

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ribavirin Mylan 200 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg ribaviriini.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks kõvakapsel sisaldab 15 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Valge matt põhiosa, millele on pressitud roheline jäljend „riba/200” ja valge matt kõrgiosa, millele on pressitud roheline jäljend „riba/200”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ribavirin Mylan on näidustatud kroonilise C-hepatiidi ravimisel kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga (täiskasvanutel, lastel (3-aastastel ja vanematel) ning noorukitel). Ribaviriini ei tohi kasutada monoravina.

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

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

Eelnevalt ravi mittesaanud patsiendid

Täiskasvanud patsiendid (3-aastased ja vanemad): Ribavirin Mylan on näidustatud kombinatsioonravis koos alfa-2b-interferooniga kroonilise C-hepatiidi kõikide tüüpide, v.a 1. genotüübi, raviks täiskasvanutel, keda ei ole eelnevalt ravitud, kui neil ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni, esineb seerumialaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine ja kui HCV-RNA on seerumis positiivne (vt lõik 4.4).

Lapsed (3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid): Ribavirin Mylan on näidustatud kasutamiseks kombinatsioonravis koos alfa-2b-interferooniga kroonilise C-hepatiidi kõikide tüüpide, v.a 1. genotüübi, raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui neil ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui seerumi HCV-RNA on positiivne. Kui otsustatakse ravi alustada, tuleb edasi lükata kuni täiskasvanueani, on oluline võtta arvesse asjaolu, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil võib olla pöördumatu. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi puhul eraldi (vt lõik 4.4).

Eelnevalt ebaõnnestunult ravi saanud patsiendid

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemused kroonilise C-hepatiidi ravis.

Ribavirin Mylanit tuleb kasutada kombinatsioonravis alfa-2b-interferooniga.

Selle ravimi väljakirjutamise alase teabe leiate ka alfa-2b-interferooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annustamine

Ribavirin Mylani kõvakapslite annus sõltub patsiendi kehakaalust (**tabel 1**). Ribaviriini kapsleid tuleb manustada suukaudselt iga päev koos toiduga kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

Täiskasvanud patsiendid

Ribavirin Mylanit tuleb kasutada kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga (3 miljonit rahvusvahelist toimeühikut [MRÜ] 3 korda nädalas).

Manustamisrežiimi valik sõltub kombinatsioonravi arvatavast efektiivsusest ja ohutusest konkreetsele patsiendile (vt lõik 5.1).

Tabel 1. Ribavirin Mylani annus sõltuvalt kehakaalust		
Patsiendi kaal (kg)	Ribavirin Mylani ööpäevane annus	200 mg kapslite 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

Ribaviriin kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga

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

Ravi kestus – varem ravi mittesaanud patsiendid

-
- Mitte-1 genotüübid. Patsientidel, kelle HCV-RNA on negatiivne pärast 6-kuulist ravi, otsustatakse ravi jätkamine ühe aastani teiste progностiliste faktorite põhjal (nt vanus > 40 aasta, meessugu, sildfibroos).

Ravi kestus – korduv ravi

- Genotüüp 1. Patsientidel, kelle HCV-RNA on negatiivne pärast 6-kuulist ravi, peab ravi jätkama veel kuus kuud (st kokku üks aasta).
- Mitte-1 genotüübid. Patsientidel, kelle HCV-RNA on negatiivne pärast 6-kuulist ravi, otsustatakse ravi jätkamine ühe aastani teiste progностiliste faktorite põhjal (nt vanus > 40 aasta, meessugu, sildfibroos).

Lapsed

Märkus. Patsientide, kes kaaluvad < 47 kg või ei ole võimelised kapsleid neelama, on saadaval ja tuleb vajadusel kasutada ribaviriini suukaudselt manustatavat lahust.

Laste ja noorukite annused määratakse Ribavirin Mylani puhul kindlaks kehakaalu ja alfa-2b-interferooni puhul kehapindala põhjal.

Alfa-2b-interferooniga koosmanustatav kombinatsioonravi annus lastel

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

Tabel 2. Ribavirin Mylani kehakaalupõhine algannus lastel, kasutatuna kombinatsioonravis alfa-2b-interferooniga kombinatsioonravis lastel ja noorukitel		
Patsiendi kaal (kg)	Ribaviriini ööpäevane annus	200 mg kapslite arv
47 - 49	600 mg	3 kapslit
50 - 65	800 mg	4 kapslit ^b
> 65	Vt täiskasvanute annustamise tabel (tabel 1)	

^a 1 hommikul, 2 öhtul

^b 2 hommikul, 2 öhtul

Ravi kestus lastel ja noorukitel

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

Annuse modifitseerimine kõigil patsientidel

Kui Ribavirin Mylani ja alfa-2b-interferooni ravi ajal ilmnevad tõsised kõrvaltoimed või kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides, võib kummalgi ravimil annuseid kohandada kõrvaltoimete taandumiseni. Kliiniliste uuringute käigus on välja töötatud annuste kohandamise juhend (vt Annuse kohandamise juhend, **tabel 3**). Et ravivastuse saavutamisel võib olla oluline osa raviskeemist kinnipidamisel, peab manustatav annus olema võimalikult sarnane soovitatud standardannusele. Võimalikku negatiivset mõju ribaviriini annuse vähendamisest ravi efektiivsusele ei saa välistada.

Tabel 3. Kombinatsioonravi laboraatorsetel näitajatel põhinevad annustamise kohandamise suunised			
Laboraorsed näitajad	Vähendada ainult Ribavirin Mylani ööpäevast annust (vt 1. märkus), kui	Vähendada ainult alfa-2b-interferooni annust (vt 2. märkus) , kui	Katkestada kombinatsioonravi, kui teatatud on allolevast testi tulemusest**
Hemoglobiin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Täiskasvanud: hemoglobiin stabiilse südamehaigusega patsientidel. Lapsed: ei ole kohaldatav (vt lõik 4.4)	≥ Hemoglobiini vähenemine 2 g/dl ükskõik millal 4-nädalase raviperioodi jooksul (püsiv annuse vähendamine)		< 12 g/dl 4 nädalat pärast annuse vähendamist

Ravimil on müügiluba lõppenud

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	-	Täiskasvanud $< 50 \times 10^9/l$ Lapsed $< 70 \times 10^9/l$	Täiskasvanud $< 25 \times 10^9/l$ Lapsed $< 50 \times 10^9/l$
Bilirubiin (otsene)	-	-	$2,5 \times \text{ULN}^{**}$
Bilirubiin (kaudne)	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	Täiskasvanud $> 4 \text{ mg/dl}$ Lapsed $> 5 \text{ mg/dl}$ (> 4 nädala jooksul)
Seerumi kreatiniinisaldus	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$
Kreatiniini kliirens (CrCl)	-	-	Katkestada Ribavirin Mylani kasutamine, kui $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$
Alaniinaminotransferaas (ALAT) või aspartaataminotransferaas (ASAT)	-	-	$2 \times$ algne ja $> 10 \times \text{ULN}^{**}$ või $2 \times$ algne ja $> 10 \times \text{ULN}^{**}$

* ULN (normväärtuse ülemine piir)

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

Märkus 1. Täiskasvanud patsientidel on Ribavirin Mylani ööpäevase annuse esimene vähendamine 200 mg võrra (v.a patsientidel, kes saavad 400 mg; nendel tuleb ööpäevast annust vähendada 400 mg võrra). Vajadusel vähendatakse Ribavirin Mylani ööpäevast annust ka teist korda 200 mg võrra. Patsientidel, kelle Ribavirin Mylani kõvakapslite annust on vähendatud ööpäevase annuseni 600 mg, võtavad ühe 200 mg kapsli hommikul ja kaks 200 mg kapslit õhtul.

Lastele ja noorukitele, kes saavad ravi Ribavirin Mylani ja alfa-2b-interferooniga, vähendage Ribavirin Mylani annust annuseni 7,5 mg/kg/ööpäevas.

Märkus 2.

Täiskasvanutel, lastel ja noorukitel, kes saavad ravi Ribavirin Mylani ja alfa-2b-interferooniga vähendage alfa-2b-interferooni annust ühekordse poole annuseni.

Patsientide erirühmad

Kasutamine neerukahjustuse korral. Neerukahjustusega patsientidel on ribaviriini farmakokineetika muutunud kreatiniini kliirensi languse tõttu (vt lõik 5.2). Seetõttu soovitatakse enne ravi alustamist Ribavirin Mylani hinnata kõigil patsientidel neerufunktsiooni. Ribavirin Mylani ei tohi manustada patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on $< 50 \text{ ml/min}$ (vt lõik 4.3). Neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimaliku aneemia tekkimise suhtes. Kui seerumi kreatiniinisaldus tõuseb $> 2 \text{ mg/dl}$ (tabel 3), tuleb Ribavirin Mylani ja alfa-2b-interferooni manustamine lõpetada.

Kasutamine maksakahjustuse korral. Ribaviriini ja maksafunktsiooni vahel ei ole farmakokineetilisi koostoimeid täheldatud (vt lõik 5.2). Maksakahjustusega patsientidel ei ole seetõttu Ribavirin Mylani annuste kohandamine vajalik. Ribaviriini kasutamine on vastunäidustatud raske maksakahjustusega või kompenseerimata tsirroosiga patsientidel (vt lõik 4.3).

Kasutamine eakatel (≥ 65 -aastased). Ribaviriini farmakokineetika ei sõltu oluliselt vanusest. Sarnaselt nooremate patsientidega tuleb enne Ribavirin Mylani manustamist siiski hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 5.2).

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

HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsiendid. Patsientidel, kes NRTI-ravi koos ribaviriini ja alfa-2b-interferooniga, võib esineda suurenenud risk mitokondriaalse toksilisuse, laktatsidoosi ja maksa dekompensatsiooni tekkeks (vt lõik 4.4). Vt ka vastava retroviirusevastase ravimi tooteinfot.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Rasedus (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.3). Ribavirin Mylan ravi ei tohi alustada enne kui pole saanud rasedustesti negatiivset vastust vahetult enne ravi algust.
- Imetamine.
- Anamneesis raske südamehaigus eelneva 6 kuu jooksul, sh ebastabiilne ja ravile alhamitu südamehaigus (vt lõik 4.4).
- Raske üldhaigusega kurnatud patsiendid.
- Kroonilise neerupuudulikkusega või kreatiiniini kliirensiga < 50 ml/min ja/või hemodialüüsil patsiendid.
- Raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass B või C) või dekompenseeritud maksatsirroos.
- Hemoglobinoopaatid (nt talasseemia, sirprakuline aneemia).
- Alfa-2b-peginterferooni kasutamine on vastunäidustatud tsirroosiga Child-Pugh skooriga ≥ 6 HCV/HIV-patsientidel.

Laste ja noorukitel.

- Raske psühhiaatriline haigus, eeskätt raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse (ka anamneesis).

Koosmanustamise tõttu alfa-2b-interferooniga

- Autoimmuunne hepatiit või muu autoimmuunhaigus anamneesis.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS):

Mõnedel patsientidel on Ribaviriini alfa-2b- peginterferooni või alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi ajal ning teegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul esinenud raskeid KNS häireid eriti depressiooni, enesetapumõtteid ja enesetapukatseid. Laste ja noorukite puhul, kes saavad Ribaviriini ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi, on enesetapumõtetest ja katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanute puhul (2,4% versus 1%). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi soovimatuid reaktsioone (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfa-interferoonidaga on täheldatud ka teisi KNS efekte nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu, näiteks mõrvamõtted), bipolaarne häire, mania, segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohu riskust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Kui psühhiaatrilised sümptomid püsivad või süvenevad, või tuvastatakse enesetapu mõtted, on soovitatav Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni ravi lõpetada ja patsienti jälgida ning vastavalt vajadusele psühhiaatriliselt ravida.

