

Ravimil on müügiluba lõppenud

ILISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ribavirin Teva 200 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga Ribavirin Teva kapsel sisaldab 200 mg ribaviriini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valge, läbipaistmatu ja märgistatud sinise tindiga.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ribavirin Teva on näidustatud kombinatsioonis teiste ravimitega kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Ribavirin Teva Pharma B.V. on näidustatud kombinatsioonis teiste ravimitega kroonilise C-hepatiidi raviks lastel (alates 3 aasta vanusest ja noorukid), keda ei ole varemalt ravitud ja kellel ei esine maksa dekompensatsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Ribavirin Teva't kasutatakse kombinatsioonravis, nagu kirjeldatud lõigus 4.1.

Enne Ribavirin Teva'ga kombinatsioonis kasutatava ravimi ordineerimist lugege palun vastava ravimi omaduste kokkuvõtet, et saada täiendavat teavet selle ravimi ordineerimise kohta ja annustamissoovitust koosmanustamisel Ribavirin Teva'ga.

Ribavirin Teva kapsleid manustatakse suukaudselt iga päev koos toiduga kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

Täiskasvanud

Ribavirin Teva soovitatav annus ja ravi kestus sõltuvad patsiendi kehakaalust ja Ribavirin Teva'ga koos kasutatavast ravimist. Kui Ribavirin Teva'ga kasutatakse koos teisi ravimeid, lugege palun vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Juhul, kui annustamissoovitust pole, tuleb kasutada järgmist annust: patsiendi kehakaal:

< 75 kg = 1000 mg ja > 75 kg = 1200 mg.

Lapsed

Alla 3-aastaste laste kohta andmed puuduvad.

Märkus. Patsientidele, kes kaaluvad < 47 kg või ei ole võimelised kapsleid neelama, on saadaval ning kohaseks kasutamiseks ribaviriini suukaudne lahus.

Lastele ja noorukitele määratakse Ribavirin Teva annus patsiendi kehakaalu järgi. Näiteks on **tabelis 1** toodud annustamine kehakaalu järgi, kui ravimit kasutatakse koos alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga. Vt Ribavirin Teva'ga koos kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid, kuna teatud ravimikombinatsioonide puhul ei kehti **tabelis 1** toodud Ribavirin Teva annustamisjuhised.

Tabel 1 Ribaviriini annus lastel sõltuvalt kehakaalust, kui kasutatakse kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga		
Patsiendi kaal (kg)	Ribaviriini päevane annus	200 mg kapslite arv
47...49	600 mg	3 kapslit ^a
50...65	800 mg	4 kapslit ^b
> 65	Vt soovitusi täiskasvanu annuseks	

a: 1 hommikul, 2 õhtul

b: 2 hommikul, 2 õhtul

Annuse modifitseerimine kõrvaltoimete korral

Annuse modifitseerimine täiskasvanutel

Ribaviriini annuse vähendamise määr sõltub ribaviriini esmasest annusest, mis mitu korda sõltub ravimist, mida koos ribaviriiniga kasutatakse.

Kui patsiendil on ilmnunud tõsine kõrvaltoime, mis on tõenäoliselt ribaviriiniga seotud, tuleb ribaviriini annust vajadusel muuta või ravi lõpetada, kuni kõrvaltoime taandub või leeveneb.

Kui patsiendil on ilmnunud tõsine kõrvaltoime, mis on tõenäoliselt ribaviriiniga seotud, tuleb ribaviriini annust vajadusel muuta või ravi lõpetada, kuni kõrvaltoime taandub või leeveneb.

Tabelis 2 on toodud juhised annuse muutmiseks ja ravi kestamiseks, arvestades patsiendi hemoglobiini kontsentratsiooni, südame seisundit ja indirektselt bilirubiini kontsentratsiooni.

Tabel 2 Kõrvaltoimete käsitlemine		
Laboratoorsed näitajad	Vähendada ribaviriini annust*, kui:	Lõpetada ribaviriini kasutamine, kui
Hemoglobiin patsientidel, kellel pole südamehaigust	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobiin: stabiilse südamehaigusega patsientidel	Hemoglobiini vähenemine ≥ 2 g/dl ükskõik millise 4-nädalase perioodi jooksul ravi ajal (püsiv annuse vähendamine)	< 12 g/dl vaatamata 4-nädalasele vähendatud annusega ravile
Bilirubiin (indirektsed)	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (täiskasvanud)

* Patsientidel, kelle annus on 1000 mg (<75 kg) või 1200 mg (>75 kg), tuleb ribaviriini annust vähendada annuseni 600 mg ööpäevas (manustatakse üks 200 mg kapsel hommikul ja kaks 200 mg kapslit õhtul). Kui kõrvaltoime on taandunud, võib ribaviriini uuesti alustada annuses 600 mg ööpäevas, ja kui raviarst seda vajalikuks peab, suurendada annuseni 800 mg ööpäevas. Siiski ei soovitata tagasi pöörduda suuremate annuste juurde.

