

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ribavirin BioPartners 200 mg õhukese polümeerikattega tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga Ribavirin BioPartners'i õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg ribaviriini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ümmargune, valge, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ribavirin BioPartners on näidustatud kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV) raviks täiskasvanutel, 3-aastastel ja vanematel lastel ning noorukitel kasutamiseks ainult kombinatsioonis interferooniga alfa-2b. Ribaviriini ei kasutata monoravina.

Ribaviriini ohutus ja efektiivsus kombinatsioonis teiste interferoonivormidega (st mitte alfa-2b) ei ole teada.

Eelnevalt interferoonravi mittesaanud patsiendid

Täiskasvanud patsiendid: Ribavirin BioPartners on näidustatud kombinatsioonravis koos interferooniga alfa-2b iga tüüpi, v.a genotüüp 1, kroonilise hepatiit C raviks täiskasvanutel, keda ei ole eelnevalt ravitud, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni, esineb seerumialaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine ja kui C-hepatiidi viiruse ribonukleinhape HCV-RNA on positiivne (vt lõik 4.4).

3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid: Ribavirin BioPartners on ette nähtud kasutamiseks kombinatsioonravis koos interferooniga alfa-2b iga tüüpi, v.a genotüüp 1, kroonilise hepatiit C raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne.

Kui otsustatakse ravi mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssimist. Kasvu pärssumise pöördumus ei ole kindlaks tehtud. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kelle varasem ravi on ebaõnnestunud

Täiskasvanud patsiendid: Ribavirin BioPartners on näidustatud kombinatsioonravis koos interferooniga alfa-2b kroonilise hepatiit C raviks täiskasvanutel, kes on eelnevalt reageerinud interferoon alfa monoravile (ravi lõpus seerumi ALAT aktiivsus normaliseerunud), kuid haigus on retsidiveerunud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemused kroonilise hepatiit C patsientidega.

Ribavirin BioPartners'it kasutatakse kombinatsioonis interferooniga alfa-2b.

Selle ravimi määramist puudutava konkreetse teabe kohta vt ka interferooni alfa-2b ravimi omaduste kokkuvõtet.

Manustatav annus

Ribavirin BioPartners annus sõltub patsiendi kehakaalust. Ribavirin BioPartners'i tablette manustatakse suukaudselt iga päev koos toiduga kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

Täiskasvanud patsiendid

Ribavirin BioPartners'i annus sõltub patsiendi kehakaalust (**tabel 1**).

Ribavirin BioPartners'it kasutatakse kombinatsioonis interferooniga alfa-2b (3 miljonit rahvusvahelist toimeühikut [MRÜ] 3 korda nädalas). Kombinatsioonravi režiimi valik sõltub patsiendi näitajatest. Manustamise režiimi valik sõltub kombinatsioonravi arvatavast efektiivsusest ja ohutusest konkreetse patsiendi puhul (vt lõik 5.1).

Tabel 1 Ribavirin BioPartners'i annus sõltuvalt kehakaalust		
Patsiendi kaal (kg)	Ribavirin BioPartners'i päevane annus	200 mg õhukese polümeerikattega tablettide arv
< 65	800 mg	4 ^a
65...80	1000 mg	5 ^b
81...105	1200 mg	6 ^c
> 105	1400 mg	7 ^d

a: 2 hommikul, 2 õhtul

b: 2 hommikul, 3 õhtul

c: 3 hommikul, 3 õhtul

d: 3 hommikul, 4 õhtul

Ribavirin BioPartners'i õhukese polümeerikattega tabletid kombinatsioonis interferooniga alfa-2b:

Kliiniliste uuringute tulemuste põhjal soovitatakse patsiente ravida vähemalt 6 kuud. 1-aastase raviperioodiga kliinilistes uuringutes leiti, et püsivat viroloogilist raviefekti (HCV-RNA allpool määramispiiri 6 kuud pärast ravi lõppu) ei teki tõenäoliselt neil patsientidel, kes ei ole pärast 6-kuulist ravi viroloogiliselt paranenud (HCV-RNA allpool määramispiiri).

Ravi kestus – eelnevalt ravimata patsiendid

- **Teised genotüübid:** patsientidel, kelle HCV-RNA on negatiivne pärast 6-kuulist ravi, otsustatakse ravi jätkamine teiste prognostiliste faktorite põhjal (nt vanus > 40 aasta, meessugu, sildfibroos).

Ravi kestus – taasravi

- **Genotüüp 1:** Patsientidel, kelle HCV-RNA on negatiivne pärast 6-kuulist ravi, jätkatakse ravi ka järgmised 6 kuud (st kokku 1 aasta).
- **Teine genotüüp:** Patsientidel, kelle HCV-RNA on negatiivne pärast 6-kuulist ravi, otsustatakse ravi jätkamine teiste prognostiliste faktorite põhjal (nt vanus > 40 aasta, meessugu, sildfibroos).

3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid:

Märkus: Patsientide puhul, kes kaaluvad < 47 kg või ei ole võimelised tablette neelama, on saadaval ribaviriini suukaudne lahus ja seda tuleb vajadusel kasutada.

Lapse- ja noorukieas patsientidele määratakse Ribavirin BioPartners'i annus kehakaalu järgi ning interferoon alfa-2b annus keha pindala järgi.

Manustatav annus kombinatsioonravis interferooniga alfa-2b

Lastel tehtud kliinilistes uuringutes kasutati ribaviriini annuses 15 mg/kg/ööpäevas ja interferooni alfa-2b annuses 3 miljonit rahvusvahelist ühikut (MRÜ)/m² kolm korda nädalas (**Tabel 2**).

Tabel 2 Ribavirin Biopartners'i annus sõltuvalt kehakaalust, kui kasutatakse kombinatsioonis interferooniga alfa-2b lastel ja noorukitel		
Patsiendi kaal (kg)	Ribavirin BioPartners'i päevane annus	200 mg tablettide arv
47...49	600 mg	3 tabletti ^a
50...65	800 mg	4 tabletti ^b
> 65	Vaadake täiskasvanute annustamise tabelit (Tabel 1)	

^a1: 1 hommikul, 2 öhtul

^b2: 2 hommikul, 2 öhtul

Ravi kestus lastel ja noorukitel

- Genotüüp 2 või 3. Soovitav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

Annuse modifitseerimine kõigil patsientidel

Kui ravi ajal ribaviriini ja interferoon alfa-2b-ga ilmnevad rasked kõrvaltoimed või laboratoorsed kõrvalekalded, võib korrigeerida kummagi ravimi annuseid kõrvaltoimete taandumiseni. Kliiniliste uuringute käigus on välja töötatud annuste korrigeerimise juhend (vt Annuse korrigeerimise juhend, **Tabel 3**). Kuna ravivastuse saavutamisel võib olla oluline osa raviskeemist kinnipidamisel, peab manustatav annus olema võimalikult sarnane soovitatud standardannusele. Võimalikku negatiivset mõju ribaviriini annuse langetamisest ravi efektiivsusele ei saa välistada.

Tabel 3 Annuse korrigeerimise juhend laboratoorsete näitajate alusel			
Laboratoorsed näitajad	Vähendage ainult Ribavirin BioPartners'i ööpäevast annust (vt märkus 1), kui:	Vähendage ainult interferoon alfa-2b annust (vt märkus 2), kui:	Lõpetage kombinatsioonravi, kui ilmneb alltoodud analüüsitulemus **
Hemoglobiin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Täiskasvanud: hemoglobiin stabiilse südamehaigusega patsientidel. Lapsed ja noorukid: ei ole kohaldatav (vt lõik 4.4)	Hemoglobiini vähenemine ≥ 2 g/dl ükskõik millise 4-nädalase raviperioodi jooksul (püsiv annuse vähendamine)		< 12 g/dl 4 nädalat pärast annuse vähendamist
Leukotsüüdid	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrofiilid	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Trombotsüüdid	-	< $50 \times 10^9/l$ (täiskasvanud) < $70 \times 10^9/l$ (lapsed ja noorukid)	< $25 \times 10^9/l$ (täiskasvanud) < $50 \times 10^9/l$ (lapsed ja noorukid)
Bilirubiin (otsene)	-	-	2,5 x ULN**
Bilirubiin (kaudne)	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (täiskasvanud) > 5 mg/dl (> 4 nädala jooksul) (interferooniga alfa-2b ravitud lapsed ja noorukid)
Seerumi kreatiniinisaldus	-	-	> 2,0 mg/dl

Kreatiniini kliirens	-	-	Lõpetage ravi Ribavirin BioPartners'iga, kui CrCl < 50 ml/minutis
Alaniinaminotransferaas (ALAT) või aspartaataminotransferaas (ASAT)	-	-	2 x algnivoo ja > 10 x ULN* või 2 x algnivoo ja > 10 x ULN*

* ULN (normväärtuse ülemine piir)

** Annuse muutmise ja ravi lõpetamise kohta vt teavet interferooni alfa-2b ravimi omaduste kokkuvõttest.

Märkus 1: Ribavirin BioPartners'i annust täiskasvanud patsientidel vähendatakse esimesel korral 200 mg võrra ööpäevas (välja arvatud patsientidel, kes saavad 1400 mg, kellele tuleb annust vähendada 400 mg võrra ööpäevas). Vajadusel vähendatakse Ribavirin BioPartners'i teist annust täiendavalt 200 mg võrra ööpäevas. Patsiendid, kelle Ribavirin BioPartners'i ööpäevane annus on vähendatud kuni 600 mg-ni, saavad ühe 200 mg tableti hommikul ja kaks 200 mg tabletti öhtul.

Lapse- ja noorukieas patsientidel, keda ravitakse Ribavirin BioPartners'i pluss interferooniga alfa-2b, vähendatakse Ribavirin BioPartners'i annust kuni 7,5 mg/kg/ööpäevas.

Märkus 2: Ribavirin BioPartners'i pluss interferooniga alfa-2b ravitavatel täiskasvanud patsientidel ja lastel ja noorukitel vähendatakse interferoon alfa-2b annust poole annuse võrra.

Patsientide erirühmad

Kasutamine neerukahjustuse korral: Neerukahjustusega patsientidel on ribaviriini farmakokineetika muutunud kreatiniini kliirensi languse tõttu (vt lõik 5.2). Seetõttu soovitakse enne ravi alustamist ribaviriiniga hinnata kõigil patsientidel neerufunktsiooni. Ribaviriini ei tohi manustada patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min (vt lõik 4.3). Neerukahjustusega patsiente tuleks hoolikamalt jälgida võimaliku aneemia tekkimise suhtes. Kui seerumi kreatiniin tõuseb > 2,0 mg/dl (**Tabel 3**), tuleb Ribavirin BioPartners'i ja interferoon alfa-2b manustamine lõpetada.

Kasutamine maksakahjustuse korral: Ribaviriini ja maksafunktsiooni vahel ei ole farmakokineetilisi koostoimeid täheldatud (vt lõik 5.2). Maksakahjustusega patsientidel ei ole seetõttu ribaviriini annuste kohandamine vajalik. Ribaviriini kasutamine on vastunäidustatud tõsise maksakahjustusega või dekompenseeritud tsirroosiga patsientidel (vt lõik 4.3).

Kasutamine eakatel (≥ 65-aastased): Ribaviriini farmakokineetika ei sõltu oluliselt vanusest. Sarnaselt nooremate patsientidega tuleks enne ribaviriini manustamist hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 5.2).

Kasutamine alla 18-aastastel patsientidel: Ribaviriini võib 3-aastastel või vanematel lastel ja noorukitel kasutada kombinatsioonis interferooniga alfa-2b. Ravimvormi valik põhineb patsiendi individuaalsetel näitajatel (vt lõik 4.1). Ribaviriini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis teiste interferoonivormidega (st mitte alfa-2b) ei ole neil patsientidel uuritud.

HCV/HIV-ga koinfitseerunud patsiendid: Patsientidel, kes saavad ravi nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI) koos ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsiooniga, võib esineda suurenenud risk mitokondriaalse toksilisuse, laktatsidoosi ning maksa dekompensatsiooni tekkeks (vt lõik 4.4). Vt ka vastava antiretroviraalse ravimi tooteinfot.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Rasedus (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.3). Ribavirin BioPartners'i ravi ei tohi alustada enne, kui on saadud rasedustesti negatiivne vastus vahetult enne ravi algust.
- Imetamine.

- Anamneesis raske südamehaigus eelneva 6 kuu jooksul, sh ebastabiilne või ravile allumatu südamehaigus (vt lõik 4.4).
- Raske nõrgestava üldhaigusega patsiendid.
- Kroonilise neerupuudulikkusega patsiendid või kui kreatiniini kliirens on < 50 ml/min ja/või hemodialüüsil patsiendid.
- Raske maksakahjustus (Child-Pugh'i B või C klass) või dekompenseeritud maksatsirroos.
- Hemoglobiinopaatiaid (nt talasseemia, sirprakuline aneemia).
- Peginterferoon alfa-2b ravi on vastunäidustatud HCV/HIV-ga patsientidel, kellel esineb tsirroos ja Child-Pugh' skoor on ≥ 6 .

Lastel ja noorukitel:

- Olemasolev raske psühhiaatriline haigus, eriti raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse või selle esinemine anamneesis.

Koosmanustamise tõttu peginterferooniga alfa-2b või interferooniga alfa-2b:
Autoimmuunne hepatiit; või autoimmuunhaigus anamneesis.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS):

Mõnedel patsientidel on ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b või interferoon alfa-2b kombinatsioonravi ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise jälgimisperioodi jooksul esinenud raskeid KNS häireid, eriti depressiooni, enesetapumõtteid ja enesetapukatseid. Lastel ja noorukite puhul, kes saavad ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi, on enesetapumõtetest ja – katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4% vs 1%). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa-interferoonidega on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu, näiteks mõrvamõtted), bipolaarne häire, maania, segasusseisund ja vaimse seisundi muutused. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Kui psühhiaatrilised sümptomid püsivad või süvenevad, või tuvastatakse enesetapumõtted, on soovitatav ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b või interferoon alfa-2b ravi lõpetada ja patsienti jälgida ning vastavalt vajadusele psühhiaatriliselt ravida.