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid: Kui osutub vajalikuks Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferoon või alfa-2b interferooni kombinatsioonravi täiskasvanud patsientidel, kel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi.

Ribaviriini ja alfa-2b-interferooni või alfa-2b- peginterferooni kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamneesis esinenud tõsiseid 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 küllaldaselt 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.

Lapsed. Kasvamine ja areng:

Interferooni (standard ja pegüleeritud)/ribaviriini kombinatsioonravi kuuri jooksul 3 kuni 17 aastastel patsientidel, mis kestis kuni 48 nädalat, olid sagedased kaalukaotus ja kasvu pärssumine. Pikaajalised andmed pegüleeritud interferooni / ribaviriini kombinatsioonravi saanud lastel viitavad olulisele kasvupeetusele. 5 aastat pärast ravi lõppu oli 32%-l uuritavatest (30/94) pikkuse-vähenemise protsentiil vähenenud > 15% (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Olemasolevad pikemaajalised andmed laste kohta, keda raviti standard-interferoon/ribaviriini kombinatsioonraviga, viitavad samuti olulisele kasvupeetusele (> 15-protsentiilne langus pikkuse protsentiilis võrreldes ravieelsega) 21% (n=20) lastest, vaatamata sellele, et ravist oli möödunud enam kui 5 aastat. Lõplik kehakasv täiskasvanuna oli teada neist lastest 14-l ja need andmed näitasid, et 12 lapse kehakasv oli ka 10...12 aastat pärast ravi lõppu > 15 protsentiili väiksem.

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).

- Oluline on arvesse võtta asjaolu, et kombinatsioonravi põhjustas kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil andis tulemuseks lühema kehakasvu.
- Seda riski hinnates tuleb arvestada lapse haiguse iseloomuga, nt haiguse progresseerumise märkidega (märkimisväärne fibroos), kombinatsiooniga, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (nt kaasneva HIV infektsioon), ja samuti ravivastuse prognostilisi faktoreid (HCV genotüüpi ja viiruskoormust).

Kui vähegi võimalik, tuleks last ravida pärast puberteediea kasvuspurti, et vähendada kasvu pidurdumise riski. Kuigi andmed on piiratud, ei leitud 5-aastasest vaatlavas jätku-uuringus tõendeid pikaajalise toime kohta seksuaalse küpsemisele.

Vastavalt kliiniliste uuringute tulemustele ei ole ribaviriini kasutamine monoterapiana efektiivne ja Ribaviriini üksi ei kasutata. Kombinatsioonravi ohutus ja efektiivsus on tõestatud ainult ribaviriini kapslite ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni süstelahuse kasutamisel.

Kroonilise C-hepatiidi valitud uuringutes tehti kõigile patsientidele enne uuringusse lülitamist maksabiopsia, kuid teatud juhtudel (sh 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 alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni kombinatsiooniga. Kuigi ribaviriin ei oma otsest toimet kardiovaskulaarsele süsteemile, võib Ribaviriini tingitud aneemia kutsuda esile südame funktsiooni halvenemise või koronaarhaiguse ägenemise või mõlemat. Seetõttu tuleb Ribaviriini Mylanit manustada ettevaatlikult neile patsientidele, kellel on esinenud südamehaiguseid (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-veresoontekond. Südamepuudulikkuse, müokardi infarkti ja/või eelnevalt esinenud või praegu esinevate südame rütmihäiretega täiskasvanud patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Südamehaigusega patsientide puhul on soovitatav teha enne ravi ja ravi ajal elektrokardiogramme. Südame arütmiaid

(eelkõige supraventrikulaarsed) alluvad tavaliselt harilikule ravile, kuid võivad vajada ka ribaviriinravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Äge ülitundlikkus. Ägeda ülitundlikkuse reaktsiooni ilmnemisel (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) tuleb Ribavirin Mylani manustamine koheselt lõpetada ja rakendada vastav ravi. Ajutine lööve ei vaja ravi katkestamist.

Silma muutused. Ribaviriini kasutatakse kombinatsioonravis koos alfainterferoonidega. Harvadel juhtudel on teatatud kombinatsioonravi korral koos alfainterferoonidega 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 alfainterferoonidega läbi viima perioodilisi oftalmoloogilisi uuringuid. Kombinatsioonravi alfainterferoonidega tuleb katkestada patsientidel, kellel tekivad uued oftalmoloogilised häired või nende halvenemine.

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

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

Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine kilpnäärme funktsiooni suhtes.

Ligikaudu 12 kuni 21% Ribaviriini ja alfa-2b-interferooniga (pegüleeritud ja mittepegüleeritud) ravitud lastest tekkis kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taseme tõus. Ligikaudu 4% lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme kiiri. Enne alfa-2b-interferooniga ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mistahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. Alfa-2b-interferooni (pegüleeritud ja mittepegüleeritud) raviga tohib alustada siis, kui TSH normaalne tase on ravimisega kontrollitav. Ribaviriini ja alfa-2b-interferooni ravi ajal ning Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni 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 patsiente, kes saavad nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI) ravi (eriti ddI ja d4T), tuleb alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga ravida erilise ettevaatusega. NRTI-režiimil olevate HIV-positiivsete populatsiooni tuleks ribaviriini manustamise korral tähelepanelikult jälgida mitokondriaalse toksilisuse markerite ja laktatsidoosi suhtes. Täpsemalt:

- Ribavirin Mylanit ja didanosini ei ole soovitatav koosmanustada mitokondriaalse toksilisuse ohu tõttu (vt lõik 4.5).
- hoiduda tuleks Ribavirin Mylani koosmanustamisest stavudiiniga, et vältida mitokondriaalse toksilisuse ohu kattumist.

Maksa dekompensatsioon laialdase tsirroosiga HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel.

Koinfitseerunud patsiendid, kellel esineb laialdane maksatsirroos ning kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (HAART), võib esineda kõrgeenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult interferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskemile võib seda ohtu suurendada. Teised faktorid, mida koinfitseerunud patsientidel võib seostada kõrgeenenud ohuga maksa dekompensatsiooni tekkeks, on ravi didanosiiniga ja bilirubiini kontsentratsiooni tõus seerumis.

Koinfitseerunud patsiente, kes saavad nii retroviirusevastast (ARV) kui ka hepatiit vastast ravi, tuleb hoolikalt jälgida, hinnates ravi käigus nende Child-Pugh' skoori. Patsientidel, kellel tekib maksa dekompensatsioon, tuleb hepatiit vastane ravi koheselt katkestada ning retroviirusevastane ravi ümber hinnata.

Hematoloogilised kõrvalekalded HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel.

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

Patsientidel, keda ravitakse ribaviriini ja stavudiiniga, esineb suurenenud oht aneemia tekkeks; seetõttu ei ole ribaviriini kooskasutamine stavudiiniga soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsiendid madala CD4-rakkude arvuga.

HCV/HIV koinfitseerunud patsientide puhul on efektiivsuse ja ohutuse andmed piiratud (N = 25) selliste patsientide 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 retroviirusevastaseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni nende ravimite omase spetsiifilise toksilisuse kohta ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooniga.

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

Laboratoorsed uuringud. Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teha vere kliiniline ja biokeemiline uuring (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide hulk, elektrolüüdid, seerumi kreatiniin, maksafunktsiooni uuringud, kusihape). Enne Ribavirin Mylaniga manustamist 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 $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofiilide hulk $\geq 1500/\text{mm}^3$

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 naispatsiendid. Naispatsiendid peavad tegema igakuiselt rasedustestid kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõppu. Meespatsientide naispartnerid peavad tegema igakuised rasedustestid kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 4.6).

Ribavirin Mylani manustamisel võib hemolüüsi tõttu kusihaape tase tõusta; seetõttu tuleb eelsoodumusega patsiente jälgida võimaliku podagra suhtes.

Kasutamine harvaesinevate pärilike haigustega patsientidel. Iga Ribavirin Mylani kapsel sisaldab 15 mg laktoosi. Seetõttu ei tohiks seda ravimit kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumisvõimehäired (malabsorptsioon).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

In vitro uuringud inimese ja roti maksa mikrosoomide preparaatidega on näidanud, et ribaviriin ei metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümide vahendusel. 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 dehidrogenaasi inhibeeriv toime, võib mõjutada asatiopriini metabolismi ja põhjustada 6-metüültioinosiinmonofosfaadi (6-MTIMP) kuhjumist, mida on seostatud müelotoksilisusega asatiopriiniga ravi saavatel patsientidel. Pegüleeritud alfa interferoonide ja ribaviriini samaaegset manustamist koos asatiopriiniga tuleb vältida. Üksikjuhtudel, 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 meditsiiniliste preparaatidega, v.a alfa-2b-peginterferoon, alfa-2b-interferoon ja antatsiidid, ei ole läbi viidud koostoimete uuringuid.

Alfa-2b-interferoon. Mitmeannuselistes farmakokineetilistes uuringutes ei ole täheldatud Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni vahelisi farmakokineetilisi interaktsioone.

Antatsiidid. 600 mg ribaviriini biosaadavus väheneb samaaegsel kasutamisel antatsiidiga, mis sisaldab magneesiumi, alumiiniumi ja simetikooni; AUC_{tr} 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 suurendada puriini nukleosiidide analoogide (nt didanosiin või abakaviir) poolt indutseeritud laktatsidoosi tekke ohtu. Ribavirin Mylanit ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav. On esinenud teateid mitokondriaalse toksilisuse tekkest, eriti laktatsidoosist ja pankreatiidist, mis on mõningatel juhtudel osutunud fataalseks (vt lõik 4.4).

Aneemia ägenemist ribaviriini tõttu on täheldatud, kui zidovudiini on kasutatud HIV raviskeemis, kuigi täpne mehhanism on väljaselgitamata. Ribaviriini kooskasutamine zidovudiiniga ei ole

soovitatav suurenenud aneemia ohu tõttu (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda zidovudiini asendamist juba välja töötatud retroviirusevastase ravi (ART) skeemis. See on eriti oluline neil patsientidel, kellel on varasemalt esinenud zidovudiini poolt põhjustatud aneemiat.

Pika poolväärtusaja tõttu võivad kõik võimalikud koostoimed esineda kuni 2 kuud pärast ravi lõppu (Ribavirin Mylaniga poolväärtusaega) (vt lõik 5.2).

Ribaviriini koostoimete kohta mitte-nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite või proteaasi inhibiitoritega andmed puuduvad.

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

Naispatsiendid. Ribavirin Mylanit ei tohi kasutada rasedatel naistel (vt lõigud 4.3 ja 5.3). Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist (vt lõik 5.3). Ravi Ribavirin Mylaniga ei tohi alustada enne, kui vahetult enne ravi algust tehtud rasedustesti tulemus on negatiivne. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Vajalik on igakuine rasedustest. Kui rasedus ilmneb ravi ajal või 4 kuud jooksul pärast ravi lõppu, tuleb patsienti teavitada ribaviriini märkimisväärsest teratogeensuse riskist lootele.

Meespatsiendid ja nende naissoost partnerid. Väga hoolikalt tuleb vältida Ribavirin Mylanit -ravi saava meespatsiendi naispartneri rasedumist (vt lõigud 4.3 ja 5.3). Ribaviriin akumuleerub rakusiseselt ja elimineerub organismist väga aeglaselt. Ei ole teada, kas spermas sisalduv ribaviriin avaldab potentsiaalset teratogeenset või genotoksilist mõju inimese embrüole/lootele. Kuigi andmed umbes 300 prospektiivselt jälgitud raseduse kohta juhtudel, kus tulevane isa oli saanud ribaviriini, ei näita üldpopulatsiooniga võrreldes vääramõjudele keriski suurenemist ega ka mingi spetsiifilise vääramõju esinemist, peab soovitama, et kas meespatsiendid või nende fertiilses eas naispartnerid kasutaksid efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõppu. Meestel, kelle partnerid on rasedad, tuleb soovitada kondoomi kasutamist, et viia miinimumini tuppe sattuva Ribavirin Mylan hulk.