Patsientidel, kes saavad ribaviriini annuses 800 mg (< 65 kg) – 1000 mg, (65...80 kg) – 1200 mg (80...105 kg) või 1400 mg (> 105 kg), tuleb ribaviriini esimest annust vähendada 200 mg päevas (välja arvatud patsientidel, kes saavad 1400 mg, kellel tuleb annust vähendada 400 mg võrra ööpäevas).

Vajadusel vähendatakse ribaviriini annust 2. korral täiendavalt 200 mg võrra ööpäevas. Patsiendid, kelle ribaviriini ööpäevane annus on vähendatud kuni 600 mg-ni, saavad ühe 200 mg kapsli hommikul ja kaks 200 mg kapslit õhtul.

Tõsiste, tõenäoliselt ribaviriiniga koos kasutatavatest ravimitest tingitud kõrvaltoimete esinemise korral tutvuge vastavate ravimite omaduste kokkuvõtetega, kuna teatud ravimite kombineerimisel **tabelis 2** kirjeldatud ribaviriini annuse muutmise ja/või ribaviriini võtmise lõpetamise juhised ei kehti.

Annuse modifitseerimine lastel

Lastel, kellel südamehaigust ei esine, vähendatakse annust samade juhiste järgi kui südamehaigusega täiskasvanutel – arvestatakse hemoglobiini taset (**tabel 2**).

Puuduvad andmed südamehaigusega laste kohta (vt lõik 4.4).

Tabelis 3 on toodud juhised Ribavirin Teva ärajätmiseks, arvestades patsiendi indirektse bilirubiini kontsentratsiooni.

Tabel 3 Kõrvaltoimete käsitlemine	
Laboratoorsed näitajad	Lõpetada ribaviriini kasutamine, kui:
Bilirubiin (indirektne)	> 5 mg/dl (> 4 nädala jooksul) (alfa-2b-interferooniga ravitud lapsed ja noorukid) või > 4 mg/dl (> 4 nädala jooksul) (alfa-2b-peginterferooniga ravitud lapsed ja noorukid)

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased ja vanemad)

Ribaviriini farmakokineetikale ei näi olevat olulist vanusega seotud mõju. Siiski tuleb sarnaselt nooremate patsientidega enne ribaviriini manustamist hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 5.2).

Lapsed (alates 3-aastased ja noorukid)

Ribaviriini võib kasutada kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-interferooniga (vt lõik 4.4). Ribaviriini ravimvormi valik põhineb patsiendi indiviidualsetel näitajatel.

Ribaviriini ohutust ja efektiivsust kasutatuna koos otsese toimega viirusvastaste ainetega ei ole neil patsientidel uuritud. Andmed puuduvad.

Kui ribaviriiniga kasutatakse koos muid ravimeid, tuleb palun vastava ravimi omaduste kokkuvõtetst annustamissoovitusi koosmanustamise korral.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on ribaviriini farmakokineetika muutunud kreatiniini kliirensi languse tõttu (vt lõik 5.2). Seetõttu soovitatakse enne ribaviriinravi alustamist hinnata kõigil patsientidel neerufunktsiooni. Täiskasvanud mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) tuleb manustada vaheldumisi ööpäevaseid annuseid 200 mg ja 400 mg. Täiskasvanud raske neerukahjustusega patsiendid (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja patsiendid, kellel on lõppstaadiumis neeruhaigus (*end stage renal disease*, ESRD) või kes saavad hemodialüüsi, peavad saama ribaviriini 200 mg ööpäevas. **Tabelis 4** on toodud annuse muutmise soovitused neerude funktsioonihäirega patsientidel. Neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikamalt jälgida võimaliku aneemia tekkinise suhtes. Puuduvad andmed annuse modifitseerimiseks neerukahjustusega lastel.