Patsiendid, kellel esineb või on anamneesis raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui osutub vajalikuks ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b või interferoon alfa-2b kombinatsioonravi täiskasvanud patsientidel, kel esineb või on anamneesis raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi. Ribaviriini ja interferooni alfa-2b või peginterferooni alfa-2b kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamneesis esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

Uimastavaid aineid kasutavad/kuritarvitavad patsiendid:

HCV infektsiooniga patsientidel, kellel samaaegselt esineb uimastavate ainete (alkohol, kanep jne) kasutamise häire, on alfainterferoon-ravi ajal suurem risk psühhiaatriliste häirete tekkeks või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemiseks. Kui neil patsientidel peetakse alfainterferoon-ravi vajalikuks, tuleb kaasuvate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja teiste uimastavate ainete kasutamise potentsiaali enne ravi alustamist hoolikalt hinnata ja sellega küllaldasel määral tegeleda. Vajadusel tuleb kaaluda interdistsiplinaarse lähenemise kasutamist, sealhulgas vaimse tervise spetsialisti või sõltuvushäirete spetsialisti kaasamist patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel. Patsiente peab ravi ajal ja ka pärast ravi lõppu tähelepanelikult jälgima. Psühhiaatriliste häirete ja uimastavate ainete kasutamise taastekkel või tekkel on soovitatav varane sekkumine.

Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid)

Interferooni (standard ja pegüleeritud)/ribaviriini kombinatsioonravi kuuri jooksul 3 kuni 17-aastastel patsientidel, mis kestis kuni 48 nädalat, olid sagedased kaalukaotus ja kasvu pärssumine (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Olemasolevad pikemaajalised andmed laste kohta, keda raviti standardinterferoon/ ribaviriini

kombinatsioonraviga, viitavad samuti olulisele kasvupeetusele (> 15-protsentiilne langus pikkuse protsentiilis võrreldes ravieelsega) 21% lastest, vaatamata sellele, et ravist oli möödunud enam kui 5 aastat.

Kasu/riski hindamine lastel iga juhtumi puhul eraldi

Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt hinnata kliinilistes uuringutes lastel ja noorukitel täheldatud ohutuslaste andmete suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

- On tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssimist, mille pöördumus ei ole kindlaks tehtud.
- Seda riski hinnates tuleb arvestada lapse haiguse iseloomuga, nt haiguse progresseerumise märkidega (märkimisväärne fibroos), komorbiidsustega, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (nt kaasnev HIV infektsioon), ja samuti ravivastuse prognoostilisi faktoreid (HCV genotüüpi ja viiruse hulka).

Kui vähegi võimalik, tuleks last ravida pärast puberteediea kasvuspurti, et vähendada kasvu pidurdumise riski. Puuduvad andmed pikaajalise toime kohta seksuaalsele küpsemisele.

Vastavalt kliiniliste uuringute tulemustele ei ole ribaviriini kasutamine monoterapiana efektiivne ja ribaviriini üksi ei kasutata. Kombinatsioonravi ohutus ja efektiivsus on tõestatud ainult ribaviriini tablettide kasutamisel koos peginterferoon alfa-2b või interferoon alfa-2b süstelahusega.

Valitud kroonilise hepatiit C uuringutes tehti kõigile patsientidele enne uuringusse lülitamist maksabiopsia, kuid teatud juhtudel (st patsiendid genotüübiga 2 ja 3) võib ravi olla õigustatud ka ilma histoloogilise kinnitusega. Kehtivate ravijuhiste alusel tuleb otsustada, kas maksabiopsia on enne ravi alustamist vajalik.

Hemolüüs: Kliinilistes uuringutes oli hemoglobiini taseme vähenemine < 10 g/dl jälgitav kuni 14% täiskasvanutel ja 7% lastel ja noorukitel, keda raviti ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b või interferoon alfa-2b kombinatsiooniga. Kuigi ribaviriin ei oma otsest toimet kardiovaskulaarsüsteemile, võib ribaviriinist tingitud aneemia kutsuda esile südame funktsiooni halvenemise või koronaarhaiguse sümptomite süvenemise või mõlemat. Seega tuleb ribaviriini manustada ettevaatusega neile patsientidele, kellel on olemasolev südamehaigus (vt lõik 4.3). Südame seisundit tuleb hinnata enne ravi algust ja jälgida kliiniliselt ravi jooksul, kui ilmneb mingi halvenemine tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Südame-veresoonkond: Südame paispuudulikkuse, müokardiinfarkti ja/või eelnevalt esinenud või praegu esinevate südame rütmihäiretega täiskasvanud patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Olemasoleva südamehaigusega patsientide puhul on soovitatav teha enne ravi ja ravi ajal elektrokardiogramme. Kardiaalsed arütmiaid (eelkõige supraventrikulaarsed) alluvad tavaliselt harilikule ravile, kuid võivad nõuda ka ribaviriinravi katkestamist. Puuduvad andmed südamehaiguse anamneesiga laste ja noorukite kohta.

Äge ülitundlikkus: Ägeda ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) tuleb ribaviriini manustamine otsekohe lõpetada ja rakendada vastavat ravi. Ajutised lööbed ei vaja ravi katkestamist.

Silma muutused: Ribaviriini kasutatakse kombinatsioonravis koos alfa-interferoonidega. Harvadel juhtudel on teatatud kombinatsioonravi korral koos alfa-interferoonidega retinopaatiast, sh võrkkesta veritsusest, reetina eksudaatidest, papillödeemist, optilisest neuropaatiast ja võrkkesta arteri või veeni oklusioonist, mis võib viia nägemise kadumiseni. Kõikidel patsientidel tuleb enne ravi algust teostada silmauuring. Kõikidele patsientidele, kes kaebavad nägemise vähenemise või kadumise üle tuleb teha kiire ja täielik silmauuring. Patsientidel, kellel on eelnevalt oftalmoloogilisi häireid (nt diabeetiline või hüpertensiivne retinopaatia), peab kombinatsioonravi ajal alfa-interferoonidega läbi viima perioodilisi oftalmoloogilisi uuringuid. Kombinatsioonravi alfa-interferoonidega tuleb katkestada patsientidel, kellel tekivad uued oftalmoloogilised häired või nende halvenemine.

Maksafunktsioon: Kõiki patsiente, kellel ravi ajal tekib märkimisväärsed maksafunktsiooni muutusi, tuleb hoolikalt jälgida. Ravi tuleb lõpetada patsientidel, kellel tekib koagulatsioonimarkerite prolongatsioon, mis võib viidata maksa dekompensatsioonile.

Võimalik immunosupressiooni süvenemine: Kirjanduse andmetel on pantsütopeenia (erütrotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide arvu märkimisväärne vähenemine) ja luuüdi supressioon tekkinud 3...7 nädala jooksul pärast peginterferooni ja ribaviiriini manustamist koos asatiopriiniga. Müelotoksilisus oli pöörduv 4...6 nädala jooksul pärast HCV-vastase ravi ja asatiopriini samaaegse kasutamise lõpetamist ning ei kordunud kummagi ravi taasalustamisel üksinda (vt lõik 4.5).

Kilpnäärme funktsiooni täiendav jälgimine lastel ja noorukitel:

Umbes 12 kuni 21%-l ribaviiriini ja interferooniga alfa-2b (pegüleeritud ja mittepegüleeritud) ravitud lastest tekkis kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) tõus. Ligikaudu 4%-l lastest esines TSH taseme mõõduv langus alla normaalse taseme piiri. Enne ravi alustamist interferooniga alfa-2b peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Interferoon alfa-2b (pegüleeritud ja mittepegüleeritud) raviga tohib alustada siis, kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Ribaviiriini ja interferoon alfa-2b ravi ajal ning ribaviiriini ja peginterferoon alfa-2b ravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kilpnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (nt TSH).

HCV/HIV koinfektsioon:

Mitokondriaalne toksilisus ja laktatsidoos:

HIV-positiivseid HCV-ga koinfitseerunud isikuid, kes saavad nukleosüdi pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI) ravi (eriti ddI ja d4T), tuleb interferooniga alfa-2b ja ribaviiriiniga ravida erilise ettevaatusega. NRTI-režiimil olevate HIV-positiivsete populatsiooni peavad arstid ribaviiriini manustamise korral tähelepanelikult jälgima mitokondriaalse toksilisuse markerite ja laktatsidoosi suhtes. Täpsemalt:

- Ribavirin BioPartners'i ja didanosini ei ole soovitatav koos manustada mitokondriaalse toksilisuse ohu tõttu (vt lõik 4.5).
- hoiduda tuleks Ribavirin BioPartners'i manustamisest koos stavudiiniga, et vältida mitokondriaalse toksilisuse ohu kattumist.

Maksa dekompensatsioon kaugelarenenud tsirroosiga HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel: Koinfitseerunud patsiendid, kellel on kaugelarenenud maksatsirroos ning kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), võib esineda suurenenud risk maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfa-interferooni või kombineerituna ribaviiriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda riski suurendada. Teised faktorid, mida koinfitseerunud patsientidel võib seostada kõrge riskiga maksa dekompensatsiooni tekkeks, on ravi didanosiiniga ja bilirubiini kontsentratsiooni tõus seerumis.

Koinfitseerunud patsiente, kes saavad nii antiretroviraalset (ARV) kui ka hepatiidivastast ravi, tuleb hoolikalt jälgida, hinnates ravi käigus nende Child-Pugh' skoori. Patsientidel, kellel tekib maksa dekompensatsioon, tuleb hepatiidivastane ravi koheselt katkestada ning antiretroviraalne ravi ümber hinnata.

Hematoloogilised kõrvalekalded HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel:

HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel, kes saavad ravi peginterferooniga alfa-2b/ribaviiriiniga ning kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), võib esineda suurenenud risk hematoloogiliste kõrvalekallete (nagu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia) tekkeks võrreldes ainult HCV-ga infitseerunud patsientidega. Kuigi enamus neist kõrvalekalletest taanduvad annuse vähendamise järgselt, tuleb sellel patsientide rühmal hematoloogilisi parameetreid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2 ja allpool "Laboratoorsed uuringud" ning lõik 4.8).

Patsientidel, keda ravitakse ribaviiriini ja zidovudiiniga, esineb suurenenud risk aneemia tekkeks; seetõttu ei ole ribaviiriini kasutamine koos zidovudiiniga soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsiendid madala CD4-rakkude arvuga:

HCV/HIV koinfitseerunud patsientide puhul on efektiivuse ja ohutuse andmed piiratud (N = 25) selliste isikute kohta, kelle CD4-rakkude arv on vähem kui 200 rakku/ μ l. Seetõttu tuleb madala CD4-rakkude arvuga patsiente ravida ettevaatusega.

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta vastava ravimi ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist Ribavirin BioPartners'iga ja peginterferooniga alfa-2b.

Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Patsientidel, kes on saanud ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b või interferoon alfa-2b kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b või interferoon alfa-2b pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus mõjuda kahjustavalt hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning käima regulaarselt hambaarsti juures kontrollis. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest lõpetada pärast oksendamist hoolikalt suud.

Laboratoorsed uuringud: Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teha vere kliiniline ja biokeemiline uuring (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, seerumi kreatiniin, maksafunktsiooni uuringud, kusihape). Enne ravi alustamist ribaviriiniga peaksid tulemused mahtuma järgmistesse piiridesse:

- | | |
|---------------------|--|
| • Hemoglobiin | Täiskasvanud: ≥ 12 g/dl (naistel); ≥ 13 g/dl (meestel) |
| | Lapsed ja noorukid: ≥ 11 g/dl (naistel); ≥ 12 g/dl (meestel) |
| • Trombotsüüdid | $\geq 100000/\text{mm}^3$ |
| • Neutrofiilide arv | $\geq 1500/\text{mm}^3$ |

Laboratoorseid uuringuid peab tegema 2. ja 4. ravinädalal ning edaspidi perioodiliselt vastavalt kliinilisele vajadusele. Ravi jooksul peab perioodiliselt määrama HCV-RNA taset (vt lõik 4.2).

Fertiilses eas naissoost patsiendid: Naissoost patsiendid peavad tegema igakuiselt rasedusteste kogu ravi jooksul ja 4 kuud pärast ravi lõppu. Meessoost patsientide naispartnerid peavad tegema igakuiselt rasedusteste kogu ravi jooksul ja 7 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 4.6).

Ribaviriini manustamisel võib hemolüüsi tõttu kusihappe tase tõusta; seetõttu tuleb sellise soodumusega patsiente hoolikalt jälgida podagra tekke võimaluse suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tulemused *in vitro* uuringutest inimese ja roti maksa mikrosoomide preparaattidega on näidanud, et ribaviriin ei metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümide kaudu. Ribaviriin ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüüme. Vastavalt toksilisuse uuringutele ei indutseeri ribaviriin maksa ensüüme. Seetõttu on P450 ensüümidega seotud koostoimete risk minimaalne.

Ribaviriin, millel on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibeeriv toime, võib mõjutada asatiopriini metabolismi ja põhjustada 6-metüülinoosiinmonofosfaadi (6-MTIMP) kuhjumist, mida on seostatud müelotoksilisusega asatiopriiniga ravi saavatel patsientidel. Pegüleeritud alfa interferoonide ja ribaviriini samaaegset manustamist koos asatiopriiniga tuleb vältida. Üksikuhtudel, mil ribaviriini ja asatiopriini koosmanustamisest saadav kasu ületab võimalikud ohud, soovitatakse asatiopriini samaaegsel manustamisel hoolikalt jälgida verepilti, et avastada müelotoksilisuse ilmingud; sellisel juhul tuleb nende ravimite kasutamine lõpetada (vt lõik 4.4).

