
- kašalj, suha usta, faringitis (upala grla),
- proljev, omaglica, vrućica, simptomi nalik gripi, glavobolja, mučnina, tresavica zbog zimice, virusna infekcija, povraćanje, slabost,
- gubitak teka, gubitak tjelesne težine, bol u trbuhu,
- suha koža, iritacija, gubitak kose, svrbež, bol u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, osip.

*Često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):*

- smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) koje sudjeluju u zgrušavanju krvi što može imati za posljedicu lako nastajanje modrica i spontano krvarenje, smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti, koje pomažu u borbi protiv infekcije, smanjenje aktivnosti štitnjače (zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno te biti osjetljiviji na hladnoću ili imati druge simptome), povišena razina šećera ili mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), niska razina kalcija u krvi, teška anemija,
- gljivične ili bakterijske infekcije, plačljivost, agitiranost, gubitak pamćenja, poremećaj pamćenja, nervoza, neuobičajeno ponašanje, agresivno ponašanje, ljutnja, zbuđenost, manjak

- interesa, mentalni poremećaj, promjene raspoloženja, neuobičajeni snovi, želja za samoozljeđivanjem, pospanost, poteškoće sa spavanjem, gubitak spolnog nagona ili impotencija, vrtoglavica (osjećaj vrtnje),
- zamagljen vid ili poremećaj vida, iritacija, bol ili infekcija oka, suhe ili suzne oči, promjene sluha ili glasa, zvonjenje u ušima, infekcija uha, bol u uhu, pojava herpetičnih mjehurića (herpes simpleks), promjene osjeta okusa, gubitak osjeta okusa, krvarenje iz desni ili ranice u ustima, osjećaj pečenja na jeziku, ranice na jeziku, upaljene desni, problemi sa zubima, migrena, infekcije dišnog sustava, upala sinusa, krvarenje iz nosa, neproduktivan kašalj, brzo ili otežano disanje, začepljen nos ili curenje iz nosa, žeđ, promjene na zubima,
  - šum na srcu (neuobičajeni zvuk kucanja srca), bol ili osjećaj nelagode u prsištu, osjećaj nesvjestice, opće loše osjećanje, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, pojačano znojenje, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, nizak ili visok krvni tlak, palpitacije (lupanje srca), ubrzano kucanje srca,
  - nadutost, zatvor, probavne tegobe, crijevni plinovi (vjetrovi), pojačan tek, iritacija debelog crijeva, iritacija prostate, žutica (žuta koža), mekana stolica, bol pod desnim rebrenim lukom, povećana jetra, želučane smetnje, česta potreba za mokrenjem, obilnije mokrenje, infekcija mokraćnih puteva, promjena mokraćne,
  - teške, neredovite mjesečnice ili gubitak mjesečnice, neuobičajeno obilne i dugotrajne mjesečnice, bolne mjesečnice, poremećaj jajnika ili rodnice, bol u dojkama, tegobe s erekcijom,
  - promijenjena kvaliteta kose, akne, artritis, stvaranje modrica, ekcem (upaljena, crvena i suha koža koja svrbi, ponekad s ranicama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), koprivnjača, pojačana ili smanjena osjetljivost na dodir, promjene na noktima, grčevi mišića, osjećaj utrnutosti ili trnaca, bol u udovima, bol u zglobovima, drhtanje ruku, psorijaza, otečene ili nabrekli šake i gležnjevi, osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip s mjestimičnim uzdignućima, crvenilo kože ili promjene na koži, otečeno lice, otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), napetost mišića, tumor (nespecificiran), nesigurnost pri hodanju, narušena ravnoteža vode u organizmu.

*Manje često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):*

- opažanje zvukova ili predmeta koji nisu stvarni,
- srčani udar, napad panike,
- reakcija preosjetljivosti na lijek,
- upala gušterače, bol u kostima, šećerna bolest,
- mišićna slabost.

*Rijetko prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):*

- napadaji (konvulzije),
- upala pluća,
- reumatoidni artritis, tegobe s bubrezima,
- tamne ili krvave stolice, jaka bol u trbuhu,
- sarkoidoza (bolest koju prati stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i povećanje limfnih čvorova),
- vaskulitis.