Rasedus

Ribavirin Mylani kasutamine raseduse ajal on vastunäidustatud.

Imetamine

Ei ole teada, kas ribaviriin eritub rinnapiima. Rinnaga toidetavatel imikutel esineda võivate kõrvaltoimete tõttu tuleb rinnaga toitmine lõpetada enne ravi alustamist.

Fertiilsus

Reproduktiivsed andmed

Fertiilsus. Loomkatsetes on ribaviriin näidanud pöörduvat toimet spermatogeneesile (vt lõik 5.3).

- Teratogeensus. Ribaviriini märgatav teratogeenne ja/või embrüotoksiline potentsiaal on näidatud kõigi loomaliikide suhtes, kellel on adekvaatseid uuringuid läbi viidud, esinedes juba annuses 1/20 inimesele soovitatavast annusest (vt lõik 5.3).
- Genotoksilisus. Ribaviriin on genotoksiline (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ribavirin Mylan ei oma märkimisväärsed toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga võib reaktsioonikiirus aeglustuda, mistõttu neil patsientidel, kes tunnevad väsimust, unisust või uimasust, tuleb soovitada vältida autojuhtimist ja töötamist masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Täiskasvanud:

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

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

Kõrvaltoimed, mis on loetletud tabelis 4 põhinevad kogemustele kliinilistest uuringutes täiskasvanud varem ravi mittesaanud patsientidel, keda raviti 1 aasta jooksul ning turustamisjärgselt 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 alfa-2b-peginterferooni ja alfa-2b-interferooni ravimi omaduste kokkuvõtteid, et leida kõrvaltoimeid, mida võidakse omistada interferoonide monoteeraapiale. Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4 Kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute ajal või Ribaviriini turustamisjärgselt kasutamisel koos registreeritud alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-interferooniga	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Virusinfektsioon, farüngiit
Sage:	Bakteriaalne infektsioon (sh sepsis), seeninfektsioon, gripp, hingamisteede infektsioon, bronhiit, herpes simplex, sinusiit, keskkõrvapõletik, riniit, kuseteede infektsioon
Aeg-ajalt:	Süstekoha infektsioon, alumiste hingamisteede infektsioon
Harv:	Pneumoonia*
Hea-, pahaloolumulised 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, bronhokonstriktioon, anafülaksia
Endokriinsüsteemi häired	

Sage:	Hüpotüreoidism, hüpertüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus
Sage:	Hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpokaltseemia, dehüdratsioon, suurenenud söögiisu
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, paanikahoog, hallutsinatsioon
Harv:	Bipolaarne häire*
Väga harv:	Enesetapp*
Teadmata:	Mõrvamõtted*, maania*, muutused vaimses seisundis
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus, suukuivus, halvenenud keskendumisvõime
Sage:	Amneesia, mälu kahjustus, minestus, migreen, ataksia, paresteesia, düsfoonia, maitseundlikkuse kadu, hüpoesteesia, hüperesteesia, hüpertoonia, unisus, tähelepanu häire, treemor, düsgeusia
Aeg-ajalt:	Neuropaatia, perifeerne neuropaatia
Harv:	Krambid (konvulsioon)*
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne verejooks*, tserebrovaskulaarne isheemia*, peritsefalopaatia*, 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*, võrkkesta eksudaadid
Kõrva ja labürinti kahjustused	
Sage:	Vertiigo, kuulmise kahjustus/kadu, tinnitus, kõrvavalu
Südame häired	
Sage:	Palpitatsioon, tahhükardia
Aeg-ajalt:	Müokardi infarkt
Harv:	Kardiomüopaatia, 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, keiliit, 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, keele pigmentatsioon
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, furunkulid, 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 jäses
Aeg-ajalt:	Liigesevalu, 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, ärritus
Sage:	Valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, perifeerne ödeem, halb enesetunne, valu süstekohal, enesetunde muutused, jalu
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 alfa-2b-interferoon (pegüleeritud või mittepegüleeritud).

Hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemine > 4 g/dl leiti 30%-l patsientidest, keda raviti Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooniga ja 37%-l patsientidest, keda raviti Ribaviriini ja alfa-2b- interferooniga . Hemoglobiini sisaldus langes allapoole 10 g/dl 14%-l täiskasvanud patsientidest ja 7% lastest ja noorukitest, keda raviti Ribaviriiniga kombinatsioonis kas alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga .Enamik aneemia, neutropeeniat ja trombotsütopeeniat juhte olid kerged (WHO 1. või 2. järk). Patsientidel, keda raviti Ribaviriini kõvakapslite ja alfa-2b-peginterferoon kombinatsioonis olid mõned raskemad neutropeeniat juhud (39 WHO 3. järku juhtu 186-st [21%]; ja 13 WHO 4. järku juhtu 186-st [7%]); WHO 3. järku leukopeeniat esines selles ravirühmas 7%.Hemolüüsist tingitud kusiha ja kaudse bilirubiini näitajate suurenemine esines mõnedel patsientidel, keda raviti ribaviriinikapslite ja alfa-2b-peginterferoon või alfa-2b-interferooni kombinatsioonis, kuid näitajad normaliseerusid 4 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Kombinatsioonravi saanud eelnevalt kõrgenenud kusiha tasemega patsientidest väga vähestel juhtudel ilmnes kliiniliselt podagra, kuid ükski neist ei vajanud ravi modifitseerimist ega ravi katkestamist.

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel, kes said Ribaviriini kombineeritud alfa-2b-peginterferooniga , täheldati uuringutes esinemissagedusega > 5% teiste soovimatute reaktsioonidena (toimed, mida ei täheldatud monofitseeritud 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%), järesevalu (6%).

Mitokondriaalne toksilisus

HIV-positiivsetel HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes on NRTI-režiimil ning saavad lisaks ribaviriini, 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 enamus neist annuse modifitseerimise järgselt ning ravi enneaegne katkestamine oli vajalik harva (vt lõik 4.4). Hematoloogilisi kõrvaltoimeid esines sagedamini patsientidel, kes said Ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga võrreldes patsientidega, kes said Ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga . Uuringus 1 (vt lõik 5.1) täheldati absoluutse neutrofiilide arvu langust madalamale kui 500 raku/mm³ 4%-l (8/194) patsientidest ning vereliistakute arvu langust madalamale kui 50 000/mm³ 4%-l (8/194) patsientidest, kes said ribaviriinikapsleid kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga . Aneemiat (hemoglobiini < 9,4 g/dl) täheldati 12%-l (23/194) patsientidest, kes said Ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga .

CD4 lümfotsüütide arvu langus

Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferoon 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. Ribaviriini kasutamine kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga ei avaldanud negatiivset mõju HIV-vireemia seisundi kontrollile ravi käigus või ravi järgselt. Koinfitseerunud patsientide kohta, kelle CD4+ rakkude arv on < 200/μl, on ohutuse andmed piiratud (N = 25) (vt lõik 4.4).

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

Lapsed

Kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Kliinilises uuringus 107 lapse- ja noorukieas patsiendil (vanuses 3 kuni 17 aastat), keda raviti alfa-2b-peginterferoon ja Ribaviriiniga 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 alfa-2b-interferooni ja Ribaviriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil andis tulemuseks lühema kehakasvu (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 esialgsuga võrreldes vastavalt 3 protsentiili ja 7 protsentiili ja 20%-l lastest jätkus kasvu langus (kasvukiirus < 3. protsentiili). 5-aastasest pikaajalisse jätku-uuringusse kaasati 94 last 167-st 24 nädalat ravitud lastel esines toimeid kasvule vähem kui 48 nädalat ravitud lastel. Alates ravieelsest perioodist kuni pikaajalise jätku-uuringu lõpuni vähenesid 24 või 48 nädalat ravitud lastel pikkuse-vanuse protsentiilid vastavalt 1,3 ja 9,0 protsentiili. 24 protsendil (11/46) 24 nädalat ravitud lastest ja 40 protsendil (19/48) 48 nädalat ravitud lastest vähenes pikkuse-vanuse protsentiil võrreldes uuringu-/ravieelse protsentiilidega > 15% alates ravieelsest perioodist kuni 5-aastase pikaajalise jätku-uuringu lõpuni. 11 protsendil (5/46) 24 nädalat ravitud lastest ja 13 protsendil (6/48) 48 nädalat ravitud lastest täheldati 5-aastase pikaajalise jätku-uuringu lõpus pikkuse-vanuse protsentiili vähenemist > 30 protsentiili võrreldes uuringu-/ravieelse väärtusega. Kehamassi osas oli kehamassi-vanuse protsentiilide vähenemine 24 nädalat ja 48 nädalat ravitud lastel pikaajalise jätku-uuringu lõpuks võrreldes ravieelse väärtustega vastavalt 1,3 ja 5,5 protsentiili. Kehamassiindeksi osas oli kehamassiindeksi-vanuse protsentiilide vähenemine 24 ja 48 nädalat ravitud lastel pikaajalise jätku-uuringu lõpuks võrreldes ravieelse väärtustega vastavalt 1,8 ja 7,5 protsentiili. Keskmise pikkuse protsentiilne vähenemine pikaajalise jätku-uuringu 1. aastal oli enim väljendunud eel-puberteediealistel lastel. Ravifaasi jooksul täheldatud pikkuse, kehamassi ja kehamassiindeksi Z-skooride vähenemine võrreldes normatiivase populatsiooniga ei taandunud 48 nädalat ravitud lastel pikaajalise jätku-uuringu lõpuks täielikult (vt lõik 4.4).

Selle uuringu ravifaasis olid kõige valdavamad kõrvaltoimed kõigil isikutel pürekia (80%), peavalu (62%), neutropeenia (33%), väsimus (30%), isutus (29%) ja punetus süstekohas (29%). Ainult 1 isik katkestas ravi kõrvaltoime tõttu (trombotsütopeenia). Enamik selles uuringus teatatud kõrvaltoimetest olid raskuselt kerged või mööduvad. 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 populatsioonil ilmnenu 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 alfa-2b-interferooniga

Kliinilistes uuringutes 118 lapsel ja noorukil (vanuses 3 kuni 16 aastat), keda raviti alfa-2b-interferooni ja Ribaviriini kombinatsioonraviga, katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6%. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil uuritud laste ja noorukite piiratud populatsioonis sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mööndusega kasvu pärssimise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu protsentiilne vähenemine (keskmine protsentiilne vähenemine 9 protsentiili) kui kaalu juurdekasvu protsentiilne vähenemine (keskmine protsentiilne vähenemine 13 protsentiili). 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. Lõplik kehakasv täiskasvanuna oli teada neist lastest 14-l ja need andmed näitasid, et 12 lapse kehakasv oli ka 10...12 aastat pärast ravi lõppu >15 protsentiili väiksem. Kuni 48 nädalat kestnud pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja Ribaviriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil andis tulemuseks lühema kehakasvu. Keskmise pikkuse protsentiilne vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks võrreldes esialgsuga oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel (vt lõik 4.4).

Lisaks esines enesetapu mõtteid 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 soovimatuid reaktsioone (nt depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, pürekasiat, anoreksiat, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30% patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenია tõttu.