Ribaviriini ja teiste ravimitega, v.a peginterferoon alfa-2b, interferoon alfa-2b ja antatsiidid, ei ole läbi viidud koostoimete uuringuid.

Interferoon alfa-2b: Mitmeannuselistes farmakokineetilistes uuringutes ei ole täheldatud ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b või interferoon alfa-2b vahelisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Antatsiidid: 600 mg ribaviriini biosaadavus vähenes samaaegsel manustamisel antatsiidiga, mis sisaldab magneesiumi, alumiiniumi ja simetikooni; AUC_{0-24} vähenes 14%. On võimalik, et vähenenud biosaadavus selles uuringus oli tingitud ribaviriini aeglustunud transpordist või pH muutusest. Antud koostoime ei oma kliinilist tähendust.

Nukleosiidide analoogid: Nukleosiidide analoogide kasutamine üksi või kombinatsioonis teiste nukleosiididega on põhjustanud laktatsidoosi teket. Farmakoloogiliselt suurendab ribaviriin *in vitro* puriini nukleosiidide fosforüleeritud metaboliitide hulka. Nimetatud aktiivsus võib potentseerida puriini nukleosiidide analoogide (nt didanosiin või abakaviir) poolt indutseeritud laktatsidoosi tekke riski. Ribavirin BioPartners'i manustamine koos didanosiiniga ei ole soovitatav. On esinenud teateid mitokondriaalse toksilisuse tekkest, eriti laktatsidoosist ja pankreatiidist, mis on mõningatel juhtudel osutunud fataalseks (vt lõik 4.4).

Aneemia ägenemisest ribaviriini tõttu on teatatud, kui zidovudiini on kasutatud HIV raviskeemis, kuigi täpne mehhanism on välja selgitamata. Ribaviriini kasutamine koos zidovudiiniga ei ole soovitatav suurenenud aneemia riski tõttu (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda zidovudiini asendamist juba välja töötatud antiretroviraalse kombinatsioonravi (ART) skeemis. See on eriti oluline neil patsientidel, kellel on teadaolevalt anamneesis zidovudiini poolt põhjustatud aneemiat.

Pika poolväärtusaja tõttu võivad kõik võimalikud koostoimed püsida kuni 2 kuud (5 ribaviriini poolväärtusaega) pärast ribaviriini ravi lõppu (vt lõik 5.2).

Puuduvad andmed ribaviriini koostoimete kohta mitte-nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite või proteaasi inhibiitoritega.

Kirjanduses on teateid vastuoluliste tulemuste kohta abakaviiri ja ribaviriini koosmanustamisel. Mõnede andmete põhjal võib oletada, et HIV/HCV koinfitseerunud patsientidel, kes saavad abakaviiri sisaldavat ART ravi, võib esineda suurenenud oht pegüleeritud interferooni/ribaviriini ravile madalama ravivastuse määra tekkeks. Mõlema ravimi koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ribavirin BioPartners'i kasutamine raseduse ajal on vastunäidustatud.

Prekliinilised andmed:

- Fertiilsus: Loomkatsetes on ribaviriin põhjustanud pöörduvat toimet spermatogeneesile (vt lõik 5.3).
- Teratogeensus: Ribaviriini märkimisväärset teratogeenset ja/või embrüotoksilist potentsiaali on tõestatud kõigil loomaliikidel, kellel on vastavaid uuringuid läbi viidud, esinedes juba annuste juures 1/20 inimesele soovitatavast annusest (vt lõik 5.3).
- Genotoksilisus: Ribaviriin on genotoksiline (vt lõik 5.3).

Naissoost patsiendid: Ribaviriini ei tohi kasutada rasedatel naistel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.3). Erilise hoolega tuleb vältida naissoost patsientide rasestumist (vt lõik 5.3). Ribaviriinravi ei tohi alustada enne, kui vahetult enne ravi algust tehtud rasedustesti tulemus on negatiivne. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi jooksul ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist; sellel ajal tuleb igakuiselt teha rasedustest. Kui rasestumine toimub ravi ajal või 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu, tuleb patsienti teavitada ribaviriini märkimisväärsest teratogeensususe riskist lootele.

Meessoost patsiendid ja nende naissoost partnerid: Erilise hoolega tuleb vältida ribaviriini võtvate meessoost patsientide partnerite rasestumist (vt lõigud 4.3 ja 5.3). Ribaviriin akumulereb rakusiseselt ja elimineerub organismist väga aeglaselt. Ei ole teada, kas spermas sisalduv ribaviriin avaldab potentsiaalset teratogeenset või genotoksilist toimet inimese embrüole/lootele. Kuigi andmed umbes 300 prospektiivselt jälgitud raseduse kohta juhtudel, kus tulevane isa oli saanud ribaviriini, ei ole näidanud väärengute tekkeriski suurenemist üldpopulatsiooniga võrreldes ega ka mingi spetsiifilise väärengu esinemist, peavad meespatsiendid või nende fertiilses eas naispartnerid kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ribaviriini ravi jooksul ja 7 kuud pärast ravi lõppu. Meestel, kelle

partnerid on rasedad, tuleb soovitada kondoomi kasutamist, et viia miinimumini tuppe sattuda võiva ribaviriini hulk.

Imetamine: Ei ole teada, kas ribaviriin eritub inimese rinnapiima. Võimalike kõrvaltoimete tõttu rinnapiimatoidul olevale lapsele tuleb rinnaga toitmise enne ravi alustamist lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ribaviriin ei oma märkimisväärsed toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele, kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b või interferooniga alfa-2b võib toime siiski esineda. Seega tuleb patsientidel, kes tunnevad ravi ajal väsimust, unisust või segasust, soovitada vältida autojuhtimist ja töötamist masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Täiskasvanud patsiendid:

Ribaviriini ohutust on hinnatud nelja kliinilise uuringu andmete põhjal eelnevalt interferooniga ravimata patsientidel: kahes uuringus kasutati ribaviriini kombinatsioonis interferooniga alfa-2b, kahes uuringus kasutati ribaviriini kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b.

Interferoonravi järgselt retsidiveerunud patsiendid, keda ravitakse interferoon alfa-2b ja ribaviriini kombinatsioonraviga või keda ravitakse lühemat aega, kogevad tõenäoliselt vähem kõrvaltoimeid kui järgnevalt kirjeldatud.

Kõrvaltoimed, mis on loetletud **tabelis 4** põhinevad kogemustele kliinilistest uuringutest täiskasvanud varem ravi mittesaanud patsientidel, keda raviti 1 aasta jooksul ning turustamisjärgsest kasutamisest. Teatud hulk kõrvaltoimeid, mida üldiselt omistatakse interferoonravile, kuid millest on teatatud seoses hepatiit C raviga (kombinatsioonis ribaviriiniga) on samuti viiteks loetletud **tabelis 4**. Lisaks vaadake peginterferoon alfa-2b ja interferoon alfa-2b ravimi omaduste kokkuvõtteid, et leida kõrvaltoimeid, mida võidakse omistada interferoonide monoterapiale. Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmiseid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$); teadmata. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4 Kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute ajal või ribaviriini turustamisjärgsel kasutamisel koos pegüleeritud interferooniga alfa-2b või interferooniga alfa-2b	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Viirusinfektsioon, farüngiit
Sage:	Bakteriaalne infektsioon (sh sepsis), seeninfektsioon, gripp, hingamisteede infektsioon, bronhiit, <i>herpes simplex</i> , sinusiit, keskkõrvapõletik, riniit, kuseteede infektsioon
Aeg-ajalt:	Süstekoha infektsioon, alumiste hingamisteede infektsioon
Harv:	Pneumoonia*
Hea-, pahaloormulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage:	Täpsustamata kasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, neutropeenia
Sage:	Hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia*

Teadmata:	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombootiline trombotsütopeeniline purpur
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt:	Ülitundlikkus ravimi suhtes
Harv:	Sarkoidoos*, reumatoidartriit (uus või süvenenud)
Teadmata:	Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriksioon, anafülaksia
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism, hüpertüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus
Sage:	Hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpokaltseemia, dehüdratsioon, suurenenud söögiisu, janu
Aeg-ajalt:	Melliitdiabeet, hüpertriglütserideemia*
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage:	Depressioon, ärevus, emotsionaalne labiilsus, unetus
Sage:	Suitsiidimõtted, psühhos, agressiivne käitumine, segasus, agitatsioon, viha, meeleolu muutus, ebanormaalne käitumine, närvilisus, unehäire, libiido langus, apaatia, ebanormaalsed unenäod, nutmine
Aeg-ajalt:	Enesetapukatsed, paanikahood, hallutsinatsioon
Harv:	Bipolaarne häire*
Väga harv:	Enesetapp*
Teadmata:	Mõrvamõtted*, maania*, muutused vaimses tervises
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus, suukuivus, halvenenud keskendumisvõime
Sage:	Amneesia, mälu kahjustus, minestus, migreen, ataksia, paresteesia, düsfoonia, maitsetundlikkuse kadu, hüpoesteesia, hüperesteesia, hüpertoonia, unisus, tähelepanuhäire, treemor, düsgeusia
Aeg-ajalt:	Neuropaatia, perifeerne neuropaatia
Harv:	Krambid (konvulsioon)*
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne verejooks*, tserebrovaskulaarne isheemia*, entsefalopaatia*, polüneuropaatia*
Teadmata:	Näo halvatus, mononeuropaatiad
Silma kahjustused	
Sage:	Nägemise kahjustus, hägune nägemine, konjunktiviit, silma ärritus, silma valu, ebanormaalne nägemine, pisarakanali häire, kuiv silm
Harv:	Võrkkesta verejooksud*, retinopaatiad (sh makulaarne ödeem)*, võrkkesta arteri oklusioon*, võrkkesta veeni oklusioon*, optiline neuriiit*, papillödeem*, nägemisteravuse või nägemisvälja kadu*, reetina eksudaadid
Kõrva ja labürindi kahjustused	

Sage:	Vertiigo, kuulmise kahjustus/kadu, tinnitus, kõrvavalu
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioon, tahhükardia
Aeg-ajalt:	Müokardi infarkt
Harv:	Kardiomiopaatia*, südame rütmihäire*
Väga harv:	Südame isheemia*
Teadmata:	Perikardi efusioon*, perikardiit*
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Hüpotensioon, hüpertensioon, õhetus
Harv:	Vaskuliit
Väga harv:	Perifeerne isheemia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	Düspnoe, köhimine
Sage:	Ninaverejooks, respiratoorne häire, hingamisteede turse, siinuste turse, ninakinnisus, rinorröa, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, neelu- ja kõripiirkonna valu, mitteproduktiivne köha
Väga harv:	Kopsuinfiltraadid*, pneumoniit*, interstitsiaalne pneumoniit*
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
Sage:	Haavandiline stomatiit, stomatiit, haavandid suus, koliit, valu paremal ülakõhus, düspepsia, gastroösofageaalne refluks*, glossiit, keeliit, pingetunne kõhus, igemete veritsus, gingiviit, vedel väljaheide, hamba kahjustus, kõhukinnisus, kõhupuhitus
Aeg-ajalt:	Pankreatiit*, valu suus
Harv:	Isheemiline koliit
Väga harv:	Haavandiline koliit*
Teadmata:	Periodondi häire, hamba häire
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hepatomegalia, ikterus, hüperbilirubineemia*
Väga harv:	Hepatotoksilisus (sh letaalsed juhud)*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, kihelus, nahakuivus, lööve
Sage:	Psoriaas, psoriaasi süvenemine, ekseem, valgustundlikkusreaktsioon, makulopapuloosne lööve, erütematoosne lööve, öine higistamine, hüperhidroos, dermatiit, akne, furunkul, erüteem, urtikaaria, nahakahjustus, verevalum, suurenenud higistamine, ebanormaalne juuste tekstuur, küüne kahjustus*
Harv:	Naha sarkoidoos
Väga harv:	Stevens Johnsoni sündroom*, toksiline epidermise nekrolüüs*, multiformne erüteem*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit, seljavalu, lihasspasmid, valu jäsemes

Aeg-ajalt:	Luuvalu, lihasnõrkus
Harv:	Rabdomüolüüs*, müosiit*
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Sagenenud urineerimine, polüuuria, muutused uriinis
Harv:	Neerupuudulikkus, neerufunktsiooni puudulikkus*
Väga harv:	Nefrootiline sündroom*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	<u>Naistel</u> : amenorröa, menorraagia, menstruatsioonihäire, düsmenorröa, valu rinnus, munasarjade kahjustus, tupe kahjustus. <u>Meestel</u> : impotentsus, prostatiit, erektsioonihäire, seksuaalfunktsiooni häire (täpsustamata)*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, püreksia, gripitaoline haigus, astenia, ärrituvus
Sage:	Valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, perifeerne ödeem, halb enesetunne, valu süstekohal, enesetunde muutused, janu
Aeg-ajalt:	Näo ödeem
Harv:	Süstekoha nekroos
Uuringud	
Väga sage:	Kehakaalu langus
Sage:	Kahin südames

* Kuna ribaviriini kirjutatakse alati välja koos alfa interferooni sisaldava ravimiga ja nimetatud kõrvaltoimed, sh need, mis peegeldavad turustamisjärgset kogemust, ei luba täpset esinemissageduse mõõtmist, on ülaltoodud esinemissagedused saadud kliinilistest uuringutest, kus ribaviriini kasutati kombinatsioonis interferoon alfa-2b-ga (pegüleeritud või mittepegüleeritud).

Hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemist > 4 g/dl võrra täheldati 30%-l patsientidest, keda raviti ribaviriini ja peginterferooniga alfa-2b ja 37%-l patsientidest, keda raviti ribaviriini ja interferooniga alfa-2b. Hemoglobiini sisaldus langes allapoole 10 g/dl 14%-l täiskasvanud patsientidest ja 7%-l lastest ja noorukitest, keda raviti ribaviriiniga kombinatsioonis kas peginterferooniga alfa-2b või interferooniga alfa-2b.

Enamik aneemia, neutropeenia ja trombotsütopeenia juhte olid kerged (WHO 1. või 2. järk). Patsientidel, keda raviti ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b kombinatsiooniga olid mõned raskemad neutropeenia juhud (WHO 3. järk: 39 juhtu 186-st [21%]; ja WHO 4. järk: 13 juhtu 186-st [7%]); WHO 3. järgu leukopeeniast teatati selles ravirühmas 7%.

Hemolüüsist tingitud kusihaape taseme ja kaudse bilirubiini väärtuste suurenemine esines mõnedel patsientidel, keda raviti ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b või interferoon alfa-2b kombinatsiooniga, kuid näitajad normaliseerusid 4 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Kombinatsioonravi saanud eelnevalt kõrgeenenud kusihaape tasemega patsientidest ilmnes kliiniline podagra väga vähestel juhtudel, kuid ükski neist ei vajanud ravi modifitseerimist ega ravi lõpetamist kliinilises uuringus.

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid:

HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel, kes said ribaviriini kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b, täheldati uuringutes esinemissagedusega $> 5\%$ teiste kõrvaltoimetena (toimed, mida ei täheldatud monoinfitseeritud patsientide puhul) järgmisi toimeid: suu kandidoos (14%), omandatud lipodüstroofia (13%), CD4 lümfotsüütide arvu langus (8%), söögiisu langus (8%), gammaglutamüültransferaasi sisalduse tõus (9%), seljavalu (5%), vere amülaasi sisalduse tõus (6%), vere piimhappe sisalduse tõus (5%), tsütolüütiline hepatiit (6%), lipaasi sisalduse tõus (6%) ja jäsemevalu (6%).

Mitokondriaalne toksilisus:

HIV-positiivsetel HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes on NRTI-režiimil ning saavad lisaks ribaviiriini, on täheldatud mitokondriaalset toksilisust ja laktatsidoosi (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed näitajad HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel:

Kuigi hematoloogilised toksilisused, nagu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia, ilmnesid sagedamini HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel, taandus enamuse neist annuse modifitseerimise järgselt ning ravi enneaegne katkestamine oli vajalik harva (vt lõik 4.4). Hematoloogilisi kõrvalekaldeid esines sagedamini patsientidel, kes said ribaviiriini kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b võrreldes patsientidega, kes said ribaviiriini kombinatsioonis interferooniga alfa-2b. Uuringus 1 (vt lõik 5.1) täheldati neutrofiilide absoluutarvu langust madalamale kui 500 raku/mm^3 4%-l (8/194) patsientidest ning vereliistakute arvu langust madalamale kui $50000/\text{mm}^3$ 4%-l (8/194) patsientidest, kes said ribaviiriini kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b. Aneemiast (hemoglobiini $< 9,4 \text{ g/dl}$) teatati 12%-l (23/194) patsientidest, kes said ribaviiriini kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b.

CD4 lümfotsüütide arvu langus:

Ribaviiriini ja peginterferoon alfa-2b kombinatsioonravi seostati CD4+ rakkude absoluutarvu vähenemisega esimese 4 nädala jooksul ilma CD4+ rakkude protsentuaalse vähenemiseta. CD4+ rakkude hulga langus oli pöörduv annuse vähendamise või ravi katkestamise järgselt. Ribaviiriini kasutamine kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b ei avaldanud negatiivset mõju HIV-vireemia seisundi kontrollile ravi käigus või ravi järgselt. Koinfitseerunud patsientide kohta, kelle CD4+ rakkude arv on $< 200/\mu\text{l}$, on ohutuse andmed piiratud ($N = 25$) (vt lõik 4.4).

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist ribaviiriiniga kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b.

Lapsed ja noorukid:

Kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b

Kliinilises uuringus 107 lapse- ja noorukieas patsiendil (vanuses 3 kuni 17 aastat), keda raviti peginterferoon alfa-2b ja ribaviiriini kombinatsioonraviga, oli 25%-l patsientidest vajalik annust kohandada, kõige sagedamini aneemia, neutropeenia ja kaalukaotuse tõttu. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas. Kuni 48 nädalat kestnud pegüleeritud interferooni alfa-2b ja ribaviiriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mille pöördumus ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.4). Ravi jooksul esines väga sageli kaalukaotust ja kasvu pärssumist (ravi lõpus oli ravieelsega võrreldes keskmine kehakaalu ja pikkuskasvu protsentiili vähenemine vastavalt 15 protsentiili ja 8 protsentiili) ja kasvukiiruse pärssumist (< 3 protsentiil 70%-l patsientidest).

24-nädalase ravijärgse jälgimisperioodi lõpuks olid keskmised kehakaalu ja pikkuse protsentiilsed langused esialgses võrreldes vastavalt 3 protsentiili ja 7 protsentiili ja 20%-l lastest jätkus kasvu langus (kasvukiirus < 3 protsentiili). Selle uuringu pikaajalise jälgimisperioodi vaheandmete alusel esines pikkuse protsentiilne vähenemine > 15 protsentiili 22% (16/74) lastest, kellest 3 (4%) lapsel esines vähenemine > 30 protsentiili vaatamata sellele, et ravist oli möödunud rohkem kui 1 aasta. Keskmise pikkuse protsentiilne vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi 1. aastal oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel (vt lõik 4.4).

Selles uuringus olid kõige valdavamad kõrvaltoimed kõigil isikutel pürekia (80%), peavalu (62%), neutropeenia (33%), väsimus (30%), isutus (29%) ja punetus süstekohas (29%). Ainult üks isik katkestas ravi kõrvaltoime tõttu (trombotsütopeenia). Enamik selles uuringus teatatud kõrvaltoimetest olid raskuselt kerged või möödukad. Rasketest kõrvaltoimetest teatati 7%-l (8/107) kõigist isikutest ja nende hulka kuulusid valu süstekohas (1%), valu jäsemetes (1%), peavalu (1%), neutropeenia (1%) ja pürekia (4%). Sellel patsientide populatsioonis ilmnunud tähtsad ravinõudvad kõrvaltoimed olid närvilisus (8%), agressioon (3%), viha (2%), depressioon/depressiivne meeleolu (4%) ja hüpotüreoidism (3%) ning 5 isikut said hüpotüreoidismi/tõusnud TSH taseme raviks levotüroksiinravi.

Kombinatsioonis interferooniga alfa-2b

Kliinilises uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6% 118-st 3- kuni 16-aastasest lapsest ja noorukist. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil piiratud hulgal uuritud lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuse (keskmine protsentiilne vähenemine 9 protsentiili) kui kaalu (keskmine protsentiilne vähenemine 13 protsentiili) protsentuaalne vähenemine. 5-aastase ravijärgse jälgimisperioodi jooksul vastas laste keskmine pikkus 44. protsentiilile, mis oli väiksem normatiivse populatsiooni mediaanist ja väiksem kui nende keskmine esialgne pikkus (48. protsentiil). Pikkuse protsentiilne vähenemine > 15 protsentiili esines 97-st lapsest kahekümnel (21%), kellest 10 lapsel 20-st esines perioodil ravi algusest kuni pikaajalise jälgimisperioodi (kuni 5 aastat) lõpuni pikkuse protsentiilne vähenemine > 30 protsentiili. Kuni 48 nädalat kestnud interferooni alfa-2b ja ribaviiriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mille pöördumus ei ole kindlaks tehtud. Keskmise pikkuse protsentiilne vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks võrreldes esialgsesega oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel (vt lõik 4.4).

Lisaks esines enesetapumõtteid või -katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4% vs 1%). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini ka süstekoha reaktsioone, pürekasiat, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30%-l patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, kõige sagedamini aneemia ja neutropeenia tõttu.

Teatatud kõrvaltoimed, mis on loetletud **tabelis 5** põhinevad kogemustel kahest lastel ja noorukitel teostatud multitsentrilisest kliinilisest uuringust, milles kasutati ribaviiriini koos interferooniga alfa-2b või peginterferooniga alfa-2b.. Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmiseid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5 Kõrvaltoimed, millest on väga sageli, sageli või aeg-ajalt teatatud lastel ja noorukitel ribaviiriiniga kombinatsioonis interferooniga alfa-2 või peginterferooniga alfa-2b läbi viidud kliiniliste uuringute ajal	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Viirusinfektsioon, farüngiit
Sage:	Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, kopsuinfektsioon, nasofarüngiit, streptokokk-farüngiit, keskkõrvapõletik, sinusiit, hamba abstsess, gripp, suu herpes, <i>herpes simplex</i> , kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Aeg-ajalt:	Kopsupõletik, askaridoos, enterobiaas, <i>herpes zoster</i> , tselluliit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage:	Täpsustamata kasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, neutropeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage:	Hüpotüreoidism
Sage:	Hüpertüreoidism, virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus, suurenenud söögiisu, vähenenud söögiisu
Sage:	Hüpertriglütserideemia, hüperurikeemia

Psühhiaatrilised häired	
Väga sage:	Depressioon, unetus, emotsionaalne labiilsus
Sage:	Suitsiidimõtted, agressiivsus, segasus, afektilabiilsus, käitumishäire, agitatsioon, somnambulism, ärevus, meeleolu muutused, rahutus, närvilisus, unehäire, ebanormaalsed unenäod, apaatia
Aeg-ajalt:	Ebatavaline käitumine, depressiivne meeleolu, emotsionaalne häire, hirm, õudusunenäod
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus
Sage:	Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpoesteesia, hüperesteesia, halvenenud keskendumisvõime, unisus, halvenenud keskendumisvõime, une halb kvaliteet
Aeg-ajalt:	Neuralgia, letargia, psühhomotoorne hüperaktiivsus
Silma kahjustused	
Sage:	Konjunktiviit, silma valu, ebanormaalne nägemine, pisarakanali häire
Aeg-ajalt:	Konjunktivi hemorraagia, kihelus silmas, keratiit, hägune nägemine, fotofoobia
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage:	Peapööritus
Südame häired	
Sage:	Tahhükardia, palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired	
Sage:	Kahvatus, õhetus
Aeg-ajalt:	Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage:	Düspnoe, tahhüpnöe, ninaverejooks, köhimine, ninakinnisus, nina ärritus, rinorröa, aevastamine, farüngolanrüngaalne valu
Aeg-ajalt:	Hingeldus, ebamugavustunne ninas
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhuvalu, valu ülakõhus, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus
Sage:	Haavandid suus, haavandiline stomatiit, stomatiit, aftoosne stomatiit, düspepsia, glossiit, gastroösofageaalne refluks, pärasoole kahjustus, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba kahjustus, ebamugavustunne kõhus, valu suus
Aeg-ajalt:	Gingiviit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Ebanormaalne maksafunktsioon
Aeg-ajalt:	Hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, lööve

Sage:	Kihelus, valgustundlikkusreaktsioon, makulopapuloosne lööve, ekseem, hüperhidroos, akne, nahakahjustus, küüne kahjustus, naha värvusetuks muutumine, nahakuivus, erüteem, verevalum
Aeg-ajalt:	Pigmentatsiooni muutused, atoopiline dermatiit, naha ketendus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Valu jäsemetes, seljavalu, lihaskontrakatuur
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Enurees, sagenenud urineerimine, uriinipidamatus, proteiinuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	<u>Naistel</u> : amenorröa, menorraagia, menstruaaltsüklihäire, tupe kahjustus. <u>Meestel</u> : valu munandites
Aeg-ajalt:	<u>Naistel</u> : düsmenorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, süstekoha erüteem, valu süstekohal, väsimus, külmavärinad, pürektsia, gripilaadne haigestumine, halb enesetunne, ärrituvus
Sage:	Valu rinnus, ödeem, valu, kihelus süstekohal, lööve süstekohal, kuivus süstekohal, külmatunne
Aeg-ajalt:	Ebamugavustunne rinnus, näopiirkonna valu, induratsioon süstekohal
Uuringud	
Väga sage:	Kasvukiiruse vähenemine (vanusele vastava kasvu ja/või kehakaalu vähenemine)
Sage:	Kilpnäärme stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, türoglobuliini taseme tõus
Aeg-ajalt:	Positiivsed kilpnäärmevastased antikehad
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage:	Naha rebend
Aeg-ajalt:	Põrutus

Ribaviriini/peginterferoon alfa-2b kliinilises uuringus oli enamik muutusi laboratoorsetes väärtustes kerged või mõõdukad. Hemoglobiini, valgete vererakkude arvu, vereliistakute, neutrofiilide arvu vähenemise ja bilirubiini taseme tõusu tõttu võib olla vajalik annuse vähendamine või ravi püsiv lõpetamine (vt lõik 4.2). Kui mõnedel ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldati kliinilises uuringus laboratoorsete väärtuste muutusi, taastusid väärtused esialgsele tasemele paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

4.9 Üleannustamine

Ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b või interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on teatatud üleannustamise juhust, kus suitsiidikatsel kasutatud maksimaalne ööpäevane annus oli 10 g ribaviriini (50 x 200 mg) ja 39 MRÜ interferoon alfa-2b (13 nahaalust süstet, ühe sisaldus 3 MRÜ). Patsient viibis intensiivravis 2 päeva jälgimisel ja selle aja jooksul ei täheldatud üleannustamisest tingitud kõrvaltoimeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Otseselt toimivad viirusevastased ained, nukleosiidid ja nukleotiidid (v.a pöördtranskriptaasi inhibiitorid), ATC-kood: J05AB04.