Tabel 4 Kasutamine neerukahjustuse korral täiskasvanud patsientidel	
Kreatiniini kliirens	Ribaviriini annus (ööpäevane)
30...50 ml/min	Vaheldumisi 200 mg ja 400 mg ülepäeviti
Vähem kui 30 ml/min	200 mg ööpäevas
Hemodialüüs (ESRD)	200 mg ööpäevas

Maksakahjustus

Ribaviriini ja maksafunktsiooni vahel ei ole farmakokineetilisi koostoimeid täheldatud (vt lõik 5.2). Dekompenseeritud tsirroosiga patsientide puhul lugege ribaviriiniga kombinatsioonis kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Manustamisviis

Ribaviriini kapsleid manustatakse suukaudselt koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.3). Fertiilses eas naistel ei tohi ribaviriinravi alustada enne, kui ei ole saanud rasedustesti negatiivset vastust vahetult enne ravi algust.
- Imetamine.
- Anamneesis raske südamehaigus eelneva 6 kuu jooksul, sh ebastabiilne või ravile allumatu südamehaigus (vt lõik 4.4).
- Hemoglobiнопaatiad (nt talasseemia, sirprakuline aneemia).

Ribavirin Teva'ga koosmanustatavate ravimite vastunäidustusi vt vastava ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ribaviriini tuleb kasutada kombinatsioonis teiste ravimitega (vt lõik 5.1).

Enne ravi alustamist vt alfa(peg)interferooni ravimi omaduste kokkuvõttest üksikasjalikke soovitusi allpool toodud kõrvaltoimete jälgimise ja käsitlemise kohta ning alfa(peg)interferooniga seotud teisi ettevaatusabinõusid.

Mitmed tõsised kõrvaltoimed on seotud ka ribaviriini ja alfa(peg)interferooni kombinatsioonraviga. Need on:

- tõsised psühhiaatrilised- ja kesknärvisüsteemi häired (nt depressioon, suitsiidimõtted, suitsiidikatse, agressiivne käitumine jne);
- kasvu pidurdumine lastel ja noorukitel, mis võib mõnel patsiendil olla pöördumatu;
- kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taseme tõus lastel ja noorukitel;
- tõsised silmakahjustused;
- hammaste ja hambajuureümbrise kahjustused.

Lapsed

Kui otsustatakse kombinatsioonravi alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooniga mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil võib olla pöördumatu. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi korral eraldi.

Hemolüüs

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

Südameveresoonekond

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

Teratogeenne risk

Enne ravi alustamist peab arst nii nais- kui meespatsiente põhjalikult teavitama ribaviriini teratogeensusest, efektiivse ja pideva kontratseptsiooni kasutamise vajalikkusest, kontratseptiivsete meetodite ebaõnnestumise võimalikkusest ja raseduse tõenäolisest kulust, kui rasestumine toimub ribaviriinravi ajal või selle järgselt (vt lõik 4.6). Raseduse laboratoorse jälgimise kohta vt lõiku „Laboratoorsed uuringud“.

Äge ülitundlikkus

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

Maksafunktsioon

Kõiki patsiente, kellel ravi ajal tekib märkimisväärseid maksafunktsiooni muutusi, tuleb hoolikalt jälgida. Kui ribaviriiniga kasutatakse koos muid ravimeid, lugege palun vastava ravimi omaduste kokkuvõttest soovitusi ravimi ärajätmise või annuse kohandamise kohta.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on ribaviriini farmakokineetika jälgitava kliirensi languse tõttu muutunud. Seetõttu on soovitatav enne ribaviriinravi alustamist hinnata kõigil patsientidel neerufunktsiooni. Ribaviriini plasmakontsentratsiooni olulise suurenemise tõttu mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel on täiskasvanud patsientidel, kellel kreatiini kliirens on 30 ml/min, ribaviriini annust soovitatav kohandada. Puuduvad andmed annuse modifitseerimiseks neerukahjustusega lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Hemoglobiini kontsentratsiooni tuleb ravi ajal tähelepanelikult jälgida ja vajadusel rakendada korrigeerivaid meetmeid (vt lõik 4.2).

Võimalik immunosupressiooni süvenemine

Kirjanduse andmetel on pantsütopeenia ja luuüdi supressioon tekkinud 3...7 10 nädala jooksul pärast peginterferooni ja ribaviriini manustamist koos asatiopriiniga. Mõeltekandisus oli pöördus 4...6 nädala jooksul pärast HCV-vastase ravi ja asatiopriini samaaegse kasutamise lõpetamist ning ei kordunud kummagi ravi taasalustamisel üksinda (vt lõik 4.5).