*Vrlo rijetko prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):*

- samoubojstvo,
- moždani udar (cerebrovaskularni događaji)

*Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):*

- misli o ugrožavanju života drugih,
- manija (pretjerano ili bezrazložno ushićenje),
- perikarditis (upala srčane ovojnice), perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između srčane ovojnice i samog srca),
- promjena boje jezika

## **Nuspojave u djece i adolescenata**

## Sljedeće su nuspojave prijavljene tijekom liječenja kombinacijom ovog lijeka i interferona alfa-2b u **djece i adolescenata**

### *Vrlo često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):*

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (koje može uzrokovati umor, nedostatak zraka, omaglicu), smanjenje broja neutrofila (zbog čega možete biti osjetljiviji na razne infekcije),
- smanjenje aktivnosti štitnjače (zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno te biti osjetljiviji na hladnoću ili imati druge simptome),
- depresivnost ili razdražljivost, osjećaj mučnine u želucu, opće loše osjećanje, promjene raspoloženja, umor, poteškoće s uspjavanjem ili održavanjem sna, virusna infekcija, slabost, proljev, omaglica, vrućica, simptomi nalik gripi, glavobolja, gubitak ili povećanje teka, gubitak tjelesne težine, smanjenje brzine rasta (visina i težina), bol pod desnim rebrenim lukom, faringitis (upala grla), zimica i drhtavica, bol u trbuhu, povraćanje,
- suha koža, gubitak kose, iritacija, svrbež, bol u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, osip.

### *Često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):*

- smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) koje sudjeluju u zgrušavanju krvi (što može imati za posljedicu lako nastajanje modrica i spontano krvarenje),
- povišena razina triglicerida u krvi, povišena razina mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), povećana aktivnost štitnjače (što može uzrokovati nervozu, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, gubitak tjelesne težine, lupanje srca, drhtanje),
- agitiranost, ljutnja, agresivno ponašanje, poremećaj ponašanja, poteškoće s koncentracijom, emocionalna nestabilnost, nesvjestica, tjeskoba ili nervoza, osjećaj hladnoće, smetenost, nemir, pospanost, gubitak interesa ili pažnje, promjene raspoloženja, bol, slaba kvaliteta sna, mjesečarenje, pokušaj samoubojstva, poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, želja za samoozljeđivanjem,
- bakterijske infekcije, obična prehlada, gljivične infekcije, poremećaj vida, suhe ili suzne oči, infekcija uha, iritacija, bol ili infekcija oka, promjena osjeta okusa, promjene u glasu, herpetični mjehurići, kašalj, upaljene desni, krvarenje iz nosa, iritacija nosa, bol u ustima, faringitis (upala grla), ubrzano disanje, infekcija dišnih puteva, ljuštenje usana i pucanje kutova usana, nedostatak zraka, upala sinusa, kihanje, ranice u usnoj šupljini, ranice na jeziku, začepljen nos ili curenje iz nosa, bol u grlu, zubobolja, apsces zuba, promjene na zubima, vrtoglavica (osjećaj vrtnje), slabost,
- bol u prsištu, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, palpitacije (lupanje srca), ubrzano kucanje srca,
- poremećena funkcija jetre,
- povrat (refluks) želučane kiseline, bol u leđima, mokrenje u krevet, zatvor, poremećaj jednjaka i želuca ili poremećaj rektuma, inkontinencija, pojačan tek, upala želučane i crijevnih sluznica, želučane smetnje, mekana stolica,
- poremećaji mokrenja, infekcija mokraćnih puteva,
- teške, neredovite mjesečnice ili gubitak mjesečnice, obilne i dugotrajne mjesečnice, poremećaji rodnice, upala rodnice, bol u testisima, razvoj muških obilježja na tijelu,
- akne, stvaranje modrica, ekcem (upaljena, crvena i suha koža koja svrbi, ponekad s ranicama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), povećana ili smanjena osjetljivost na dodir, pojačano znojenje, pojačani pokreti mišića, napetost mišića, bol u udovima, promjene na noktima, utrnulost ili trnci, blijeda koža, osip s točkastim uzdignućima, drhtanje šaka, crvenilo kože ili kožne promjene, promjena boje kože, koža osjetljiva na sunčevu svjetlost, rana na koži, oticanje zbog prekomjernog nakupljanja vode, otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), drhtanje, tumor (nespecifiran).

### *Manje često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):*

- neuobičajeno ponašanje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more,
- krvarenje iz sluznice koja oblaže unutarnju površinu kapaka, zamagljen vid, pospanost, nepodnošenje svjetla, svrbež očiju, bol lica, upaljene desni,

- osjećaj nelagode u prsištu, otežano disanje, infekcija pluća, osjećaj nelagode u nosu, upala pluća, piskanje u plućima,
- nizak krvni tlak,
- povećana jetra,
- bolne mjesečnice,
- svrbež analnog područja (dječje gliste ili askaridi), mjehurićasti pojasasti osip (herpes zoster), smanjena osjetljivost na dodir, grčevi mišića, bol u koži, bljedilo, ljuštenje kože, crvenilo, otekline.

U odraslih bolesnika, djece i adolescenata prijavljen je i pokušaj samoozljeđivanja.