Teatatud kõrvaltoimed, mis on loetletud **tabelis 5** põhinevad kogemustel kahest lastel ja noorukitel teostatud multitsentrilisest kliinilisest uuringust, milles kasutati Ribaviriini koos alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga. 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 Ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga ravi 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, vööherpes, herpes simplex, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Aeg-ajalt:	Kopsupõletik, askariidid, enterobiaas, herpes zoster, 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, tähelepanu häire, 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, farüngolarüngeaalne valu
Aeg-ajalt:	Hingeldus, ebamugavustunne ninas
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhuvalu, valu ülakõhus, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus
Sage:	Haavandid suus, haavandiline stomatiit, stomatiit, aetoosne stomatiit, düspepsia, keiloos, glossiit, gastroösofageaalne refluks, pärasoole kahjustus, seedetrakti naine, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hambakahjustus, 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, proteinuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	<u>Naistel:</u> amenorröa, menorraagia, menstruatsioonihäire, 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, püreksia, gripilaadne haigestumine, astenia, halb enesetunne, ärritus
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:	Kilpnääret 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/alfa-2b-peginterferooni 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 alfa-2b-peginterferooni kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldati kliinilises uuringus laboratoorsete väärtuste muutusi, taastusid väärtused esialgsele tasemele paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi kaudu, mis on loetletud V lisas.

4.9 Üleannustamine

Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on teatatud üleannustamise juhust, kus suitsiidikatsel kasutatud maksimaalne ööpäevane annus oli 10 g Ribaviriini (50 x 200 mg kapsleid) ja 39 miljonit RÜ alfa-2b-interferooni (13 nahaalust süsti, ühe sisaldus 3 miljonit RÜ). Patsient viibis intensiivravis 2 päeva algmisel ja selle aja jooksul ei täheldatud üleannustamisest tingitud soovimatuid reaktsioone.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Ribaviriin (Ribavirin Mylan) on sünteetiline nukleosiidi analoog, mis on *in vitro* tõestatud mõnede RNA- ja DNA-viiruste vastas aktiivsusega. Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferoon või alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi HCV vastase toime mehhanism on teadmata. Kroonilise hepatiit C monoterapiat ribaviriini suukaudsete ravimvormidega on uuritud mitmetes kliinilistes uuringutes. Nende uuringute tulemused näitasid, et ribaviriini monoterapia ei elimineeri hepatiidiviirust (HCV-RNA) ning ei paranda maksa histoloogilist pilti pärast 6...12 kuulist ravi ja 6 kuud pärast ravi lõppu.

Farmakodünaamilised toimed Ribaviriini kliinilised uuringud täiskasvanutel Ribaviriini kombinatsioonravi alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga on hinnatud mitmes kliinilises uuringus. Uuringusse valiti järgmiste näitajatega kroonilise C-hepatiidiga 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.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiskasvanud patsiendid

Ribaviriini kasutamist kombinatsioonravis alfa-2-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga hinnati mitmes kliinilises uuringus. Uuringute tingimustele vastavatel patsientidel oli krooniline C-hepatiit, mille kinnitamisel võeti aluseks positiivne HCV-RNA polümeraasi ahelreaktsiooni analüüs (PCR) (> 30 RÜ/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilisele diagnoosile vastav maksabiopsia ilma muude kroonilise hepatiidi põhjusteta ning kõrvalekalded seerumi ALAT-is.

Ravi eelnevalt mittesaanud patsiendid

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

Kliinilised uuringud C95-132 ja I95-143 näitasid, et Ribaviriin + alfa-2b-interferoon kombinatsioonravi on märkimisväärselt efektiivsem kui alfa-2b-interferooni monoravi (püsiv ravivastus 2 korda kõrgem). Kombinatsioonravi vähendas ka retsidiivide hulka. See oli jälgitav kõikide HCV genotüüpide, eriti genotüüp 1 puhul, kus retsidiivide arv vähenes 30% võrreldes alfa-2b-interferooni monoraviga.

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

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

Selles uuringus oli Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferoon kombinatsioonravi märgatavalt efektiivsem kui Ribaviriini ja alfa-2b-interferooni 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 alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga 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 + alfa-2b-peginterferoon 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%
	$\leq 10,6$	50%	41%	27%
	$> 10,6$	61%	48%	47%
Genotüüp 1	Kõik	42%	34%	33%
	$\leq 10,6$	38%	25%	20%
	$> 10,6$	48%	34%	34%
Genotüüp 1 < 600000 RÜ/ml	Kõik	73%	51%	45%
	$\leq 10,6$	74%	25%	33%
	$> 10,6$	71%	52%	45%
Genotüüp 1 > 600000 RÜ/ml	Kõik	30%	27%	29%
	$\leq 10,6$	27%	25%	17%
	$> 10,6$	37%	27%	29%
Genotüüp 2/3	Kõik	82%	80%	79%
	$\leq 10,6$	79%	73%	50%
	$> 10,6$	88%	80%	80%

P1,5/R Ribaviriin (800 mg) + alfa-2b-peginterferoon (1,5 mikrogrammi/kg)
P0,5/R Ribaviriin (1000/1200 mg) + alfa-2-peginterferoon (1,5 kuni 0,5 mikrogrammi/kg)
I/R Ribaviriin (1000/1200 mg) + alfa-2b-interferoon (3 milj. RÜ)

Eraldi uuringus said 224 patsienti, genotüübiga 2 või 3, alfa-2b-peginterferooni 1,5 mikrogrammi/kg nahaalusi üks kord nädalas, kombinatsioonis Ribaviriini 800...1400 mg suukaudselt 6 kuud (vastavalt kehakaalule, kusjuures ainult kolm patsienti kehakaaluga > 105 kg said 1400 mg annuse) (**tabel 7**). 24% patsientidest olid sildfibroosi või tsirroosiga (Knodell 3/4).

Tabel 7. Viroloogiline ravivastus ravi lõpus, püsiv viroloogiline ravivastus ja retsidiiv HCV genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi*			
	alfa-2b-peginterferoon 1,5 µg/kg üks kord nädalas + Ribaviriin 800...1400 mg/päevas		
	Ravivastus ravi lõpus	Püsiv viroloogiline ravivastus	Retsidiiv
Kõik uuritavad	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600000 RÜ/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600000 RÜ/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	8% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600000 RÜ/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600000 RÜ/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Püsiva ravivastuse saavutamaks loeti kõik patsiendid, kelle HCV-RNA oli 12-ndal nädalal pärast ravi lõppu allpool määramispiiri ja kelle andmed 24-ndal nädalal pärast ravi lõppu puudusid. Kõik patsiendid, kelle andmed 12-ndal nädalal pärast ravi lõppu ja hiljem puudusid, loeti 24-ndal nädalal pärast ravi lõppu ravile mitte-reageerinuteks.

6-kuuline ravi pikkus selles uuringus oli paremini talutav kui 12-kuuline ravi peamises kombinatsioonravi uuringus; ravi katkestas 5% vs. 14%, annus oli vaja muuta 18% vs. 49%.

Mitte võrdlevas uuringus said 235 patsienti genotüübiga 1 ning madala viiruskoopiate arvuga (< 600000 RÜ/ml) alfa-2b-peginterferooni 1,5 mikrogrammi/kg nahaalusi üks kord nädalas, kombinatsioonis kehakaalule kohandatud Ribaviriiniga. Üldine püsiva ravivastuse määr pärast 24-ndat ravinädalat oli 50%. Neljakümne ühel protsendil patsientidest (97/235) oli HCV-RNA 4-ndal ja 24-ndal ravinädalal allpool määramispiiri. Selle allgrupi patsientidel oli püsiv viroloogiline ravivastuse määr 92% (89/97). Kõrge püsiva ravivastuse määr nimetatud patsientide grupis tehti kindlaks vaheanalüüsi käigus (n=49) ning sellele lisandis oodatud kinnitust (n=48).

Limiteeritud ajaloolised andmed näitavad, et 48 nädalat kestev ravi võib olla seotud kõrgema püsiva ravivastuse määraga (11/11) ning madalama retsidiivide esinemise riskiga (0/11 võrreldes 7/96 pärast 24-ndat ravinädalat).

Laiaulatuslikus randomiseeritud uuringus võrreldi 48-nädalase ravi ohutust ja efektiivsust kahe alfa-2b-peginterferoon / Ribaviriini raviskeemi [alfa-2b-peginterferooni 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg nahaalusi üks kord nädalas, mõlemad kombinatsioonis 800 kuni 1400 mg Ribaviriini ööpäevas suu kaudu (jagatuna kaheks annuseks) ja alfa-2b-peginterferoon 180 µg nahaalusi üks kord nädalas koos 1000 kuni 1200 mg Ribaviriiniga ööpäevas suu kaudu (jagatuna kaheks annuseks) raviskeemi korral 3070-l varem ravi mitte saanud täiskasvanul, kellel oli 1. genotüübiga krooniline hepatiit C. Ravi tulemuslikkust mõõdeti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) abil, mis on defineeritud kui HCV-RNA allpool määramispiiri 24 nädalat pärast ravi (vt **tabel 8**).

Tabel 8 Viroloogiline ravivastus 12. ravinädalal, vastus ravi lõpus, retsidiivide määr* ja püsiv viroloogiline ravivastus (PVR)

Ravigrupp	Patsientide % (arv)		
	alfa-2b-peginterferoon 1,5 µg/kg + Ribaviriin	alfa-2b-peginterferoon 1 µg/kg + Ribaviriin	alfa-2b-peginterferoon 180 µg + ribaviriin
HCV-RNA 12-ndal ravinädalal allpool	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)

määramispiiri			
Ravivastus ravi lõpul*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Retsidiiv*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
PVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
PVR patsientidel, kellel HCV-RNA on 12-ndal ravinädalal allpool määramispiiri	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* HCV-RNA PCR analüüs, alumise määramispiiriga 27 RÜ/ml

Ravi katkestamise kriteeriumiks oli varajase viroloogilise vastuse puudumine 12. ravinädalal (määratav HCV-RNA koos $< 2 \log_{10}$ vähenemisega esialgselt).

Kõigis kolmes ravigrupis olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad sarnased. Afroameerika päritolu patsientidel (mis on teadaolevalt halb prognoostiline tingimus HCV eradikatsiooniks) viis ravi alfa-2b-peginterferooni (1,5 µg/kg)/Ribaviriini kombinatsiooniga suuremate püsiva viroloogilise ravivastuse näitajateni võrreldes alfa-2b-peginterferooni annusega 1 µg/kg. Alfa-2b-peginterferooni 1,5 µg/kg pluss Ribaviriini annuse korral olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad madalamad tsirroosiga patsientidel, normaalse ALAT tasemega patsientidel; patsientidel, kelle esialgne viiruskoopiate arv oli $> 600\,000$ RÜ/ml, ja > 40 -aastastel patsientidel. Kaulaasvõrre patsientidel olid kõrgemad püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad võrreldes afroameeriklastega. Patsientide hulgas, kelle HCV-RNA oli ravi lõpus allpool määramispiiri, oli retsidiivide määr 24%.

Püsiva viroloogilise ravivastuse ennustatavus eelnevalt ravimata patsientidel

Viroloogiline ravivastus 12-ndal nädalal on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt kahe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA allpool määramispiiri. Viroloogiline ravivastus 4-nda nädalal on defineeritud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt ühe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA allpool määramispiiri. Need ajapunktid (4. ravinädal ja 12. ravinädal) on osutunud ennustuslikuks püsiva ravivastuse saamise tõenäosuslikkuse osas (tabel 9).

Tabel 9 Ennustatav viroloogilise ravivastuse väärtus (ravi ajal) alfa-2b-peginterferooni 1,5 µg/kg/Ribaviriini 800-1,400 mg kombinatsioonravi korral						
	Negatiivne			Positiivne		
	Puudub ravivastus ravinädalal	Puudub püsiv ravivastus	Negatiivne ennustatav väärtus	Ravivastus ravinädalal	Püsiv ravivastus	Positiivne ennustatav väärtus
Genotüüp 1*						
4. nädalaks*** (n=950)						
HCV-RNA negatiivne	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 1 log	220	210	95% (210/220)	730	392	64% (392/730)
12. nädalaks*** (n=915)						
HCV-RNA negatiivne	508	433	85% (433/508)	467	328	81% (328/407)
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Genotüüp 2, 3**						
12. nädalaks (n= 215)						
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

*Genotüüp 1 saab ravi 4. nädalal

**Genotüüp 2, 3 saab ravi 24 nädalal

***Toodud tulemused on üksikust ajahetkest. Patsient võib puududa või võib esineda erinev tulemus 4. nädalal või 12. nädalal

† Neid kriteeriume kasutati protokollis: Kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on saavutatud $< 2\log_{10}$ langus esialgselt tasemest, peavad patsiendid ravi lõpetama. Kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on langenud $\geq 2\log_{10}$ võrra esialgselt tasemest, tuleb HCV-RNA uuesti määrata ja positiivse tulemuse korral peavad patsiendid ravi lõpetama.