HCV/HIV koinfektsioon

Mitokondriaalne toksilisus ja laktatsidoos: HIV-positiivsed HCV-ga koinfitseerunud isikuid, kes saavad nukleosiidide pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI) ravi (eriti ddI ja d4T), tuleb alfainterferooniga ja ribaviriiniga ravida erilise ettevaatusega. NRTI-režiimil olevate HIV-positiivsete populatsiooni peavad arstid ribaviriini manustamisel korral tähelepanelikult jälgima mitokondriaalse toksilisuse markerite ja laktatsidoosi suhtes. Täiendavat teavet vt lõik 4.5.

Maksa dekompensatsioon kaugelarenenud tsirroosiga HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel

Koinfitseerunud patsiendid, kellel on kaugelarenenud maksatsirroos ning kes saavad kombineeritud retroviiruste vastast ravi (*combination anti-retroviral therapy, cART*), võib esineda suurenenud risk maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Teised faktorid, mida koinfitseerunud patsientidel võib seostada kõrge riskiga maksa dekompensatsiooni tekkeks, on ravi didanosiiniga ja bilirubiini kontsentratsiooni tõus seerumis.

Koinfitseerunud patsiente, kes saavad nii antiretroviraalset (ARV) kui ka hepatiidivastast ravi, tuleb hoolikalt jälgida hinnates ravi käigus nende Child-Pugh' skoori. Kui ribaviriiniga kasutatakse koos muid ravimeid, lugege palun vastava ravimi omaduste kokkuvõttest soovitusi ravimi ärajätmise või annuse kohandamise kohta. Patsientidel, kellel tekib maksa dekompensatsioon, tuleb hepatiidivastane ravi kohe katkestada ning antiretroviraalne ravi ümber hinnata.

Hematoloogilised kõrvalekalded HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel

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

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

Patsiendid madala CD4-rakkude arvuga

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

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta vastava ravimi ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist ribaviriiniga.

Laboratoorsed uuringud

Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teha vere kliiniline ja biokeemiline uuring (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, seerumi kreatiniin, maksafunktsiooni uuringud, kusihape) ning rasedustest. Enne ribaviriinravi alustamist 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)

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).

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

Abiaine

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukesel polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Ribaviriin võib inimesel fosfaatdihüdrosenaasi inhibeeriva toime tõttu mõjutada asatriopiini metabolismi. See võib viia 6-metüülinoosiinmonofosfaadi (6-MTIMP) kuhjumiseni, mida seostatakse müelotoksilisusega asatriopiiniga ravitud patsientidel. Pegüleeritud alfainterferoonide ja ribaviriini samaaegset kasutamist koos asatriopiiniga tuleks vältida. Üksikjuhtudel, kui ribaviriini ja asatriopiini koosmanustamisest saadav kasu kaalub üles potentsiaalse riski, on samaaegsel asatriopiini kasutamisel soovitatav hoolikas hematoloogiline jälgimine, avastamaks müelotoksilisuse sümptomeid, mille korral tuleb ravi nende ravimitega lõpetada (vt lõik 4.4).

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

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

Antatsiidid

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

Nukleosiidide analoogid

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

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

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

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

Kirjanduses on avaldatud vastukäivat informatsiooni abakaviiri ja ribaviriini koosmanustamise kohta. Mõnede andmete kohaselt on HIV/HCV koinfektsiooniga patsientidel, kes saavad abakaviiri sisaldavat retroviirusevastast ravi, risk väiksemaks ravivastuseks neguleeritud interferooni/ribaviriini ravile. Mõlema ravimi koosmanustamisel tuleb rakendada ettevaatust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Naissoost patsiendid

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

Meessoost patsiendid ja nende naissoost partnerid

Erilise hoolega tuleb vältida ribaviriini võtvate meessoost patsientide partnerite rasestumist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.3). Ribaviriin akumulatsiooniga rakusiseselt ja elimineerub organismist väga aeglaselt. Ei ole teada, kas spermas sisalduv ribaviriin avaldab potentsiaalset teratogeenset või genotoksilist toimet inimse embrüole/lootele. Kuigi andmed umbes 300 prospektiivselt jälgitud raseduse juhtude kohta, kus tulevane isa oli saanud ribaviriini, ei ole näidanud vääringute tekkeriski suurenemist üldpopulatsiooniga võrreldes ega ka mingi spetsiifilise vääringu esinemist, peavad kas meessoost patsiendid või nende fertiilses eas naispartnerid kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi jooksul ja 7 kuud pärast ravi lõppu. Sel ajal tuleb teha iga kuu rasedustest. Meestel, kelle partnerid on rasedad, tuleb soovitada kondoomi kasutamist, et viia miinimumini tuppe sattuda võiva ribaviriini hulk.