Ribaviriin on sünteetiline nukleosiidi analoog, mis on *in vitro* tõestatud mõnede RNA- ja DNA-viiruste vastase aktiivsusega. Ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsiooni HCV vastase toime mehhanism on teadmata. Kroonilise hepatiit C monoterapiat ribaviriini suukaudsete ravimvormidega on uuritud mitmetes kliinilistes uuringutes. Nende uuringute tulemused näitasid, et ribaviriini monoterapiat ei elimineerinud hepatiidiviirust (HCV-RNA) ega parandanud maksa histoloogilist pilti pärast 6...12-kuulist ravi ja 6 kuud pärast ravi lõppu.

Ribaviriini kliinilised uuringud täiskasvanutel

Ribaviriini kasutamist kombinatsioonravis interferooniga alfa-2b on hinnatud mitmes kliinilises uuringus. Uuringusse valiti järgmiste näitajatega kroonilise hepatiit C patsiendid: HCV-RNA positiivne polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) meetodil (> 30 RÜ/ml), kroonilise hepatiidi diagnoos kinnitatud maksabiopsia histoloogilise analüüsiga, teised tekkepõhjused välistatud ja seerumi ALAT suurenenud.

Eelnevalt ravi mittesaanud patsiendid

Interferooni kasutamist eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel on hinnatud kolmes uuringus; 2 uuringut kombinatsiooniga ribaviriin + interferoon alfa-2b (C95-132 ja I95-143) ja üks kombinatsiooniga ribaviriin + peginterferoon alfa-2b (C/I98-580). Kõigil juhtudel kestis ravi 1 aasta ja ravile järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Püsiv ravivastus jälgimisperioodi lõpus oli oluliselt parem ribaviriini lisamisel interferoonile alfa-2b (41% vs 16%, $p < 0,001$).

Kliinilised uuringud C95-132 ja I95-143 näitasid, et ribaviriin + interferoon alfa-2b kombinatsioonravi on märkimisväärselt efektiivsem kui interferoon alfa-2b monoravi (püsiv ravivastus 2 korda kõrgem). Kombinatsioonravi vähendas ka retsidiivide hulka.

Kliinilises uuringus C/I98-580 raviti 1530 eelnevalt ravi mittesaanud patsienti 1 aasta jooksul ühega järgnevatest kombinatsioonirežiimidest:

- Ribaviriin (800 mg/päevas) + peginterferoon alfa-2b (1,5 mikrogrammi/kg/nädalas) (n = 511).
- Ribaviriin (1000/1200 mg/päevas) + peginterferoon alfa-2b (1,5 mikrogrammi/kg/nädalas ühe kuu jooksul, millele järgnes 0,5 mikrogrammi/kg/nädalas 11 kuu jooksul) (n = 514).
- Ribaviriin (1000/1200 mg/päevas) + interferoon alfa-2b (3 MRÜ 3 korda nädalas) (n = 505).

Selles uuringus oli ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b (1,5 mikrogrammi/kg/nädalas) kombinatsioonravi märgatavalt efektiivsem kui ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi, eriti genotüübi 1 puhul. Püsivat ravivastust hinnati tulemuse järgi 6 kuud pärast ravi lõppu.

HCV genotüüp ja viiruskoopiate algne tase on prognostilised faktorid, mis mõjutavad ravivastust. Antud uuring näitas, et ravitulemust mõjutab ka peginterferooniga alfa-2b või interferooniga alfa-2b kombinatsioonis manustatava ribaviriini annus. Patsientidel, kes said ribaviriini annuses $> 10,6$ mg/kg (800 mg annus tüüpilisele 75 kg patsiendile), said märgatavalt parema ravivastuse, võrreldes $\leq 10,6$ mg/kg ribaviriini saanud patsientidega; seda sõltumata genotüübist või viiruskoopiate arvust (**Tabel 6**). Kõige kõrgem ravivastus oli patsientidel, kes said ribaviriini $> 13,2$ mg/kg.

Tabel 6 Ribaviriini + peginterferoon alfa-2b püsiv ravivastus (ribaviriini annuse [mg/kg], genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi)				
HCV genotüüp	Ribaviriini annus (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kõik genotüübid	Kõik	54%	47%	47%

	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Genotüüp 1	Kõik	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genotüüp 1 ≤ 600000 RÜ/ml	Kõik	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotüüp 1 > 600000 RÜ/ml	Kõik	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Genotüüp 2/3	Kõik	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P1,5/R Ribaviriin (800 mg) + peginterferoon alfa-2b (1,5 mikrogrammi/kg)

P0,5/R Ribaviriin (1000/1200 mg) + peginterferoon alfa-2b (1,5 kuni 0,5 mikrogrammi/kg)

I/R Ribaviriin (1000/1200 mg) + interferoon alfa-2b (3 milj. RÜ)

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbi viidud kaks kliinilist uuringut. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 7**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise hepatiit C-ga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas ribaviriini (800 mg/ööpäevas) pluss peginterferooni alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas) või ribaviriini (800 mg/ööpäevas) pluss interferooni alfa-2b (3 MRÜ TIW) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise hepatiit C-ga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas ribaviriini (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) pluss peginterferooni alfa-2b (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) või ribaviriini (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) pluss interferooni alfa-2b (3 MRÜ TIW). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800000 RÜ/ml (Amplacor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 7 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast ribaviriini manustamist kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b						
	Uuring 1¹			Uuring 2²		
	Ribaviriin (800 mg/ööpäevas) + peginterferoon alfa-2b (1,5 µg/kg/nädalas)	Ribaviriin (800 mg/ööpäevas) + interferoon alfa-2b (3 MRÜ TIW)	p väärtus ^a	Ribaviriin (800-1200 mg/ööpäevas) ^d + peginterferoon alfa-2b (100 või 150 ^c µg/nädalas)	Ribaviriin (800-1200 mg/ööpäevas) ^d + interferoon alfa-2b (3 MRÜ TIW)	p väärtus ^b
Kõik	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MRÜ = miljonit rahvusvahelist ühikut; TIW = kolm korda nädalas.

a: p väärtus põhineb Cochran-Mantel Haenszel Chi ruudu testil.

b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.

c: patsiendid < 75 kg said peginterferooni alfa-2b 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said peginterferooni alfa-2b 150 µg/nädalas.

d: Ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60...75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

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

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

Histoloogiline ravivastus

Uuringus 1 võeti maksa biopsiad enne ja pärast ravi 210-lt patsiendilt 420-st (51%). Nii Metavir skoor kui ka Ishak aste vähenesid patsientidel, kes said ribaviriini kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b. Langus oli märkimisväärne ravivastuse saavutanud patsientidel (-0,3 Metavir ja -1,2 Ishak) ning stabiilne (-0,1 Metavir ja -0,2 Ishak) ravivastust mittesaavutanud patsientide seas. Umbes ühel kolmandikul püsiva ravivastuse saanutel täheldati seisundi paranemist ning seisundi halvenemist ei täheldatud kellelgi. Fibroosi osas selles uuringus paranemist ei täheldatud. HCV genotüüp 3-ga infitseerunud patsientidel täheldati steatoosi märkimisväärselt paranemist.

Retsidiiviga patsientide korduv ravi ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsiooniga

Kahes uuringus (C95-144 ja I95-145) hinnati ribaviriini ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi retsidiveerunud haigusega patsientidel. 345 kroonilise hepatiit C patsienti, kellel interferoonravi järgselt tekkis retsidiiv, said 6 kuud ravi ja olid ravijärgselt 6 kuud jälgimisel. Kombinatsioonravi ribaviriini + interferoon alfa-2b andis 10 korda kõrgema püsiva viroloogilise vastuse võrreldes interferoon alfa-2b monoraviga (49% vs 5%, $p < 0,0001$). See eelis säilis sõltumata standardsetest interferoon alfa-2b ravitulemust mõjutavatest teguritest, nagu viirusekoopiate hulk, HCV genotüüp ja histoloogiline staadium.

Pikaajalise efektiivsuse andmed – täiskasvanud

Kahte laiaulatuslikku pikaajalist ravijärgsesse jälgimisuuringusse kaasati 1071 patsienti ja 567 patsienti, kes olid eelnenud uuringutes ravi saanud vastavalt kas mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos ribaviriiniga või ilma) ning pegüleeritud interferooniga alfa-2b (koos ribaviriiniga või ilma). Uuringute eesmärgiks oli jälgida püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnata jätkuva negatiivse vireemia mõju kliinilisele ravivastusele. Vähemalt 5 aastat kestnud pikaajaline ravijärgne jälgimine viidi läbi vastavalt 462 patsiendil ning 327 patsiendil. Uuringutes esines retsidiiv vastavalt 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st ning ainult 3-l püsiva ravivastusega patsiendil 366-st.

Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta on 97% (95% CI: 95...99%) neil patsientidel, kes said mitte-pegüleeritud interferooni alfa-2b (koos ribaviriiniga või ilma) ja 99% (95% CI: 98...100%) neil patsientidel, kes said pegüleeritud interferooni alfa-2b (koos ribaviriiniga või ilma).

Kroonilise hepatiit C ravi käigus interferooniga alfa-2b (pegüleeritud ja mitte-pegüleeritud, koos ribaviriiniga või ilma) saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise hepatiit C kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Ribaviriini kliinilised uuringud lastel ja noorukitel:

Ribaviriin kombinatsioonis interferooniga alfa-2b

Kahes multitsentrilises uuringus osalenud 3 kuni 16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul ravi ribaviriiniga 15 mg/kg ööpäevas ja interferooniga alfa-2b 3 miljonit RÜ/m² kolm korda nädalas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57% meessoost, 80% valge rassi esindajaid, 78% genotüübiga 1 ja 64% ≤ 12 aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kahes multitsentrilises uuringus oli püsiva viroloogilise ravivastuse määr lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele. Kuna nendes kahes multitsentrilises uuringus puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni puhul interferooni ja interferoon alfa-2b kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8). Uuringu tulemused on summeeritud **tabelis 8**.

Tabel 8 Püsiv viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid	
	Ribaviriin 15 mg/kg/ööpäevas + interferoon alfa-2b 3 miljonit RÜ/m² 3 korda nädalas
Üldine ravivastus ^a (n = 118)	54 (46%)*
Genotüüp 1 (n = 92)	33 (36%)*
Genotüüp 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

*Patsientide arv (%)

a. Defineeritud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel.

Pika-ajalise efektiivsuse andmed – lapsed ja noorukid

Viieaastane pikaajaline jälgiv jätku-uuring hõlmas 97 pediatrilist kroonilise C-hepatiidiga patsienti pärast ravi kahes varem nimetatud multitsentrilises uuringus. Selle uuringu lõpetas seitsekümmend protsenti (68/97) kõigist hõlmatud isikutest, kellest 75%-l (42/56) oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 48-nädalast interferoon alfa-2b- ja ribaviriin-ravi. Pikaajalise jälgimise jooksul pärast interferoon alfa-2b- ja ribaviriin-ravi lõpetamist säilis püsiv viroloogiline ravivastus kõigil peale ühe lapse. Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta pediatrilistel patsientidel, keda raviti interferoon alfa-2b ja ribaviriiniga, on 98% [95% usaldusintervall: 95%, 100%]. Lisaks sellele püsis 98%-l (51/52) 24. jälgimisnädalal normaalse ALAT tasemega isikutest normaalne ALAT tase viimasel visiidil.

Kroonilise C-hepatiidi ravi käigus mitte-pegüleeritud interferooniga alfa-2b koos ribaviriiniga saavutatud püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) tulemuseks on pika-ajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ribaviriin imendub ühekordse annuse suukaudsel manustamisel kiiresti (keskmine T_{max} = 1,5 tundi) ning jaotub kiiresti, kuid elimineerimisfaas on aeglane (ühekordse annuse imendumise, jaotumise ja elimineerimise poolväärtusajad on vastavalt 0,05; 3,73 ja 79 tundi). Imendumine on ulatuslik, umbes 10% radioaktiivselt märgistatud manustatud annusest eritub väljaheitega. Esmase maksapassaaži tõttu on biosaadavus ligikaudu 45...65%. Ühekordse 200...1200 mg ribaviriini annuse ja AUC_{0-24} vahel on lineaarne sõltuvus. Jaotusruumala on umbes 5000 l. Ribaviriin ei seonu plasmavalkudega.

Pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist esinevad ribaviriini farmakokineetikas suured inter- ja intraindividuaalsed erinevused (nii AUC kui C_{max} intraindividuaalne varieeruvus on ligikaudu 30%), mis võivad olla tingitud ulatuslikust esmasest maksapassaažist ja jaotumisest organismis.

Ribaviriini transporti plasmavälistes kompartmentides on uuritud kõige laialdasemalt erütrotsüütides; tehti kindlaks, et see toimub peamiselt e_s -tüüpi nukleosüidi transporterite vahendusel. Sellist tüüpi transportereid esineb peaaegu kõigis rakutüüpides ja sellega seletub ribaviriini ulatuslik jaotumine organismis. Ribaviriini kontsentratsioonide suhe täisveres ja plasmas on umbes 60:1; ribaviriini ülemäärane kogus täisveres on seotud erütrotsüütides ribaviriini nukleotiididena.

Ribaviriinil on kaks metabolismi rada: 1) pöörduv fosforüleerimine; 2) degradatsioon deribosüleerimise ja amiidide hüdrolüüsiga, mis annab triasoolkarboksüülhappe metaboliidi. Nii ribaviriin kui selle triasoolkarboksamiid- ja triasoolkarboksüülhappe metaboliidid erituvad neerude kaudu.

Korduval manustamisel kumuleerub ribaviriin ulatuslikult plasmas, mitmekordsete annuste ja ühekordse annuse AUC_{12h} suhe on 6-kordne. Suukaudsel manustamisel 600 mg 2 korda ööpäevas, saavutati ribaviriini tasakaalukontsentratsioon umbes 4 nädalaga; keskmine plasma tasakaalukontsentratsioon oli ligikaudu 2200 ng/ml. Manustamise lõpetamisel oli poolväärtusaeg ligikaudu 298 tundi, mis tõenäoliselt peegeldab plasmavälist aeglast eliminatsiooni.