HIV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **Tabelis 10**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas Ribaviriini (800 mg/ööpäevas) pluss alfa-2b-peginterferooni (1,5 µg/kg/nädalas) või Ribaviriini (800 mg/ööpäevas) pluss alfa-2b-interferooni (3 milj. RÜ TIW) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mitte-saanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas Ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt

kehakaalust) pluss alfa-2b-peginterferooni (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) või Ribaviriini (800-1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) pluss alfa-2b-interferooni (3 milj. RÜ TIW). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 10 Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel pärast Ribaviriini manustamist kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

	Uuring 1 ¹			Uuring 2 ²		
	Ribaviriin (800 mg/ööpäevas) + alfa-2b-peginterferoon (1,5 µg/kg/nädalas)	Ribaviriin (800 mg/ööpäevas) + alfa-2b-interferoon (3 milj. RÜ TIW)	p väärtus ^a	Ribaviriin (800-1200 mg/ööpäevas) ^d + alfa-2b-peginterferoon (100 või 150 ^c µg/nädalas)	Ribaviriin (800-1200 mg/ööpäevas) ^d + alfa-2b-interferoon (3 milj. RÜ TIW)	p väärtus ^b
Kõik	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	11% (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% (15/19)	47% (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; 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 alfa-2b-peginterferooni 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said alfa-2b-peginterferooni 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.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(25): 2839-2848.

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

Histoloogiline ravivastus

Uuringus 1 võeti maksa biopsia enne ja pärast ravi 210-lt patsiendilt 420-st (51%). Nii Metavir skoor kui ka Ishak aste vähenesid patsientidel, kes said Ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga. Längus 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 koinfitseerunud patsientidel täheldati steatoosi märkimisväärset paranemist.

Eelnevalt ravitud patsiendid

Kõik alfa-2b-peginterferoon ja Ribaviriini kombinatsioonravi patsiendid, kellel eelnev ravi on ebaõnnestunud (retsidiiviga ning ravivastust mittesaavutanud patsiendid):

Mittevõrdlevas uuringus, kus osales 2993 mõõduka kuni raskekujulise fibroosiga patsienti, kellel eelnev ravi alfa interferooni/ribaviriiniga oli ebaõnnestunud, manustati patsientidele korduva ravi käigus üks kord nädalas subkutaanselt alfa-2b-peginterferooni 1,5 mikrogrammi/kg kohta, kombineerituna kehakaalu järgi kohandatud Ribaviriiniga. Eelneva ravi ebaõnnestumist defineeriti kui retsidiivi või ravivastuse mittesaavutamist (HCV-RNA positiivne minimaalselt 12 nädalase ravikuuri lõpuks).

Patsiendid, kelle HCV-RNA oli negatiivne 12. ravinädalaks jätkasid ravi kuni 48 nädalani ning neid jälgiti 24 nädalat pärast ravi lõppu. 12. ravinädala vastusena defineeriti olukord, kus HCV-RNA oli

allpool määramispiiri pärast 12. ravinädalat. Püsiva viroloogilise ravivastusena (PVR) defineeritakse olukord, kus HCV-RNA on allpool määramispiiri 24. nädalaks pärast ravi lõppu (**Tabel 11**).

Tabel 11 Ravivastuse määrad korduva ravi korral, juhul kui eelnev ravi on ebaõnnestunud

	Patsiendid, kellel HCV-RNA oli allpool määramispiiri 12. ravinädalal ja PVR korduva ravi korral				Üld- populatsioon*
	alfainterferoon /Ribaviriin		alfapeginterferoon /Ribaviriin		
	Vastus 12. nädal % (n/N)	PVR % (n/N) 99% CI	Vastus 12. nädal % (n/N)	PVR % (n/N) 99% CI	PVR % (n/N) 99% CI
Üldine	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (49/2293) 19,7; 23,9
Eelnev vastus					
Retsidiiv	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotüüp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotüüp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotüüp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,5 (44/448)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotüüp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	33,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotüüp					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,0 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR fibroosi skoor					
F2	46,0 (195/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Viiruse kontsentratsioon enne ravi algust LVL (> 600 000 RÜ/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
LVL (≤ 600 000 RÜ/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Ravile mitteallumiseks loetakse olukorda, kus seerumi/plasma HCV-RNA on positiivne minimaalselt 12-nädalase ravi lõpuks. Seerumi HCV-RNA-d mõõdetakse tsentraalses laboratooriumis teadusliku kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni analüüsil

* Ravi märklaudpopulatsioon hõlmab 7 patsienti, kellel ei suudetud tõestada, et nad said eelnevat vähemalt 12-nädalast ravi.

Teadusliku analüüsi tulemusena (tuvastamise piir 125 RÜ/ml) leiti, et kokkuvõttes oli ligikaudu 36% (821/2286)-l patsientidest 12-ndaks ravinädalaks plasma HCV/RNA tase allpool määramispiiri. Selles alagrupis oli püsiva viroloogilise ravivastuse määr 56% (463/823). Patsientidel, kellel eelnev ravi

mittepegüleeritud interferooniga või pegüleeritud interferooniga oli ebaõnnestunud ja kelle seerumi HCV-RNA oli negatiivne 12-ndaks nädalaks, olid püsiva ravivastuse määrad vastavalt 59% ja 50%. 480 patsiendist, kellel esines viiruskoopiate arvu vähenemine > 2 astme võrra, kuid kellel oli 12. nädalal määratavas koguses viiruskoopiaid, jätkas ravi kokku 188 patsienti. Nendel patsientidel oli SVR 12%.

Eelnenud pegüleeritud alfainterferooni /ribaviriini ravile mitteallunud patsientide puhul oli ravivastuse saavutamine korduva ravi 12. ravinädalal vähem tõenäoline kui mittepegüleeritud alfainterferoon /ribaviriini ravile mitteallunud patsientide puhul (12,4% vs. 28,6%). Kui siiski saavutati vastus 12. ravinädalal, oli erinevus PVR-is väike, sõltumata eelnevast ravist või eelnevast vastusest.

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

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

Pika-ajalise efektiivsuse andmed - täiskasvanud

Kahte laiaulatuslikku pikaajalisse ravijärgsesse jälgimisuuringusse kaasati 1071 patsienti ja 567 patsienti, kes olid eelnenud uuringutes ravi saanud vastavalt kas mitte-pegüleeritud alfa-2b-interferooniga (koos Ribaviriiniga või ilma) ning pegüleeritud alfa-2b-interferooniga (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 pika-ajaline ravijärgne jälgimisperiood viidi läbi vastavalt 462 patsiendil ning 327 patsiendil. Uuringutes esines retsidiiv vastavalt kaheteistkümnel 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 alfa-2b- interferooni (koos Ribaviriiniga või ilma) ja 99% (95% CI: 98-100%) neil patsientidel, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni (koos Ribaviriiniga või ilma).

Kroonilise C-hepatiidi alfa-2b-interferooniga (pegüleeritud ja mitte-pegüleeritud, koos Ribaviriini või ilma) ravi käigus 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).

Lapsed

Ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3- kuni 17-aastased lapsed ja noorukid osalesid multitsentrilises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoormuse alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi Ribaviriiniga 15 mg/kg ööpäevas pluss pegüleeritud alfa-2b-interferooni 60 µg/m² üks kord nädalas. Kõiki patsiente jälgiti pärast ravi 24 nädala jooksul. Ravi sai kokku 107 patsienti, kellest 52% olid naissoost, 89% heledanahalised, 67%-l oli HCV genotüüp 1 ja 63% olid < 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge kuni mõõduka C-hepatiidiga lastest.

Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste ja võimalike kõrvaltoimete kohta, tuleb selle populatsiooni puhul Ribaviriini ja pegüleeritud alfa-2b-interferoon kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 12**.

Tabel 12 Püsiv viroloogiline ravivastus (n ^{a,b} (%)) eelnevalt ravi mittesaanud lastel ja noorukitel genotüübi ja ravi kestuse järgi – kõik isikud n = 107		
	24 nädalat	48 nädalat
Kõik genotüübid	26/27 (96%)	44/80 (55%)

Genotüüp 1	-	38/72 (53%)
Genotüüp 2	14/15 (93%)	-
Genotüüp 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotüüp 4	-	4/5 (80%)

a: Ravivastus oli defineeritud kui mittemääratav HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine määramispiir = 125 RÜ/ml.

b: n = ravivastuse saavutanud/antud genotüübiga isikute arv ja määratud ravi kestus.

c: 3. genotüübiga ja madala viiruskoormusega (< 600000 IU/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui 3. genotüübiga ja kõrge viiruskoormusega (≥ 600000 IU/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

Ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga

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 alfa-2b-interferooniga 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 Ribaviriini ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud tabelis 13.

Tabel 13 Püsiv viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid	
	Ribaviriin 15 mg/kg/ööpäevas + alfa-2b-interferoon 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

Pikaajalise efektiivsuse andmed – lapsed

Ribaviriin kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Viieaastase pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 94 last kroonilise hepatiit C-ga pärast ravi ühes mitmekeskses uuringus. Neist kuuekümne kolmel oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 24 või 48-nädalast ravi alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga. 5 aasta möödumisel lõpetas uuringu kõigist uuringuga liitunudest 85% (80/94) ja püsivat ravivastust omanutest 86% (54/63). 5-aastase jälgimisperioodi jooksul ei tekkinud retsidiivi ühelgi PVR-iga lapsel.

Ribaviriin kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 97 last kroonilise hepatiit C-ga i pärast ravi kahes varem nimetatud mitmekeskses uuringus. Selle uuringu lõpetas seitskümend protsenti (68/97) kõigist kaasatud uuritavatest, kellest 75%-l (42/56) oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 48-nädalast alfa-

2b- interferoon - ja ribaviriinravi. Pikaajalise jälgimise jooksul pärast alfa-2b-interferoon - ja ribaviriinravi lõpetamist säilis püsiv viroloogiline ravivastus kõigil peale ühe lapse. Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta lastel, keda raviti alfa-2b-interferoon ja ribaviriiniga, on 98% [95% usaldusintervall: 95%, 100%]. Lisaks sellele püsis 98%-l (51/52) 24. jälgimisinädalal normaalse ALAT tasemega uuritavatest normaalne ALAT tase viimasel visiidil.

Kroonilise C-hepatiidi ravi käigus mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni ja Ribaviriiniga saavutatud PVR i 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).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ribaviriin imendub ühekordse annuse suukaudsel manustamisel kiiresti (keskmine T_{max} = 1,5 tundi) ning jaotub kiiresti, kuid eliminatsioonifaas on aeglane (ühekordse annuse imendumise, jaotumise ja eliminatsiooni 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 vahel on lineaarne sõltuvus. Jaotuvusruumala on umbes 5000 l. Ribaviriin ei seonu plasmaproteiinidega.

Jaotumine

On uuritud ribaviriini transporti erütrotsüütidesse; tehti kindlaks, et see toimub peamiselt e_s -tüüpi nukleosiidi transporterite vahendusel. Sellist tüüpi transporterit esineb peaaegu kõigis rakutüüpides ja sellega seletub ribaviriini ulatuslik jaotumine organismis. Ribaviriini kontsentratsioonide suhe täisveres ja plasmas on umbes 60:1; ülejäänud veres leiduv ribaviriin on seotud erütrotsüütides ribaviriini nukleotiididena.