Rasedus

Ribaviriini kasutamine raseduse ajal on vastunäidustatud. Prekliinilised uuringud on näidanud, et ribaviriin on teratogeenne ja genotoksiline (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Imetamine

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

Fertiilsus

Prekliinilised andmed

- Fertiilsus. Loomkatsetes on ribaviriin põhjustanud pöörduvat toimet spermatogeneesile (vt lõik 5.3).
- Teratogeensus. Ribaviriini märkimisväärne teratogeenne ja/või embrüotoksiline potentsiaal on tõestatud kõigil loomaliikidel, kellel on vastavaid uuringuid läbi viidud, esinedes juba nii madalate annuste juures nagu 1/20 inimesele soovitatavast annusest (vt lõik 5.3).
- Genotoksilisus. Ribaviriin on genotoksiline (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ribaviriin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimeid, traster koos ribaviriiniga manustatavatel ravimitel aga võib toime olla. Seega tuleb hoiatada patsientidel, kellel ravi ajal tekib väsimus, unisus või segasus, et nad autojuhtimist või masinate käsitlemist väldiksid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ribaviriini puhul on kõige olulisemaks ohuks esimeste ravinädalate jooksul tekkiv hemolüütiline aneemia. Ribaviriinraviga seotud hemolüütiline aneemia võib põhjustada südamefunktsiooni häirimist ja/või olemasolevate südamehaiguste süvenemist. Mõnel patsiendil täheldati ka hemolüüsiga seotud kusi- ja indrekse bilirubiini sisalduse tõusu veres.

Käesolevas lõigus loetletud kõrvaltoimed pärinevad peamiselt kliinilistest uuringutest ja/või spontaansetest teadetest ravimi kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus ribaviriini kasutati kombineerituna alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga.

Ribaviriiniga koosmanustatavate ravimite kõrvaltoimeid vt vastava ravimi omaduste kokkuvõttest.

Täiskasvanud

Kaksikravi koos alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga

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

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

Täiskasvanutel esinevate kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed, mis on loetletud **tabelis 5** põhinevad kogemustele kliinilistest uuringutest täiskasvanud varem ravi mittesaanud patsientidel, keda raviti 1 aasta jooksul ning turustamisjärgsest kasutamisest. Teatud hulk kõrvaltoimeid, mida üldiselt omistatakse interferoonravile, kuid millest on teatatud seoses C-levatiidi raviga (kombinatsioonis ribaviriiniga) on samuti viiteks loetletud **tabelis 5**. Lisaks vaadake alfa-2b-peginterferoon ja alfa-2b-interferoon ravimi omaduste kokkuvõtteid, et leida kõrvaltoimeid, mida võidakse omistada interferooni monoterapiale. 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. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5	Kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute ajal või ribaviriini turustamisjärgsel kasutamisel koos pegüleeritud alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-interferooniga
----------------	--