Ülekandumine seemnevedelikku: Ribaviriini ülekandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini kontsentratsioon on umbes kaks korda suurem seemnevedelikus kui vereseerumis. Siiski on ribaviriini süsteemset toimet naissoost partnerile pärast suguihet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks võrreldes ribaviriini terapeutilise plasmakontsentratsiooniga.

Toidu mõju: Ühekordse suukaudse ribaviriini annuse biosaadavus suurenes samaaegsel manustamisel koos rasvase söögiga (AUC_{0-12h} ja C_{max} suurenesid 70%). On võimalik, et biosaadavus suurenes selles uuringus ribaviriini aeglustunud transpordi või mao pH muutuste tõttu. Ühekordse annusega uuringutest saadud andmete kliiniline tähendus on teadmata. Kesksetes kliinilise efektiivsuse uuringutes instrueeriti patsiente manustama ribaviriini koos toiduga, et saavutada ribaviriini maksimaalset plasmakontsentratsiooni.

Neerufunktsioon: Neerupuudulikkusega patsientidel on ühekorse ribaviriini annuse farmakokineetika muutunud (suurenenud AUC_{0-12h} ja C_{max}) võrreldes kontrollrühmaga (kreatiniini kliirens > 90 ml/min), kuna ravimi kliirens neil patsientidel on vähenenud. Hemodialüüs ei muuda põhimõtteliselt ribaviriini kontsentratsioone.

Maksafunktsioon: Ribaviriini ühekordse annuse farmakokineetika kerge, mõõduka või raske maksa düsfunktsiooni korral (Child-Pugh klassifikatsiooni järgi A, B või C) on sarnane normaalsele.

Eakad patsiendid (≥ 65-aastased): Spetsiifilist farmakokineetilist uuringut eakatel patsientidel ei ole teostatud. Populatsiooni farmakokineetilises uuringus on siiski näidatud, et vanus ei ole ribaviriini kineetikas oluline; määravaks on neerufunktsioon.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs teostati kasutades neljast kontrollitud kliinilisest uuringust juhuslikult võetud seerumi kontsentratsiooni väärtusi. Kliirensi mudel näitas, et peamisteks muutujateks on kehakaal, sugu, vanus ja seerumi kreatiniin. Meestel oli kliirens umbes 20% kõrgem kui naistel. Kliirens suurenes sõltuvalt kehakaalust ja vähenes üle 40-aastastel. Nende tegurite mõju ribaviriini kliirensile omab tõenäoliselt piiratud kliinilist tähtsust, kuna mudelis ei arvestatud väärtuste suurt hälbevust keskvaartuse suhtes.

Lapsed ja noorukid

Ribaviriin kombinatsioonis interferooniga alfa-2b

Ribaviriini tablettide ja interferoon alfa-2b mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise hepatiit C-ga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna toodud **tabelis 9**. Ribaviriini ja interferoon alfa-2b (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 9 Keskmine (% CV) ribaviriini ja interferoon alfa-2b mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise hepatiit C-ga lastel või noorukitel		
Parameeter	Ribaviriin 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	Interferoon alfa-2b 3 MRÜ/m ² 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC^*	29774 (26)	622 (48)
Näiv kliirens l/h/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng.h/ml) ribaviriini; AUC_{0-24} (RÜ.h/ml) interferoon alfa-2b jaoks

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ribaviriin: Ribaviriin on teratogeenne ja/või embrüotoksiline kõigil loomaliikidel, kellel on uuringuid läbi viidud, annustes, mis on inimesele soovitatavast annusest palju madalamad. On tekkinud kolju, suulae, silma, alalõua, jäsemete, skeleti ja seedetrakti väärarenguid. Teratogeense toime esinemissagedus ja ulatus suurenesid ribaviriini annuse suurendamisel. Loote ja järglaste elulemus vähenes.

Juveniilse toksilisuse uuringus rottidel ilmnes poegadel, keda raviti 7. kuni 63. postnataalsel päeval ribaviriini annustega 10, 25 ja 50 mg/kg, annusest sõltuv kogukasvu vähenemine, mis hiljem avaldus kerge kehakaalu, pea-saba pikkuse ja luupikkuse vähenemisena. Taastusperioodi lõpuks olid sääre- ja reieluu muutused minimaalsed, kuigi üldjuhul statistiliselt olulised võrreldes kontrollnäitudega isasloomadel kõikide annuste puhul ning emasloomadel kontrollnäitudega võrreldes kahe suurema annuse puhul. Histopatoloogilisi toimeid luudel ei täheldatud. Neuroloogilis-käitumusliku või reproduktiivse arenguga seoses ribaviriini toimeid ei leitud. Rotipoegadel saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad inimesel raviannustega saadud plasmakontsentratsioonidest.

Loomkatsetes on ribaviriini toksilisuse peamiseks märklauaks erütrotsüüdid. Aneemia kujuneb välja üsna kiiresti pärast manustamise alustamist, kuid on pöörduv ravi katkestamisel.

3 ja 6 kuud kestnud uuringud hiirtel ribaviriini indutseeritud testikulaarsete ja spermamuutuste selgitamiseks näitasid, et sperma ebanormaalsused kujunevad välja 15 mg/kg ja suuremate annuste puhul. Ravimi nimetatud annustest põhjustatud süsteemne ekspositsioon loomal oli palju madalam terapeutiliste annustega saavutatavast tasemest inimesel. Ravi lõpetamisel kulub ribaviriinist indutseeritud testikulaarse toksilisuse kadumiseks üks või kaks spermatogeenset tsüklit (vt lõik 4.6).

Genotoksilisuse uuringud on näidanud, et ribaviriinil on mõningane genotoksiline toime. Ribaviriin oli aktiivne Balb/3T3 *in vitro* transformatsiooni analüüsis. Ribaviriini genotoksiline aktiivsus oli jälgitav hiire lümfoomi katses ja annustes 20-200 mg/kg hiire mikronukleuse katses. Dominantse letaalsuse katse rottidel oli negatiivne, viidates sellele, et rotil tekkivad mutatsioonid ei ole isaslooma gameetide poolt edasikantavad.

Traditsioonilised kartsinogeensuse uuringud närilistel ravimi madala süsteemse ekspositsiooni tingimustes, võrreldes terapeutilise süsteemse ekspositsiooniga inimesel (rottidel faktor 0,1 ja hiirtel 1), ei näidanud ribaviriini tumorigeensust. Lisaks ei tekitanud ribaviriin kasvaja 26-nädalases kartsinogeensuse uuringus heterosügootse p53(+/-) hiiremudeliga maksimaalse talutava annuse juures 300 mg/kg (plasma ekspositsioonifaktor ligikaudu 2,5 võrreldes ekspositsiooniga inimesel). Nende uuringute põhjal ei ole ribaviriin tõenäoliselt inimesele kartsinogeenne.

Ribaviriin pluss interferoon: Ribaviriini ja peginterferoon alfa-2b või interferoon alfa-2b kombineeritud manustamisel ei tekkinud ühtegi lisatoimet, mida poleks nähtud kõigi toimeainetega eraldi. Peamine raviga seotud muutus oli mööduv kerge kuni mõõdukas aneemia, mis oli raskem kui kummagi toimeaine poolt eraldi põhjustatud aneemia.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Õhukese polümeerikattega tableti sisu:

- Mikrokristalne tselluloos
- Povidoon K 25
- Kolloidne ränidioksiid
- Krospovidoon
- Magneesiumstearaat
- Kate:
- Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)
Makrogool

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ribavirin BioPartners'i õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud blistritesse, mille koostises on polüvinüülkloriid (PVC)/polüvinülideenkloriid (PVdC)-alumiinium.

Pakendis on 84, 112, 140 ja 168 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/626/001	84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/626/002	112 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/626/003	140 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/626/004	168 õhukese polümeerikattega tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJSTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 6. aprill 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

- **MUUD TINGIMUSED**

Ravimiohutuse süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelevalve süsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa Taotlus moodulis 1.8.2 esitatud versioonis 5 kuupäevaga 27. aprill 2009, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote turustamise ajal.

Riskijuhtimise plaan

Ei ole kohaldatav. Taotlus põhineb viidataval ravimil, millele ei ole kindlaks tehtud mingeid ohutust puudutavaid küsimusi, mis nõuaksid täiendavaid tegevusi riski minimeerimiseks.

Perioodilised ohutusaruanded

Perioodiliste ohutusaruannete esitamise tsükkel peab järgima viidatava ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamise tsüklit.

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ribavirin BioPartners 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Ribavirin BioPartners'i tablett sisaldab 200 mg ribaviriini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

84 õhukese polümeerikattega tabletti
112 õhukese polümeerikattega tabletti
140 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/626/001 (84 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/10/626/002 (112 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/10/626/003 (140 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/10/626/004 (168 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ribavirin BioPartners

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Fooliumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ribavirin BioPartners 200 mg

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Biopartners GmbH

3. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Ribavirin BioPartners 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid ribaviriin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Ribavirin BioPartners ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ribavirin BioPartners'i võtmist
3. Kuidas Ribavirin BioPartners'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ribavirin BioPartners'it säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON RIBAVIRIN BIOPARTNERS JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Ribavirin BioPartners sisaldab toimeainet ribaviriini. Ribavirin BioPartners peatab mitut tüüpi viiruste, sealhulgas C-hepatiidi viiruse paljunemist. Ribavirin BioPartners'it ei tohi kasutada ilma interferoonita alfa-2b, st Ribavirin BioPartners'it ei tohi kasutada iseseisva ravimina.

Eelnevalt ravi mittesaanud patsiendid:

BioPartners'i kombinatsiooni interferooniga alfa-2b kasutatakse kroonilise C-hepatiidi (HCV) infektsiooni, v.a genotüüp 1, raviks 3-aastastel ja vanematel patsientidel. Laste ja noorukite jaoks, kes kaaluvad vähem kui 47 kg, on saadaval lahuse ravimvorm.

Eelnevalt ravi saanud täiskasvanud patsiendid

Ribavirin BioPartners'i kombinatsiooni interferooniga alfa-2b kasutatakse kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt allunud monoravile interferooniga alfa, kuid kellel on haigus retsidiiveerunud.

Puuduvad ohutuse ja efektiivsuse andmed ribaviriini kasutamisest koos teiste interferooni vormidega (st mitte alfa-2b).

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE RIBAVIRIN BIOPARTNERS'I VÕTMIST

Ribavirin BioPartners'it ei ole soovitatav kasutada alla 3-aastastel patsientidel.

Ärge võtke Ribavirin BioPartners'it

Kui midagi järgnevast kehtib teie või teie lapse kohta, **ärge võtke** Ribavirin BioPartners'it ja **öelge oma arstile**, kui:

- te olete allergiline (ülitundlik) ribaviriini või Ribavirin BioPartners'i mõne koostisosa suhtes (vt lõik 6 „Lisainfo“);
- te olete rase või plaanite rasestuda (vt lõik „Rasedus ja imetamine“);
- teil on mingi raske meditsiiniline seisund, mis muudab teid väga nõrgaks, sealhulgas raske neeruhaigus;
- te toidate last rinnaga;
- teil on varem olnud ükskõik milliseid raskeid südameprobleeme või ükskõik milliseid südameprobleeme viimase 6 kuu jooksul;

- teil on olnud raskeid maksaprobleeme, mis pole seotud –hepatiidiga;
- teil on olnud ükskõik milliseid verehaigusi, näiteks aneemia (madal punaliblede arv), talasseemia või sirprakuline aneemia;
- teil on varem olnud autoimmuunhaigus või teil on autoimmuunne hepatiit või te võtate muid ravimeid, mis suruvad alla teie immuunsüsteemi (see kaitseb teid nakkuste ja teatud haiguste eest)

Lapsed ja noorukid ei tohi saada kombinatsioonravi Ribavirin BioPartners'i ja alfa-interferooniga, kui neil on või on esinenud tõsised närvisüsteemiga või vaimse tervisega seotud probleemid, nt tõsine depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatsed.

Peate rääkima oma arstile, kui teil on varem olnud ükskõik milline raske haigus.

Pea meeles: enne, kui alustate kombinatsioonravi Ribavirin BioPartners'iga, lugege palun lõiku “Ärge kasutage” interferoon alfa-2b pakendi infolehel.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Ribavirin BioPartners

Otsige **otsekohe** meditsiinilist nõu, kui teil tekivad selle ravimi võtmise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (nt hingamisraskus, kähisev hingamine või nõgestõbi).

Lapsed ja noorukid, kes kaaluvad vähem kui 47 kg:
Ribavirin BioPartners'i tablettide kasutamine ei ole soovitatav.

Rääkige oma arstile, kui teie või teie laps:

- olete täiskasvanu, kellel on või on olnud tõsised **närvisüsteemi või vaimse tervisega seotud häired**, segasusseisund, teadvusetus või on teil olnud **enesetapumõtted** või olete **üritanud enesetappu** või olete **kunagi kuritarvitanud uimastavaid aineid** (nt alkoholi või ravimeid).
- on olnud **depressioon** või tekivad depressiooniga seotud sümptomid (nt kurbustunne, melanhoolia jms) ravi ajal ribaviriiniga.
- olete **sünnitamiseas** naine (vt lõik “Rasedus ja imetamine”).
- olete **mees** ja teie naissoost partner on sünnitamiseas (vt lõik “Rasedus ja imetamine”).
- on eelnevalt esinenud tõsine südame seisund või südamehaigus.
- olete vanem kui **65-aastane** või kui teil on **neeruprobleemid**.
- on hetkel või on varem olnud ükskõik milline **tõsine haigus**.
- on **kilpnäärmeprobleemid**.