Biotransformatsioon

Ribaviriin metaboliseerub kahel teel: 1) pöörduv fosforüleerimine; 2) degradatsioon deribosüleerimise ja amiidide hüdrolyüsiga, mis annab triasoolkarboksühappe metaboliidi. Nii ribaviriin kui tema triasoolkarboksamiid- ja triasoolkarboksühappe metaboliidid erituvad neerude kaudu.

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.

Eritumine

Kestval manustamisel kumuleerub ribaviriin ulatuslikult plasmas, mitmekordsete annuste ja ühekordse annuse $AUC_{12\text{ tundi}}$ 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 suguuhet 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 ($AUC_{12\text{ tundi}}$ ja C_{max} suurenesid 70%). On võimalik, et biosaadavus suurenes selles uuringus ribaviriini aeglustunud transpordi või mao pH muutuste tõttu. Ühekordse annusega uuringute kliiniline tähendus on teadmata. Kesketes kliinilise efektiivsuse uuringutes instrueeriti patsiente manustama ribaviriini koos toiduga, et saavutada ribaviriini maksimaalset plasmakontsentratsiooni.

Neerufunktsioon. Neerupuudulikkusega patsientidel on ühekordse ribaviriini annuse farmakokineetika muutunud (suurenenud AUC_{0-t} ja C_{max}) võrreldes kontrollrühmaga (kreatiniini kliirens > 90 ml/min), kuna ravimi kliirens neil patsientidel on vähenenud. Ribaviriin ei ole hemodialüüsitav.

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 eakate patsientidega ei ole tehtud. 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 aasta vanustel. Nende tegurite mõju ribaviriini kliirensile omab tõenäoliselt piiratud kliinilist tähtsust, kuna mudelis ei võetud väärtuste suurt hälbevust keskväärtuse suhtes.

Lapsed

Ribaviriin kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni mitmeannuselist farmakokineetilist profiili kroonilise C-hepatiidiga lastel ja noorukitel on hinnatud ühe kliinilise uuringu käigus. Lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad keha pindala järgi kohandatud alfa-2b-peginterferooni annuseid $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$ nädalas, on annustamisintervalli jooksul oodata 58% (90% usaldusvahemik: 141...177%) suuremat logaritmiliselt teisendatud ekspositsiooni teguri väärtust, kui täheledatai täiskasvanutel, kes said $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ nädalas. Selles uuringus oli Ribaviriini (normannuses) farmakokineetika sarnane sellele, millest teatati eelnevas Ribaviriini ja alfa-2b-interferooni kombinatsiooniga läbi viidud uuringus lapse- ja noorukieas patsientidel ja täiskasvanutel.

Ribaviriin kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga

Ribaviriini kapslite ja alfa-2b-interferooni mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerituna ära toodud **tabelis 14**. Ribaviriini ja alfa-2b-interferooni (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 14 Keskmine (% CV) Ribaviriini kapslite ja alfa-2b-interferooni mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel		
PARAMEETER	Ribaviriin 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	Alfa-2b-interferoon 3 miljonit RÜ/m ² 3 korda nädalas (n = 54)
C_{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{0-24} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
algitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

*AUC₀₋₂₄ (ng.t/ml) Ribaviriini; AUC₀₋₂₄ (RÜ.t/ml) alfa-2b-interferooni jaoks

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ribaviriin. Ribaviriin on teratogeenne ja/või embrüotoksiline kõigi loomaliikide suhtes, 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 ilmnas rotipoegadel, keda raviti 7. kuni 63. postnataalsel päeval ribaviriini annustega 10, 25 ja 50 mg/kg kohta, 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 kõrgema annuse puhul. Histopatoloogilisi toimeid luudel ei täheldatud. Neuroloogilis-käitumusliku või reproduktiivse arenguga seoses ribaviriini toimeid ei leitud. Rotipoegadel saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad inimesel terapeutiliste annustega saadud plasmakontsentratsioonidest.

Loomkatsetes on ribaviriini toksilisust näidatud esmajoones erütrotsüütidele. 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 teatav 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 ravimimudeliga 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 maksimaalselt talutavas annuses 300 mg/kg (plasma ekspositsioonifaktor ligikaudu 2,5 võrreldes eksponeeritusega inimesel). Nende uuringute põhjal ei ole ribaviriin tõenäoliselt inimesele kartsinogeenne.

Ribaviriin pluss interferoon. Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni kombineeritud manustamisel ei tekkinud tähtsaid lisatoimeid, mida poleks näidatud kõigi toimeainetega eraldi. Peamine kõrvaltoime oli mõõduv kerge või mõõdukas aneemia, mis oli raskem kui toimeainete poolt eraldi põhjustatud aneemia.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

mikrokristalne tselluloos,
laktoosmonohüdraat,
krooskarinelloosnaatrium,
povidoon.

Kapsli kest:

želatiin,
titaandioksiid (E171).

Kapslile pressitud tähis:

šellak,
propüleenglükool,
kontsentreeritud ammoniaagilahus,
kollane raudoksiid (E172),
indigotiin (E132),
titaandioksiid (E171).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

Pudelid: 36 kuud

Blisterpakendid: 36 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Pudelid: hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Blisterpakendid: ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ravimi Ribavirin Mylan kapslid on pakendatud:

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE-st) pudelisse, mis on suletud lastekindla polüpropüleenist kruvikorgiga.

Pakendi suurused: 84, 112, 140 ja 168 kapslit.

Blisterpakendid:

Pappkarp, mis sisaldab 56 või 168 kõvakapslit PVC-st/Aclar-ist kestadest – Fooliumist blisterpakendid

Üheannuselised perforeeritud blisterpakendid:

Pappkarp, mis sisaldab 56×1, 84×1, 112×1, 140×1 või 168×1 kõvakapslit PVC-st/Aclar-ist kestadest – Fooliumist, üheannuselised perforeeritud blisterpakendid

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
United Kingdom.

7.1 MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/634/001

EU/1/10/634/002

EU/1/10/634/003

EU/1/10/634/004

EU/1/10/634/005

EU/1/10/634/006

EU/1/10/634/007

EU/1/10/634/008

EU/1/10/634/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. juuni 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUDTINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP2 3AA
Ühendkuningriik

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

- **Tingimused või piirangud, mis puudutavad ravimi ohutut ja tõhusat kasutamist**

Ei kohaldata.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Ravimiohutuse süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelvalve süsteem, nii nagu on esitatud müügiloa moodulis 1.8.1, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote turustamise ajal.

Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURL loetelu) nõuetega.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei kohaldata.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ribavirin Mylan 200 mg kõvakapslid
Ribaviriin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg ribaviriini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Enama teabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56×1 kõvakapslit
84×1 kõvakapslit
112×1 kõvakapslit
140×1 kõvakapslit
168×1 kõvakapslit
56 kõvakapslit
84 kõvakapslit
112 kõvakapslit
140 kõvakapslit
168 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pudelid – Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Blisterpakendid – Ei vaja säilitamisel eritingimusi.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
United Kingdom.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004
EU/1/10/634/005
EU/1/10/634/006
EU/1/10/634/007
EU/1/10/634/008
EU/1/10/634/009
EU/1/10/634/010
EU/1/10/634/011

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ribaxin® Mylani kõvakapslid

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Pudel****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ribavirin Mylan 200 mg kõvakapslid
Ribaviriin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 200 mg ribaviriini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Enama teabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

84 kõvakapslit
112 kõvakapslit
140 kõvakapslit
168 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

18 kuuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
United Kingdom.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS ÜHEANNUSELISTEL
PERFOREERITUD BLISTERPAKENDITEL**

PVC/Aclar - Alumiinium

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ribavirin Mylan 200 mg kõvakapslid
Ribaviriin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Generics [UK] Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ribavirin Mylan 200 mg kõvakapslid ribaviriin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ribavirin Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ribavirin Mylani kasutamist
3. Kuidas Ribavirin Mylanit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ribavirin Mylanit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ribavirin Mylan ja milleks seda kasutatakse

Ribavirin Mylan sisaldab toimeainet ribaviriini. Ribavirin Mylan peatab mitut tüüpi viiruste, sh hepatiit C viiruse, paljunemist. Ribavirin Mylanit ei tohi kasutada ilma alfa-2b-interferoonita, st Ribavirin Mylanit ei tohi kasutada monoravina..

Eelnevalt ravi mitte saanud patsiendid

Ribavirin Mylanit kasutatakse kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga kroonilist C-hepatiiti põdevate 3-aastaste või vanemate patsientide raviks. Vähem kui 47 kg kaaluvate laste jaoks on saadaval ravimi lahusevorm.

Eelnevalt ravitud täiskasvanud patsiendid

Ribavirin Mylanit kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga kasutatakse kroonilist C-hepatiiti põdevate täiskasvanute raviks,

2. Mida on vaja teada enne Ribavirin Mylani võtmist

Ärge võtke Ribavirin Mylanit

Kui midagi järgnevas kehtib teie või teie eestkostel oleva lapse kohta, **ärge võtke** Ribavirin Mylanit ja **öelge oma arstile, kui:**

- olete ribaviriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- olete **rased või kavatsete rasestuda** (vt lõik „Rasedus, imetamine ja fertiilsus”);
- olete **toidate rinnaga last**;
- teil on olnud probleeme **südamega** viimase 6 kuu jooksul;
- teil esineb raskeid meditsiinilisi seisundeid, mis põhjustavad suurt nõrkust;
- teil on raske **neeruhaigus** ja/või te saate hemodialüüsi;
- teil on tõsiseid probleeme **maksaga**, v.a krooniline C-hepatiit ;
- teil on mingeid **verehaigusi**, nt aneemia (madal vererakkude arv), talasseemia, sirprakuline aneemia;
- teil on autoimmuunne hepatiit või teisi **immuunsüsteemi häireid**;
- kasutate immuunsüsteemi (kaitseb teid nakkuste ja mõnede haiguste eest) pärssivaid ravimeid.

Lapsed ja noorukid

ei tohi saada kombinatsioonravi Ribavirin Mylani ja alfainterferooniga, kui neil on (või on esinenud) tõsiseid närvide või psüühilisi probleeme, nagu rasket depressiooni, enesetapumõtteid või enesetapukatset.

Pea meeles! Enne kui alustate kombinatsioonravi selle ravimiga, lugege palun „Ärge võtke” lõiku alfa-2b-interferooni pakendi infolehel.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ribavirin Mylani võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Otsige **otsekohe** meditsiinilist abi, 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 Mylani kõvakapslite kasutamine ei ole soovitatav. 3-aastaste ja vanemate laste ning noorukite jaoks, kes kaaluvad vähem kui 47 kg, võib olla saadaval suukaudne lahus ribaviriini.

Rääkige oma arstile, kui te (või teie eestkostel olev laps):

- olete täiskasvanu, kellel on või on esinenud rasket **närvide või psüühilist häiret**, segasust, teadvusetust või on olnud **enesetapumõtteid** või olete sooritanud **enesetapukatse** või olete **kunagi kuritarvitanud uimastavaid aineid** (nt alkoholi või ravimeid);
- kui teil on kunagi Ribavirin Mylani ravi ajal esinenud **depressioon** või sümptomid, mida seostatakse depressiooniga (nt kurvameelsus, rikutud meeleolu jne; vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- olete **sünnitamiseas** naine (vt lõik „Rasedus, imetamine ja fertiilsus”);
- olete **mees** ja teie naissoost partner on sünnitamiseas (vt lõik „Rasedus, imetamine ja fertiilsus”);
- kui teil on eelnevalt esinenud tõsine **südamehaigus** või teil on südamehaigus;
- olete üle **65-aastane** või kui teil on **neeruprobleemid**;
- kui teil on või on olnud **tõsine haigus**;
- kui teil on probleeme **kilpnäärmega**.