Ovaj lijek u kombinaciji s interferonom alfa također može prouzročiti:

- aplastičnu anemiju, izoliranu aplaziju crvene krvne loze (stanje u kojem organizam prestaje proizvoditi ili smanjeno proizvodi crvene krvne stanice). To uzrokuje tešku anemiju čiji simptomi uključuju neuobičajeni umor i manjak energije,
- deluzije, infekciju gornjih i donjih dišnih puteva,
- upalu gušterače,
- teške osipe koji mogu biti popraćeni mjehurima u ustima, nosu, očima i drugim sluznicama (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom), toksičnu epidermalnu nekrolizu (mjehurići i ljuštenje gornjeg sloja kože).

Kada se ovaj lijek uzimao u kombinaciji s alfa interferonom, prijavljene su i sljedeće ostale nuspojave:

- neuobičajene misli, opažanje zvukova ili slika koji nisu stvarni, promjena psihičkog stanja, dezorijentiranost,
- angioedem (oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, što može uzrokovati poteškoće pri gutanju ili disanju),
- sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (autoimuni upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu te ušne, moždane i ovojnice kraljeznične moždine),
- bronhokonstrikcija i anafilaksija (teška alergijska reakcija cijelog organizma), uporan kašalj,
- tegobe s očima koje uključuju oštećenje mrežnice, opstrukciju mrežnične arterije, upalu ocnog živca, oticanje oka i pamučasta krvarenja u mrežnici (bijeke nakupine na mrežnici),
- povećan trbuh, žgaravica, poteškoće kod pražnjenja crijeva ili bolno pražnjenje crijeva,
- akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju (koprivnjaču), modrice, jaka bol u udovima, bol u nozi ili bedru, smanjen opseg pokreta, ukočenost, sarkoidoza (bolest koju prati stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i oticanje limfnih čvorova).

Ovaj lijek u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b također može prouzročiti:

- tamnu, zamućenu ili neuobičajeno obojenu mokraću,
- otežano disanje, promjene srčanog ritma, bol u prsištu, bol duž lijeve ruke, bol u čeljusti,
- gubitak svijesti,
- gubitak odnosno smanjenje funkcije ili snage mišića lica, gubitak osjeta,
- gubitak vida.

**Ako imate neku od ovih nuspojava, Vi ili osoba koja skrbi o Vama morate odmah nazvati liječnika.**

Ako ste **odrasli bolesnik koji je istodobno zaražen HCV-om i HIV-om i uzimate lijekove protiv HIV-a**, dodavanje ovog lijeka i peginterferona alfa može povećati rizik od pogoršanja funkcije jetre kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (cART) i povećati rizik od laktacidoze, zatajenja jetre i razvoja poremećaja krvne slike (smanjenja broja crvenih krvnih stanica koje prenose kisik, određenih bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije i krvnih pločica koje se zovu trombociti i odgovorne su za zgrušavanje krvi) (NRTI).

U bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (cART) i kombiniranu terapiju ribavirinom i peginterferonom alfa-2b, javile su se i sljedeće nuspojave (koje nisu prethodno navedene među nuspojavama u odraslih bolesnika):

- oslabljen tek,
- bol u leđima,
- smanjen broj CD4 limfocita,
- narušen metabolizam masti,
- hepatitis,
- bol u udovima,
- oralna kandidijaza (gljivična upala sluznice u ustima),
- različita odstupanja laboratorijskih krvnih nalaza.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V\*.

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Ribavirin Teva Pharma B.V.**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve promjene u izgledu tableta.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere će pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Ribavirin Teva Pharma B.V. sadrži**

Djelatna tvar je 200 mg ribavirina. Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg ribavirina.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: kalcijev hidrogenfosfat, umrežena karmelozanatij, povidon, magnezijev stearat.  
Film ovojnica: poli(vinilni alkohol) - djelomično hidrolizirani; makrogol/polietilenglikol 3350; titanijev dioksid (E171); talk; željezov oksid, crveni; željezov oksid žuti; željezov oksid, crni.

### **Kako Ribavirin Teva Pharma B.V. izgleda i sadržaj pakiranja**

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obložene tablete su svijetlo ružičaste do ružičaste (s utisnutim "R" na jednoj strani i "400" na drugoj).

Ribavirin Teva Pharma B.V. je dostupan u različitim veličinama pakiranja koja sadrže 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 ili 168 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Vaš liječnik će propisati veličinu pakiranja koja je najbolja za Vas.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**Proizvođač**

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

Teva Pharma SLU  
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,  
50016 Zaragoza  
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Sími: +358 201805900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova Uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na web stranicama Europske agencije za lijekove.