Ribaviriini ja alfa-interferooni kombinatsioonravi ajal on teatatud **hammaste ja hambajuureümbrise kahjustustest**, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks on ribaviriini ja alfa-interferooni pikaajalise kombinatsioonravi ajal teatatud **suukuivusest**, mis võib mõjuda kahjustavalt hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning käima regulaarselt hambaarsti juures kontrollis. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda **oksendamist**. Kui teil tekib selline reaktsioon, loputage kindlasti pärast oksendamist hoolikalt suu.

Ribavirin BioPartners'i kombinatsioonravi korral alfa-interferooniga võib patsientidel harvadel juhtudel esineda **silmaprobleeme** või nägemise kadumist. Kui te saate ribaviriini kombinatsioonis alfa-interferooniga, tuleks teile enne ravi algust teostada silmauuring. Kõikidele patsientidele, kes kaebavad nägemise vähenemise või kadumise üle, tuleb teha kiire ja täielik silmauuring. Patsientidel, kellel on eelnevalt silma kahjustusi (nt diabeetiline või hüpertensiivne retinopaatia) peab kombinatsioonravi ajal ribaviriini ja alfa-interferooniga läbi viima perioodilisi silmakontrolle. Kombinatsioonravi ribaviriini ja alfa-interferooniga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekivad uued silma kahjustused või nende halvenemine.

Pea meeles: enne kui alustate kombinatsioonravi lugege palun “Eriline ettevaatus on vajalik” lõiku interferoon alfa-2b pakendi infolehel.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te või teie eestkostel olev laps:

- kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid;
- saate asatiopriini kombinatsioonis ribaviriini ja pegüleeritud alfa interferoonidega ning seetõttu võib teil olla suurem risk raskekujuliste verepildi muutuste tekkeks.
- olete infitseeritud nii **immuunpuudulikkuse viiruse** (HIV-positiivne) kui ka **C-hepatiidi viirusega** (HCV) ja saate ravi HIV-vastas(t)e ravimi(te)ga – [nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoriga (**NRTI**) ja/või kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (**HAART**)]:
 - Ribavirin BioPartners'i võtmine kombinatsioonis alfa-interferooni ja HIV-vastas(t)e ravimi(te)ga võib suurendada riski laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ja kõrvalekallete tekkeks veres (punaste vereliblede, mis kannavad hapnikku, teatud valgete vereliblede, mis võitlevad nakkustega, ja verd hüübima panevate rakkude, mida nimetatakse vereliistakuteks, arvu langus).
 - koos **zidovudiini** või **stavudiiniga**, ei ole kindel, kas Ribavirin BioPartners muudab nende ravimite toime viisi. Seetõttu kontrollitakse regulaarselt teie verd, tagamaks, et HIV-infektsioon ei muutu halvemaks. Kui see siiski halveneb, otsustab teie arst, kas ravi Ribavirin BioPartners'iga tuleb muuta. Lisaks võib patsientidel, kes saavad **zidovudiini** koos **ribaviriiniga** kombinatsioonis **alfa-interferoonidega**, esineda suurenenud risk aneemia (vere punaliblede väike arv) tekkeks. Seetõttu ei ole zidovudiini ja ribaviriini kasutamine kombinatsioonis alfa-interferoonidega soovitatav.
 - laktatsidoosi (piimhappe kuhjumine organismi) ja kõhunäärme põletiku riski tõttu **ribaviriini ja didanosini** kasutamine soovitatav ning peab vältima **ribaviriini ja stavudiini** kasutamist.
 - Kaugelearenenud maksahaigusega koinitseerunud patsientidel, kes saavad HAART-ravi, on suurenenud oht maksafunktsiooni halvenemiseks. Selles patsientide alarühmas võib ainult alfa-interferooni või kombinatsioonis koos ribaviriiniga lisamine raviskeemi seda riski suurendada.

Pea meeles: Enne kui alustate kombinatsioonravi, lugege palun "Võtmine koos teiste ravimitega" lõiku interferoon alfa-2b pakendi infolehtelt.

Ribavirin BioPartners'i võtmine koos toidu ja joogiga

Ribavirin BioPartners'it peab võtma koos toiduga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete **rased**, ei tohi te Ribavirin BioPartners'it võtta. Ribavirin BioPartners võib olla väga kahjulik teie sündimata lapsele (lootele).

Nii nais- kui ka meespatsiendid peavad sugulises vahekorras olles kasutama **ettevaatusabinõusid**, kui on olemas ükskõik milline rasestumise võimalus:

- fertiilses eas **tütarlaps** või **naine**:
teil peab rasedustest olema negatiivne enne ravi algust, igal kuul ravi ajal ja nelja kuu vältel pärast ravi lõppemist. Seda peate arutama oma arstiga;
- **mehed**:
ärge olge sugulises vahekorras raseda naisega, v.a juhul, kui **kasutate kondoomi**. See vähendab ribaviriini naise organismi jätmise võimalust.
Kui teie naissoost partner ei ole praegu rased, kuid on viljastumisvõimelises eas, tuleb teda rasestumise suhtes testida ravi jooksul igal kuul ja 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Teie või teie naispartner peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit Ribavirin BioPartners'i võtmise ajal ja 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Seda tuleb arutada oma arstiga. (vt lõik "Ärge võtke Ribavirin BioPartners'it").

Kui te olete last **rinnaga toitev** naine, ei tohi te Ribavirin BioPartners'it võtta. Lõpetage rinnaga toitmine enne Ribavirin BioPartners'i võtma hakkamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ribavirin BioPartners ei oma toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele; siiski võib interferoon alfa-2b mõjutada teie võimet juhtida autot või töötada masinatega. Seetõttu ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui see ravi väsitab teid, tekitab unisust või segasust.

3. KUIDAS RIBAVIRIN BIOPARTNERS'it VÕTTA

Üldine informatsioon Ribavirin BioPartners'i võtmise kohta

Ärge manustage, kui teie eestkostel olev laps on **noorem kui 3-aastane**.

Võtke Ribavirin BioPartners'it alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke suuremat annust kui soovitatav ja võtke ravimit nii kaua, kui seda on välja kirjutatud. Arst on määranud teile sobivad Ribavirin BioPartners'i annused sõltuvalt sellest, kui suur on teie või teie eestkostel oleva lapse kehakaal.

Teie vere, neerude ja maksa funktsiooni kontrollimiseks tehakse teile **standardised vereproovid**.

- Teie tehakse regulaarselt vereproove, et saada andmeid, kuidas ravi kulgeb.
- Sõltuvalt nende analüüside tulemustest võib arst muuta/kohandada teie või teie eestkostel oleva lapse poolt võetavate tablettide arvu, kirjutada välja teistsuguse pakendi suurusega Ribavirin BioPartners'i ja/või muuta ravi ajalist kestust.
- Ravi võidakse lõpetada kui teil on või tekivad tõsised probleemid neerude või maksaga.

Tavaline annus, sõltuvalt sellest, kui palju patsient kaalub, on näidatud allolevas tabelis:

1. Otsige rida, mis näitab, kui palju täiskasvanu või laps/nooruk kaalub.
Pea meeles: Ära manusta, kui laps on noorem kui 3-aastane.
2. Samalt realt lugege, mitu tabletti võtta.
Pea meeles: Kui arsti juhised erinevad kogustest allolevas tabelis, järgi oma arsti juhiseid.
3. Kui teil on annuse kohta küsimusi, küsige oma arstilt.

Ribavirin BioPartners'i õhukese polümeerikattega tabletid suukaudseks kasutamiseks – annus kehakaalu alusel		
Kui täiskasvanu kaalub (kg)	Ribavirin BioPartners'i tavaline ööpäevane annus	200 mg tablettide arv
< 65	800 mg	2 tabletti hommikul ja 2 tabletti õhtul
65...80	1000 mg	2 tabletti hommikul ja 3 tabletti õhtul
81...105	1200 mg	3 tabletti hommikul ja 3 tabletti õhtul
>105	1400 mg	3 tabletti hommikul ja 4 tabletti õhtul
Kui laps/nooruk kaalub (kg)	Ribavirin BioPartners'i tavaline ööpäevane annus	200 mg tableide arv
47...49	600 mg	1 tablett hommikul ja 2 tabletti õhtul
50...65	800 mg	2 tabletti hommikul ja 2 tabletti õhtul
> 65	<i>vt täiskasvanu annus ja vastav õhukese polümeerikattega tablettide arv</i>	

Võtke ettenähtud annus suukaudselt, koos veega ja söögi ajal. Ärge õhukese polümeerikattega tablette näridge. Lastele ja noorukitele, kes ei suuda õhukese polümeerikattega tablette neelata, on saadaval ribaviiriini suukaudne lahus.

Pea meeles: Ribavirin BioPartners'it kasutatakse ainult kombinatsioonis interferooniga alfa-2b

C-hepatiidi viiruse infektsiooni raviks. Täieliku informatsiooni saamiseks lugege kindlasti "Kuidas kasutada" lõiku interferoon alfa-2b pakendi infolehel.

Interferooni sisaldav ravim, mida kasutatakse kombinatsioonis Ribavirin BioPartners'iga, võib põhjustada ebatavalist väsimust. Kui te süstite ravimit endale või lapsele ise, siis tehke seda magamamineku ajal.

Kui te võtate Ribavirin BioPartners'it rohkem kui ette nähtud

Informeerige niipea kui võimalik oma arsti või apteekrit.

Kui te unustate Ribavirin BioPartners'it võtta

Kui te manustate ravi endale ise või kui te hooldate last, kes võtab Ribavirin BioPartners'i kombinatsioonis interferooniga alfa-2b, võtke/manustage ununenud annus niipea kui võimalik sama päeva jooksul. Kui on möödunud terve päev, pidage nõu oma arstiga. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Lugege palun "Võimalikud kõrvaltoimed" lõiku interferoon alfa-2b pakendi infolehel.

Nagu kõik ravimid, võib ka Ribavirin BioPartners kombinatsioonis alfa-interferooni sisaldava ravimiga põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Peate kohe konsulteerima oma arstiga, kui ravi ajal Ribavirin BioPartners'i ja interferoon alfa-2b-ga esineb mõni järgnevatest kõrvaltoimetest.

Psühhiaatrilised seisundid ja kesknärvisüsteem:

Mõnel inimesel tekib ribaviriini ja interferooni kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud teiste inimeste elu ohustamise mõtteid, enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Eriti *lapsed ja noorukid* kalduvad ribaviriini ja alfa-interferooniga ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate neil mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui lapsel tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid):

Mõned lapsed ja noorukid üheaastase ravi kestel ribaviriiniga kombinatsioonis interferooniga alfa-2b ei kasvanud ega võtnud kaalus piisavalt juurde.

Mõned lapsed ei saavutanud oma oodatavat kehapikkust 1...5 aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui ravi ajal Ribavirin BioPartners'i kombinatsioonis interferoon alfa-2b-ga esineb mõni järgnevatest kõrvaltoimetest

- valu rinnus või püsiv köha; südame löögisageduse muutused, minestus;
- segasus, depressioon; enesetapumõtted või agressiivne käitumine, enesetapukatse, teiste inimeste elu ohustamise mõtted;
- tuimus või kihelustunne,
- uinumis-, mõtlemis- või kontsentreerumisraskused;
- tugev kõhuvalu; must või tõrvasarnane väljaheide; veri väljaheites või uriinis, valu alaseljas või küljes;
- raske ninaverejooks;
- palavik või külmavärinad, mis algavad pärast mõnenädalast ravi;
- nägemis- või kuulmishäired,
- raske nahalööve või punetus.

Allpool loetletud võimalike kõrvaltoimete sagedus on määratletud vastavalt järgnevale kokkuleppele:

Väga sage	(puudutab rohkem kui 1 kasutajat 10-st)
Sage	(puudutab 1 kuni 10 kasutajat 100-st)
Aeg-ajalt	(puudutab 1 kuni 10 kasutajat 1000-st)
Harv	(puudutab 1 kuni 10 kasutajat 10 000-st)
Väga harv	(puudutab vähem kui 1 kasutajat 10 000-st)
Teadmata	(esinemissagedust ei saa hinnata omelasolevate andmete alusel)

Ribaviriini ja alfa-interferooni sisaldava ravimi kombinatsioonravi ajal on **täiskasvanutel** teada antud järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed:

- punaste vererakkude arvu vähenemine (mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust), neutrofiilide arvu vähenemine (mis võib muuta teid erinevatele infektsioonidele vastuvõtlikumaks);
- kontsentreerumishäired, ärevus- või närvilisustunne, meeleolu kõikumine, masendustunne või ärrituvus, väsimus, uinumisraskused või unetus;
- köha, suukuivus, farüngiit (kurguvalu);
- kõhulahtisus, peeringlus, palavik, gripisarnased sümptomid, peavalu, iiveldus, raputavad külma värinad, viirusinfektsioon, oksendamine, nõrkus;
- isukaotus, kehakaalu langus, kõhuvalu;
- kuiv nahk, ärritusvalu või punetus süstekohas, juuste väljalangemine, kihelus, lihasvalu, lihasvalud, valu liigestes ja lihastes, lööve.