Ribavirin Mylani ja alfainterferooni kombinatsioonravi ajal on teatatud **hamba ja hambajuureümbrise kahjustustest**, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks on Ribavirin Mylani ja alfainterferooni pikaajalise kombinatsioonravi ajal teatatud **suukuivusest**, mis võib kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda **oksendamist**. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Ribavirin Mylani kombinatsioonravi korral alfainterferooniga võib patsientidel harvadel juhtudel esineda **silmaprobleeme** või nägemise kadumist. Kui te saate ribaviriini kombinatsioonis alfainterferooniga, 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 alfainterferooniga läbi viima perioodilisi silmakontrolle. Kombinatsioonravi ribaviriini ja alfainterferooniga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekivad uued silma kahjustused või nende halvenemine.

Lapsed ja noorukid

Ribavirin Mylani ei soovitata kasutada alla 3-aastastel patsientidel. 3-aastastele ja vanematele lastele ja noorukitele, kes kaaluvad alla 47 kg, on saadaval ribaviriini suukaudne lahus.

Pea meeles! Enne käesoleva ravimiga kombinatsioonravi alustamist lugege palun alfa-2b- interferooni pakendi infolehe osa „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”.

Muud ravimid ja Ribavirin Mylan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie hooldatav laps võtate/võtab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid või kui te-

- saate asatiopriini kombinatsioonis ribaviriini ja pegüleeritud alfa interferoonidega ning seetõttu võib teil olla suurem risk raskekujuliste verepildi muutuste tekkeks.
- olete infitseeritud nii **inimese 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 Mylani võtmine kombinatsioonis alfainterferooni 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).
 - **Zidovudiini** või **stavudiini** osas on teadmata, kas Ribavirin Mylan võib mõjutada nende ravimite toimet. Seetõttu kontrollitakse regulaarselt teie vereanalüüse, veendumaks, et HIV infektsioon ei ole halvenenud. Kui haigus siiski halveneb, otsustab teie arst, kas Ribavirin Mylaniga ravi on vaja muuta või mitte. Lisaks, patsientidel, kes saavad **zidovudiini** ja ribaviriini kombinatsioonis **koos alfainterferoonidega** võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus). Seetõttu ei ole zidovudiini ja ribaviriini kasutamine kombinatsioonis alfainterferoonidega soovitatav.
 - Laktatsidoosi (piimhappe kuhjumine organismis) ja pankreatiidi riski tõttu ei ole **ribaviriini ja didanosini** kasutamine soovitatav ning peab vältima **ribaviriini ja stavudiini** kasutamist.
 - Kaugelearenenud maksahaigusega koinfitseerunud patsientidel, kes saavad HAART ravi, on suurenenud oht maksafunktsiooni halvenemiseks. Selles patsientide alarühmas võib ainult interferooni või kombinatsioonis koos ribaviriiniga lisamine raviskeemi seda riski suurendada.

Pea meeles! Enne kui alustate kombinatsioonravi alustamist lugege palun „Muud ravimid ja Ribavirin Mylan” lõiku alfa-2b-interferooni pakendi infolehtelt.

Ribavirin Mylani võtmine koos toidu ja joogiga
Ribavirin Mylani tuleb võtta koos toiduga vt lõik 3.

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Kui te olete **rased**, ei tohi te Ribavirin Mylanit võtta. Ribavirin Mylan võib teie sündimata last (loodet) väga raskelt kahjustada.

Nii naissoost kui meessoost patsiendid peavad vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles **spetsiaalseid ettevaatusabinõusid**:

- **Sünnitamiseas neiu või naine:**
Teie rasedustest peab olema negatiivne enne ravi alustamist, igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- **Mees:**
 - Te ei tohi olla **kondoomi kasutamata** seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi.
 - Kui teie naissoost partner ei ole rased, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu.
 - Nii Teie või teie naispartner peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt (vt lõik „Ärge võtke Ribavirin Mylanit”).

Kui te **toidate last rinnaga**, ei tohi te Ribavirin Mylanit kasutada. Lõpetage rinnaga toitmine enne Ribavirin Mylani ravi alustamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ribavirin Mylan ei mõjuta autojuhtimist ega võimet töötada masinatega; küll aga võib alfa-2b-interferoon mõjutada teie võimet juhtida autot või töötada masinatega. Seetõttu ärge juhtige autot ja hoiduge masinate käsitlemisest kui te tunnete ravist tingituna väsimust, unisust või segasust.

Ribavirin Mylan sisaldab laktoosi

Iga Ribavirin Mylani kapsel sisaldab vähesel hulgal **laktoosi**. Kui arst on teile öelnud, et teil esineb **mõnede suhkrute suhtes talumatust**, informeerige sellest oma arsti enne selle ravimi kasutamist.

3. Kuidas Ribavirin Mylanit võtta

Üldine informatsioon Ribavirin Mylani võtmise kohta

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

Võtke Ribavirin Mylanit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. 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 Mylani annused sõltuvalt sellest, kui suur on teie või teie eestkostel oleva lapse kehakaal.

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

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

Soovitatav annus, sõltuvalt sellest, kui palju patsient kaalub, on näidatud allolevas tabelis.

1. Otsi rida, mis näitab, kui palju täiskasvanu või laps kaalub.
Pea meeles! Ära manusta, kui laps on noorem kui 3-aastane.
2. Samalt realt loe, mitu kõvakapslit võtta.
Pea meeles! Kui arsti juhised erinevad koguste allolevas tabelis, järgi oma arsti juhiseid.
3. Kui teil on annuse kohta küsimusi, küsige oma arstilt.

Ribavirin Mylani kõvakapslid suukaudseks kasutamiseks – annus kehakaalu alusel		
Kui täiskasvanu kaalub (kg)	Ribavirin Mylani tavaline ööpäevane annus	200 mg kapslite arv
< 65	800 mg	2 kapslit hommikul ja 2 kapslit õhtul
65...80	1000 mg	2 kapslit hommikul ja 3 kapslit õhtul
81...105	1200 mg	3 kapslit hommikul ja 3 kapslit õhtul
> 105	1400 mg	3 kapslit hommikul ja 4 kapslit õhtul
Kui laps/nooruk kaalub (kg)	Ribavirin Mylani tavaline ööpäevane annus	200 mg kapslite arv
17...49	600 mg	1 kapsel hommikul ja 2 kapslit õhtul
50...65	800 mg	2 kapslit hommikul ja 2 kapslit õhtul
> 65	vt täiskasvanu annus ja vastav kõvakapslite arv	

Võtke ettenähtud annus suukaudselt, koos veega ja söögi ajal. Ärge kõvakapsleid näridge. Lastele ja noorukitele, kes ei suuda kõvakapsleid neelata, on saadaval Ribaviriini suukaudne lahus.

Pea meeles! Ribavirin Mylanit kasutatakse ainult kombinatsioonis alfa-2b- interferooniga C-hepatiidi viiruse infektsiooni raviks. Täieliku informatsiooni saamiseks lugege kindlasti „Kuidas võtta” lõiku alfa-2b-interferooni pakendi infolehtelt.

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

Kui te võtate Ribavirin Mylanit rohkem kui ette nähtud

Informeerige sellest võimalikult kiiresti oma arsti või apteekrit.

Kui te unustate Ribavirin Mylanit võtta

Kui te manustate ravi endale ise või kui te hooldate last, kes võtab Ribavirin Mylanit kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga, võtke/manustage sama päeva jooksul unustatud annus nii ruttu kui võimalik. Kui terve päev on möödunud, konsulteerige arstiga. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Palun lugege „Võimalikud kõrvaltoimed” lõiku alfa-2b-interferooni pakendi infolehest.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim kombinatsioonis alfainterferooni sisaldava ravimiga põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik soovimatud kõrvaltoimed ei pruugi ilmnedagi, võib nende ilmnemisel osutada vajalikuks arstiabi.

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 käitumust, 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 Ribaviriini kombinatsioonis kas alfa-2b-interferooniga ei kasvanud ega võtnud kaalus piisavalt juurde. Mõned lapsed ei saavutanud oma oodatavat kehapiikkust 1. 12. aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui te märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest, mis tekivad kombinatsioonravi ajal alfainterferooni sisaldava ravimiga:

- valu rinnus või püsiv köha, muutused teie südame löögisageduses, minestus;
- segasus, depressiivne meeleolu, enesetapumõtted või agressiivne käitumine, enesetapukatse, teiste inimeste elu ohustamise mõtted;
- väsimus- või kihelustunne;
- peahäired, mõtlemis- või kontsentreerumiskasvatus;
- tugev kõhuvalu, must või tõrvasarnane väljaheide, veri väljaheites või uriinis, valu alaseljas või küljes;
- valulik või raskendatud urineerimine;
- tugev ninaverejooks;
- palavik või külmavärinad, mis algavad pärast mõnenädalast ravi;
- nägemis- või kuulmisprobleemid;
- raske nahalööve või punetus.

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud **täiskasvanutel** Ribavirin Mylani kõvakapslite ja alfainterferooni sisaldava ravimi kombinatsioonravi ajal.

Väga sage: võib mõjutada enam kui ühte inimest 10st

- 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, farüingiit (kurguvalu);
- kõhulahtisus, peeringlus, palavik, gripisarnased sümptomid, peavalu, iiveldus, raputavad külmavärinad, viirusinfektsioon, oksendamine, nõrkus;
- isukaotus, kehakaalu langus, kõhuvalu;
- kuiv nahk, ärritusvalu või punetus süstekohas, juuste väljalangemine, kihelus, lihasvalu, lihasvalud, valu liigestes ja lihastes, lööve.

Sage: võib mõjutada kuni ühte inimest 10st

- vereliistakuteks nimetatavate vere hüübimist põhjustavate rakkude arvu vähenemine, mis võib põhjustada kergesti tekkivaid verevalumeid ja spontaanseid verejookse, lümfisüsteemiks nimetatavate teatud valgete vererakkude, mis aitavad võidelda infektsiooniga, arvu vähenemine, kilpnäärme aktiivsuse langus (mis võib teil põhjustada väsimustunnet, masendust, suurenenud külmakartlikkust ja teisi sümptomeid), veresuhkru või kusiha (nägu 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, segasus, huvipuudus, vaimne häire, meeleolu muutused, ebatavalised unenäod, enesevigastus, soolade tasakaalu häire, 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, helinõrkus, infektsioon kõrvas, kõrvavalu, ohtis (*herpes simplex*), maitsetundlikkuse muutus, maitsetundlikkuse kadu, veritsevad igemed või haavandid suus, põletav tunne keelel, haavandid keelel, igemepõletik, probleemid hammastega, migreen, hingamisteede infektsioonid, sinusiit, nina verejooks, ebaproduktiivne köha, kiire või raske hingamine, kinnine või vesine nina, iiveldus, hamba kahjustus;
- südamekahin (südamelöökide ebanormaalne kõla), valu või ebamugavustunne rinnus, minestustunne, halb enesetunne, õhutus, suurenenud higistamine, talumatus kuuma suhtes ja liigne higistamine, madal või kõrge vererõhk, südamepekslemine (südame tagumine), kiire südamelöögisagedus;
- kõhu turse, kõhukinnisus, seedehäire, sooltegaasid (gaaside väljumine), suurenenud söögiisu, ärritatud käärsool, ebanormaalne ärritus, kollatõbi (kollane nahk), vedel väljaheide, valu paremal roiete piirkonnas, suurenenud maks, maoärritus, sagenenud urineerimisvajadus, tavalisest suurem uriini hulk, kuseteede infektsioon, uriini muutused;
- raske, ebaregulaarne menstruatsioon või menstruatsiooni puudumine, ebatavaliselt tugev ja pikenenud menstruatsioon, valulik menstruatsioon, munasarjade või tupe häire, valu rinnanäärmetes, erektsioonihäire;
- ebanormaalne juuksestruktuur, akne, artriit, verevalumid, ekseem (põletikuline, punetav, kihelav ja kuiv nahk koos võimalike leemetavate kahjustustega), nõgeslööve, suurenenud või vähenenud puuetundlikkus, küünte kahjustused, lihasspasmid, tuimus- või kihelustunne, valu jõesemes, valu süstekohas, valu liigestes, käte värisemine, psoriaas, paistes või turses käed ja pahklud, tundlikkus päikesevalgusele, nahapinnast kõrgemate täpikujuliste elementidega lööve, nahapunetus või -kahjustus, näo turse, näärmete turse (lümfisõlmede turse), lihaspinge, tuumor (mittespetsiifiline), tasakaaluhäired kõndimisel, vee sisalduse häired.

Aeg-ajalt: võib mõjutada kuni ühte inimest 100st

- mitteolemasolevate asjade kuulmine või nägemine;
- südameatakk, paanikahoog;
- ülitundlikkusreaktsioon ravimi suhtes;
- kõhunäärmepõletik, luuvalu, mellitidiabeet;
- lihasnõrkus.

Harv: võib mõjutada kuni ühte inimest 1000st

- haigushoog (krambid);
- 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 harv: võib mõjutada kuni ühte inimest 10 000st

- enesetapp,
- insult (aju vereringehäire).

Teadmata: sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

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

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud Ribavirin Mylanit ja interferooni alfa-2b sisaldava ravimi kombinatsioonravi kasutamisel **lastel ja noorukitel**.

Väga sage: võib mõjutada enam kui ühte inimest 10st

- punaste vererakkude arvu vähenemine (mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust), neutrofiilide arvu vähenemine (mis võib muuta teid erinevatele infektsioonidele vastuvõtlikumaks);
- kilpnäärme aktiivsuse vähenemine (mis võib põhjustada väsimustunnet, depressiooni, suurenenud tundlikkust külma suhtes ja teisi sümptomeid);
- masendustunne või ärrituvus, ebameeldivustunne kõhus, halb enesetunne, meeleolu kõikumine, väsimustunne, uinumis- või magamisraskused, viirusinfektsioon, nõrkus;
- kõhulahtisus, pearinglus, palavik, gripilaadsed sümptomid, peavalu, isu kaotus või suurenenud söögiisu, kaalukaotus, lihasvalu vähenemine (pikkuses ja kaalus), valu parempoolsete roiete ümbruses, farüingiit (kurguvalu), raputavad külmavärinad, kõhuvalu, oksendamine;
- kuiv nahk, juustekadu, lööbekoha ärritus, valu või punetus, kihelus, lihasvalu, valud lihastes, valu liigestes ja lihastes, lööve.

Sage: võib mõjutada kuni ühte inimest 10st

- verelehtlakuks nimetatavate vere hüübimist põhjustavate rakkude arvu vähenemine (see võib põhjustada kergesti tekkivaid verevalumeid ja spontaanseid verejookse);
- triglütseriidide liig veres, kusihaiguste liig veres (nagu podagra korral), kilpnäärme aktiivsuse vähenemine (mis võib põhjustada närvilisust, kuumatalumatust ja ülemäärast higistamist, kaalukaotust, südamepekslemist, 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, uneskondimine, 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 limaskestast 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 leesionidega), puutetundlikkuse suurenemine või vähenemine, suurenenud higistamine; lihaskiudude kasv, lihaspinge, ärritus või kihelus süstekohas, jäseme valu, küünekahjustus, tuimus- või surisemistunne, kahvatu nahk, nahapinnast kõrgemate täpikujuliste elementidega lööve, värisuvad käed, naha punetus või -kahjustus, naha värvuse muutus, naha tundlikkus päikesevalgusele, nahahaavand, tursed liigse vedeliku kogunemise tõttu, näärmehaigused (lümfisõlmede turse), treemor, tuumor (mittespetsiifiline).

Aeg-ajalt: võib mõjutada kuni ühte inimest 100st

- ebatavaline käitumine, emotsionaalne häire, hirm, õudusunenäod;
- silmalaugude sisepinnaga piirneva limaskestast 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 päraapiirkonnas (naaskelsabad või sõlmad), villiline lööve, vähenenud puutetundlikkus, lihastõmbused, naha valulikkus, kahvatus, naha irdumine, punetus, turse.

Täiskasvanute, laste ja noorukite puhul on esinevad ka teateid katsetest ennast vigastada.

Ribavirin Mylani kasutamisel kombinatsioonis alfainterferooni sisaldava ravimiga võib tekkida ka:

- aplastiline aneemia, puhtakujuline punaliblede aplaasia (seisund, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas); see põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus;
- meelepetted;
- ülemiste ja alumiste hingamisteede infektsioon;
- kõhunäärme põletik;
- raskekujulised lööbed koos villidega suu, nina, silma ja teistel limaskestadel (multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom), toksiline epidermaalne nekrolüüs (naha pealmise kihi villistamine ning irdumine).

Ribavirin Mylani ja alfainterferooni sisaldava ravimi kombinatsiooni korral on teatatud ka järgmistest kõrvaltoimetest:

- ebatavalised mõtted, mitte olemasolevate asjade kuulmine või nägemine, vaimse seisundi muutumine, meeltesegadus;
- angioödeem (käte, jalgade, pahklude, näo, huulte, suu või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust);
- Vogt-Koyanagi-Harada sündroom (autoimmuunne põletikuline häire, mis mõjutab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju kelmet);
- bronhokonstriktioon 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, liikumisulatus kadumine, jäikus, sarkoidoos (haigus, millele on

iseloomulik püsiv palavik, kehakaalu langus, liigeste valu ja turse, nahakahjustused ja tursunud näärmed).

Ribavirin Mylan kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga võib põhjustada ka:

- uriini tumenemist, hägustumist või värvumist ebatavalist värvi;
- hingamisraskusi, muutusi südamelöökides, 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.

HCV/HIV koinfektsiooniga patsientidel, kes saavad Ribavirin Mylanit kombinatsioonis peginterferooniga alfa-2b esineb suurenenud risk laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ning verehüübimise häirete (punaliblede või infektsioonide vastu võitlevate valgeliblede ning vere hüübimist põhjustavate rakkude ehk vereliistakute arvu vähenemine) tekkeks.

HCV/HIV koinfektsiooniga patsientidel, kes saavad ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b peginterferooniga on esinenud järgnevaid täiendavaid kõrvaltoimeid: suu sord, muutused organismi rasva koguses ja jaotuvuses, valgeliblede arvu langus, vähenenud söögiis, suurenenud gammaglutamüültransferaasi (ensüüm, mida toodetakse maksas, mis on seotud varajaste maksarakkude kahjustusega) sisalduse tõus, seljavalu, amülaasi (vees lahustuva ensüüm) ja piimhappe sisalduse tõus, hepatiit, lipaasi (ensüüm, mis on vajalik toitainete imendumiseks ja seedimiseks soolestikus) sisalduse tõus ja jäseme valu.

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loodetud V lisas*. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ribavirin Mylanit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Ribavirin Mylanit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil või blisterpakendil pärast {kuupäev PP.KK.AAAA}. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pudeleid tuleb hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Blisterpakendisse pakendatud kapslitele pole määratud erilisi säilitamistingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate mingeid muutusi kapslite välimuses.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ribavirin Mylan sisaldab

- Toimeaine on ribaviriin. Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg ribaviriini.
- Abiained on kroskarmelloosnaatrium, laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, povidoon. Kapsli kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171). Kapsli kestale pressitud jäljend sisaldab šellakit, propüleenglükooli, kanget ammoniaagilahust, värvaineid (E172, E132, E171).

Kuidas Ribavirin Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Ribavirin Mylani kõvakapsel on valge, matt, roheline pressitud jäljendiga kõvakapsel.

Ravimi Ribavirin Mylan kõvakapslid on saadaval erinevas suuruses pakendites:

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE-st) pudel, millel on lapsekindel polüpropüleenist kruvikork. Pakendis on 84, 112, 140 või 168 kapslit.

Blisterpakendid:

Pappkarp, mis sisaldab 56 või 168 kõvakapslit PVC-st/Aclar-ist kesta – Fooliumist blisterpakendid.

Üheannuselised perforeeritud blisterpakendid:

Pappkarp, mis sisaldab 56×1, 84×1, 112×1, 140×1 või 168×1 kõvakapslit PVC-st/Aclar-ist kesta – Fooliumist, üheannuselised perforeeritud blisterpakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Arst määrab teile teie jaoks sobivaima suurusega pakendi.

Müügiloo hoidja

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
United Kingdom

Tootja

Penn Pharmaceuticals Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate,
Tredegar,
Gwent, NP22 3AA
Ühendkuningriik

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 02 658 61 00

България

Lietuva

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Luxembourg/Luxemburg

Generics [UK] Ltd
Тел.: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ceská republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50
(Sweden)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: +34 93 378 6400

France

Mylan SAS
Tel: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard
Laboratories
Tel: 1800 272 272
or +353 (0)1 832 2250

Ísland

Mylan AB
Sími: + 46 8-555 227 50
(Sweden)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39 02-61246921

Ελλάδα

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 24656165

Latvija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Generics [UK] Ltd
Тél/Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Magyarország

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

Mylan B.V
Tel: + +31 (0)33 2997080

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50
(Sweden)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: ++43 1 416 24 18

Polska

Mylan Sp. z o.o.
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan Lda.
Tel: +351 21 412 72 00

Romania

Generics [UK] Limited
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenija

Generics [UK] Ltd
Тél: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenská republika

Mylan s r. o
Tel: + 421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

IV lisa

Teaduslikud järeldused ja müügitõrgete muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) hindamisaruannet ribaviriini sisaldavate ravimpreparaatide perioodiliste ohutusaruannete (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) kohta, on PRACi teaduslikud järeldused järgmised:

See perioodiline ohutuse koondhindang hõlmab aastast ajavahemikku, mis sisaldab andmeid seisuga kuni 24. juuli 2013.

Müügiloa hoidja esitas hindamisele keele hüperpigmentatsiooni signaali, nii nagu seda nõuti eelmises Ribaviriini PSURis. Senini teatatud keele pigmentatsiooni juhtude arv ribaviriini ja/või alfa-2b-peginterferooniga on märkimisväärne, kuigi osa neist on ebapiisavalt dokumenteeritud.

Kirjanduses on teateid juhtude kohta, kus üldjuhul teatati positiivsest taandumisest (sümptomite aeglase kadumisega) pärast viirusvastase ravi lõpetamist, mis viitab seotusele ravimiga. See hinnang viis järelduseni, et kaksikravi ribaviriini ja peginterferooniga võib põhjustada keele pigmentatsiooni. Seetõttu soovitas PRAC lisada see kõrvaltoime ribaviriini sisaldavate preparaatide suukaudsete ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8. Ka pakendi infoleht tuleb vastavalt ajakohastada.

Täiendavalt märgiti ära, et kõikide ribaviriini sisaldavate preparaatide ravimiteabesse tuleb lisada järgmised kõrvaltoimed: tinnitus, hüpotensioon, vaskulit ja tserebrovaskulaarne isheemia. PRAC soovitas, et need kõrvaltoimed tuleb lisada nende preparaatide ravimiteabesse, mis neid veel ei sisalda.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee nõustub PRACi tehtud teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Lähtuvalt ribaviriini sisaldavate ravimpreparaatide kohta tehtud teaduslikest järeldustest on inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamusel, et toimeainet ribaviriin sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riskisuhe on soodne, juhul kui ravimiteabesse viiakse sisse soovitatud muutused.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitas müügiloa tingimusi muuta.