Sageli ilmnenud kõrvaltoimed:

- vereliistakuteks nimetatavate vere hüübimist põhjustavate rakkude arvu vähenemine, mis võib põhjustada kergesti tekkivaid verevalumeid ja spontaanseid verejookse, lümfotsüütideks nimetatavate teatud valgete vererakkude, mis aitavad võidelda infektsiooniga, arvu vähenemine, kilpnäärme vähenenud aktiivsus (mis võib põhjustada väsimust, depressiooni, külmatundlikkuse suurenemist ja teisi sümptomeid), veresuhkru või kusiha (nagu podagra korral) sisalduse suurenemine veres, madal kaltsiumi tase veres, raske aneemia;
- seen- või bakteriaalsed infektsioonid, nutt, agitatsioon, amneesia, mälu kahjustus, närvilisus, ebanormaalne käitumine, agressiivne käitumine, viha, segasustunne, huvipuudus, vaimne häire, meeleolu muutused, ebatavalised unenäod, enesevigastuse soov, unisus, unehäired, huvipuudus seksi vastu või seksuaalne võimetus, peapööritus (pöörlemistunne);
- hägune või ebanormaalne nägemine, ärritus või valu või infektsioon silmas, silmade kuivus või pisaravool, kuulmishäired või hääle muutus, helin kõrvus, infektsioon kõrvas, kõrvavalu, ohtis (*herpes simplex*), maitse muutused, maitsekadu, veritsevad igemed ja suuhaavandid, põletav tunne keelel, valulik keel, põletikulised igemed, probleemid hammastega, migreen, hingamisteede infektsioonid, sinusiit, ninaverejooks, ebaproduktiivne köha, kiire või raske hingamine, kinnine või vesine nina, janu, hamba kahjustus;
- südame kahinad (ebanormaalne südamelööki heli), valu või ebamugavustunne rindkeres, nõrkustunne, haiglane tunne, punetus, suurenenud higistamine, kuumusetalumatus ja ülemäärane higistamine, madal või kõrge vererõhk, palpitatsioonid (südame pekslemine), kiire pulss;
- kõhu turse, kõhukinnisus, seedehäire, gaasid soolestikus (puhitus), suurenenud söögiisu, ärritatud käärsool, eesnäärme ärritus, kollatõbi (kollane nahk), vedel väljaheide, valu paremal roiete piirkonnas, suurenenud maks, maoärritus, sage urineerimisvajadus, tavalisest suurem uriinikogus, kuseteede nakkus, ebanormaalne uriin;
- vaevaline, ebaregulaarne või puuduv menstruatsioon; tavatult rasked või pikenenud menstruatsiooniperioodid, valulik menstruatsioon, munasarjade või tupe haigused, valu rindades, erektsioonihäire;
- tavatu juuksetekstuur, akne, artriit, verevalumid, ekseem (põletikuline, punane, sügelev ja kuiv nahk koos võimalike eksudatiivsete kahjustustega), nõgeslööve, suurenenud või vähenenud puutetundlikkus, küünte kahjustused, lihasspasmid, tuimus- või kihelustunne, valu jäses, valu süstekohas, valu liigestes, käte värisemine, psoriaas, paistes või turses käed ja pahklud, tundlikkus päikesevalgusele, lööve koos nahapinnast kõrgemate laikkahjustustega, nahapunetus

või –kahjustus, näo turse, näärmete turse (lümfisõlmede turse), lihaspinge, tuumor (mittespetsiifiline), kasvaja (määratlemata), tasakaaluhäired kõndimisel, veehäired.

Aeg-ajalt teatatud kõrvaltoimed:

- mitteolemasolevate asjade kuulmine või nägemine;
- südameatakk, paanikahoog;
- ülitundlikkusreaktsioon ravimi suhtes;
- kõhunäärme põletik, luuvalu, mellitüüdiabeet;
- lihaskõhjus.

Harva teatatud kõrvaltoimed:

- haigushoog (krampid);
- kopsupõletik;
- reumatoidartriit, neeruprobleemid;
- tume või verine väljaheide, tugev kõhuvalu;
- sarkoidoos (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kehakaalu langus, liigesevalu ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse);
- vaskuliit.

Väga harva teatatud kõrvaltoimed:

- enesetapp.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed:

- teiste inimeste elu ohustamise mõtted;
- maania (liigne või mõistmatu entusiasm);
- perikardiit (südamepauna põletik), perikardi efusioon [vedeliku kogum, mis tekib perikardi (südamepauna) ja südame vahele]

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud lastel ja noorukitel, kes võtavad ribaviriini ja interferooni alfa-2b.

Väga sageli ilmenud kõrvaltoimed:

- punaste vererakkude arvu vähenemine (mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust), neutrofiilide arvu vähenemine (mis võib muuta teid erinevatele infektsioonidele vastuvõtlikumaks);
- kilpnäärme vähenenud aktiivsus (mis võib põhjustada väsimust, depressiooni, külmatundlikkuse suurenemist ja teisi sümptomeid);
- masendustunne või ärrituvus, ebamugavustunne kõhus, halb enesetunne, meeleolu kõikumine, väsimustunne, tinnus- või magamisraskused, viirusinfektsioon, nõrkus;
- kõhulahtisus, peeringlus, palavik, gripilaadsed sümptomid, peavalu, isu kaotus või suurenenud söögiisu, kaalukaotus, kasvukiiruse vähenemine (pikkuses ja kaalus), valu parempoolsete riiete ümbruses, farüngiit (kurguvalu), raputavad külmavärinad, kõhuvalu, oksendamine;
- kuiv nahk, juustekadu, süstekoha ärritus, valu või punetus, kihelus, lihaskõhjus, valud lihastes, valu liigestes ja lihastes, lööve.

Sageli ilmnunud kõrvaltoimed:

- vereliistakuteks nimetatavate vere hüübimist põhjustavate rakkude arvu vähenemine (see võib põhjustada kergesti tekkivaid verevalumeid ja spontaanseid verejookse);
- triglütseriidide liig veres, kusihaiguse liig veres (nagu podagra korral), kilpnäärme suurenenud aktiivsus (mis võib põhjustada närvilisust, soojuse mittetalumist ja ülemäärast higistamist, kaalukaotust, palpitatsioone, värinaid),
- agitatsioon, viha, agressiivne käitumine, käitumishäire, keskendumisraskused, emotsionaalne ebastabiilsus, minestamine, ärevus- või närvilisustunne, külmatunne, segasustunne, rahutustunne, unisus, huvi või tähelepanu puudumine, meeleolumuutused, valu, halb une kvaliteet, unekõndimine, suitsiidikatse, unehäired, ebatavalised unenäod, soov ennast vigastada;

- bakteriaalsed infektsioonid, tavaline külmetus, seeninfektsioonid, ebanormaalne nägemine, kuivad silmad või pisaravool, infektsioon kõrvas, silma ärritus või valu või infektsioon, maitsetundlikkuse muutused, hääle muutumine, ohatis, kõha, igemepõletik, ninaverejooks, ninaärritus, valu suus, farüingiit (kurguvalu), kiire hingamine, hingamisteede infektsioonid, kestendavad huuled ja lõhed suunurkades, hingeldus, sinusiit, aevastamine, haavandid suus, haavandid keelel, kinnine või vesine nina, kurguvalu, hambavalu, hamba abstsess, hamba kahjustus, peapööritus (pöörlemistunne), nõrkus;
- valu rinnus, õhetus, palpitatsioonid (pekslevad südamelöögid), kiire südamelöögisagedus;
- maksa funktsiooni kõrvalekalded;
- maohappe refluks, seljavalu, voodimärgamine, kõhukinnisus, gastroösofageaalne või rektaalne häire, pidamatus, söögiisu suurenemine, mao ja soolte limaskesta põletik, maoärritus, vedel väljaheide;
- urineerimishäired, kuseteede infektsioon;
- raske või ebaregulaarne menstruatsioon või menstruatsiooni puudumine, ebatavaliselt raske ja pikenenud menstruatsioon, tupe häire, tupe põletik, valu munandites, meessugutunnuste areng;
- akne, verevalumid, ekseem (põletikuline, punetav, sügelev ja kuiv nahk võimalike leemetavate lesioonidega), puutetundlikkuse suurenemine või vähenemine, suurenenud higistamine, lihasliigutuste kasv, lihaspinge, ärritus või kihelus süstekohas, jäsme valu, küünekahjustus, tuimus- või surisemistunne, kahvatu nahk, nahapinnast kõrgemate täpikujuliste elementidega lööve, värisevad käed, naha punetus või -kahjustus, naha värvuse muutus, naha tundlikkus päikesevalgusele, nahahaavand, tursed liigse vedeliku kogunemise tõttu, näärmete turse (lümfisõlmede turse), treemor, tumor (mittespetsiifiline).

Aeg-ajalt teatatud kõrvaltoimed:

- ebatavaline käitumine, emotsionaalne häire, hirm, õudusunenäod;
- silmalaugude sisepinnaga piirneva limaskesta veritsus, hägune nägemine, unisus, valguskartus, kihelustunne silmades, näopiirkonna valu, põletikulised igemed;
- ebamugavustunne rinnus, hingamisraskused, kopsuinfektsioon, ebamugavustunne ninas, kopsupõletik, hingeldus;
- madal vererõhk;
- suurenenud maks;
- valulik menstruatsioon;
- kihelus pära- ja piirkonnas (naaskelsabad või solkmeh), villiline lööve, vähenenud puutetundlikkus, lihastõmbused, naha valulikkus, kahvatus, naha irdumine, punetus, turse.

Enda vigastamise püüe esines ka täiskasvanutel, lastel ja noorukitel.

Ribavirin BioPartners koos alfa-interferooni sisaldava ravimiga võib põhjustada ka järgmisi kõrvaltoimeid:

- aplastiline aneemia, puhtakujuline punaliblede aplaasia (seisund, mil keha lõpetab erütrotsüütide tootmise või vähendab seda); see põhjustab tõsist aneemiat, mille sümptomite hulka kuuluvad tavatu väsimus ja energiapuudus;
- meelepetted;
- ülemiste ja alumiste hingamisteede infektsioon;
- kõhunäärmepõletik;
- tõsised lööbed, millega võivad kaasneda villid suus, ninas, silmades ja teistes limaskestades (multiforme erüteem, Stevens Johnsoni sündroom), toksiline epidermaalne nekrolüüs (naha pealiskihi villiliseks muutumine ja mahakoorumine).

Ribaviriini ja alfa-interferooni sisaldava ravimi kombinatsiooni korral on teatatud ka järgmistest kõrvaltoimetest:

- ebanormaalsed mõtted, mitte olemasolevate asjade kuulmine või nägemine, muutunud vaimne seisund, desorientatsioon;
- angioödeem (käte, jalgade, pahklude, näo, huulte, suu või kõri turse, mis võib põhjustada raskusi neelamisel või hingamisel), insult (aju vereringehäire);
- Vogt-Koyanagi-Harada sündroom (autoimmuunne põletikuline häire, mis mõjutab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju kelmet);

- bronhokonstriksioon ja anafülaksia (raske terve organismi allergiline reaktsioon), püsiv köha,
- silmaprobleemid, sealhulgas võrkkesta kahjustus, võrkkesta arteri sulgus, nägemisnärvi põletik, silma turse ja väikesed täpid nägemisväljas (valged ladestused võrkkestal);
- kõhupiirkonna suurenemine, kõrvetised, raskused või valulikkus roojamisel;
- ägedad allergilised reaktsioonid, sealhulgas urtikaaria (nõgestõbi), verevalumid, intensiivne valu jäsemes, valu sääres või reies, liikumisulatuse kadumine, jäikus, sarkoidoos (haigus, millele on iseloomulik püsiv palavik, kehakaalu langus, liigese valu ja turse, nahakahjustused ja tursunud näärmed).

Ribavirin BioPartners kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b või interferooniga alfa-2b võib põhjustada ka:

- uriini tumenemist, hägustumist või värvumist ebatavalist värvi;
- hingamisraskusi, muutusi südamelöökidest, valu rinnus, valu vasaku käsivarre alaosas, valu lõualuus;
- teadvuse kadu;
- võimetust kasutada näolihaseid, näolihaste lõtvumist või lihasjõu kadu, puuetundlikkuse kadu;
- nägemise kadu.

Teie või teie hooldaja peate otsekohe helistama oma arstile kui teil on mõni nendest sümptomitest.

Kui te olete **HCV/HIV koinfektsiooniga täiskasvanud patsient, kes saab HIV-i vastast ravi**, võib Ribavirin BioPartners'i ja peginterferoon alfa-2b lisamine suurendada maksa funktsiooni halvenemise kõrge aktiivsusega retroviirusevastase ravi (HAART) riski ja suurendada teie riski laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ning verenahtajate kõrvaltoimete tekkeks (hapnikku kandvate punaliblede, infektsioonide vastu võitlevate teatud valgeliblede ning vere hüübimist põhjustavate rakkude ehk vereliistakute arvu vähenemine) (NRTI).

HCV/HIV koinfektsiooniga patsientidel, kes saavad HAARTi, on ribaviriini kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b esinenud järgnevaid teisi kõrvaltoimeid (ei ole nimetatud eespool täiskasvanute kõrvaltoimete all):

- vähenenud söögiisu;
- seljavalu;
- CD4 lümfotsüütide arvu vähenemine;
- rasvaainevahetuse häired;
- hepatiit;
- jäsmevalu;
- suu kandidoos (suu soor);
- mitmesugused ebanormaalsed muutused vereanalüüsi tulemustes.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS RIBAVIRIN BIOPARTNERS'it SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Ribavirin BioPartners'it pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge kasutage Ribavirin BioPartners'it enne arstilt või apteekrilt nõu küsimata, kui te märkate mingeid muutusi tablettide välismuudatustes.

6. LISAINFO

Mida Ribavirin BioPartners sisaldab

Toimeaine on ribaviriin.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg ribaviriini.

Abiained on:

- tableti südamik: mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, povidoon K25, kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat;
- tableti kate: hüpromelloos, makrogool, titaandioksiid.

Kuidas Ribavirin BioPartners välja näeb ja pakendi sisu

Ribavirin BioPartners on ümmargune valge õhukese polümeerikattega tablett, mille ülemine ja alumine pind on kumer.

Ribavirin BioPartners on saadaval erineva suurusega pakendites, mis sisaldavad 84, 112, 140 või 168 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Saksamaa

Tel: +49 (0)7121 948 7756

Infoleht on viimati koostöölstatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

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