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Viirusinfektsioon, farüingiit
Sage:	Bakteriaalne infektsioon (sh sepsis), seeninfektsioon, gripp, hingamisteede infektsioon, bronhiit, herpes simplex, sinusiit, keskkõrvapõletik, riniit, kuseteede infektsioon
Aeg-ajalt:	Alumiste hingamisteede infektsioon
Harv:	Pneumoonia*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage:	Täpsustamata kasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, neutropeenia
Sage:	Hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopenia
Väga harv:	Aplastiline aneemia*
Teadmata:	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombotsütopeeniline purpur
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt:	Ülitundlikkus ravimi suhtes
Harv:	Sarkoidoos*, reumatoidartriit (uus või süvenenud)
Teadmata:	Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, süsteemne erütematoosne lupus erythematosus, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid sh urtikaaria, angioödem, bronhokonstriktioon, anafülaksia
Endokriinsüsteemi häired	
Sage:	Hüpotüreoidism, hüpertüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	Isutus
Sage:	Hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpokaltseemia, dehüdratsioon, suurenenud söögiisu
Aeg-ajalt:	Puhkurtõbi, 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*, mania*, muutused vaimses tervises
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus, suukuivus, halvenenud keskendumisvõime
Sage:	Amneesia, mälu kahjustus, minestus, migreen, ataksia, paresteesia, düsfoonia, maitsetundlikkuse kadu, hüpoesteesia, hüperesteesia, hüpertoonia, unisus, tähelepanu häire, tremor, düsgeusia
Aeg-ajalt:	Neuropaatia, perifeerne neuropaatia
Harv:	Krambid (konvulsioon)*
Väga harv:	Tserebrovaskulaarne verejooks*, tserebrovaskulaarne isheemia*, entsefalopaatia*, polüneuropaatia*
Teadmata:	Näo halvatus, mononeuropaatiad
Silma kahjustused	
Sage:	Nägemise kahjustus, hägune nägemine, konjunktiviit, silma

	ärritus, silma valu, ebanormaalne nägemine, pisarakanali häire, kuiv silm
Harv:	Võrkkesta verejooksud*, retinopaatiad (sh makulaarne ödeem)*, võrkkesta arteri oklusioon*, võrkkesta veeni oklusioon*, optiline neurii*, papillödeem*, nägemisteravuse või nägemisvälja kadu*, võrkkesta eksudaadid*
Kõrva ja labürindi 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 vähimatteproduktiivne kõha
Väga harv:	Kopsuinfektioonid*, pneumoniit*, interstiitsiaalne pneumoniit*
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhulahtsus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
Sage:	Haavandiline stomatiit, stomatiit, haavandid suus, koliit, valu paremal ülakõhus, düspepsia, gastroösofageaalne refluks*, glossiit, keeliit, pingetunne kõhus, igemete veritsus, gingiviit, vedel väljaheide, hamba kahjustus, kõhukinnisus, kõhupuhitus
Aeg-ajalt:	Pankreatiit, valu suus
Harv:	Isheemiline koliit
Väga harv:	Haavandiline koliit*
Teadmata:	Periodondi häire, hamba häire, keele värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Hepatomegalia, ikterus, hüperbilirubineemia*
Väga harv:	Hepatotoksilisus (sh letaalsed juhud)*
Naha ja nahaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, kihelus, nahakuivus, lööve
Sage:	Psoriaas, psoriaasi süvenemine, ekseem, valgustundlikkusreaktsioon, makulopapuloosne lööve, erütematoosne lööve, öine higistamine, hüperhidroos, dermatiit, akne, furunkul, erüteem, urtikaaria, nahakahjustus, verevalum, suurenenud higistamine, ebanormaalne juuste tekstuur, küüne kahjustus*
Harv:	Naha sarkoidoos
Väga harv:	Stevens Johnsoni sündroom*, toksiline epidermise nekrolüüs*, multiformne erüteem*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu
Sage:	Artriit, seljavalu, lihasspasmid, valu jäses
Aeg-ajalt:	Luuvalu, lihaskõrval

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:	Väsimus, külmavärinad, pürektsia, gripitaoline haigus, asteenia, ärrituvus
Sage:	Valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, perifeerne ödeem, halb enesetunne, enesetunde muutused, janu
Aeg-ajalt:	Näo ödeem
Uuringud	
Väga sage:	Kehakaalu langus
Sage:	Kahin südames

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemist > 4 g/dl võrra täheldati 20%-l patsientidest, keda raviti ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooniga ja 37%-l patsientidest, keda raviti ribaviriini ja alfa-2b-interferooniga. Hemoglobiini sisaldus langes alla poole 10 g/dl kuni 14%-l täiskasvanud patsientidest ja 7%-l lastest ja noorukitest, keda raviti ribaviriiniga kombinatsioonis kas alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga.

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

Hemolüüsist tingitud kusihappe taseme ja kaudse bilirubiini väärtuste suurenemine esines mõnedel patsientidel, keda raviti ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni kombinatsiooniga, kuid näitasid normaliseerusid 4 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Kombinatsiooniga saanud selnevalt kõrgeenenud kusihappe tasemega patsientidest ilmselge kliiniline podagra väga vähestel juhtudel, kuid ükski neist ei vajanud ravi modifitseerimist ega ravi lõpetamist kliinilises uuringus.

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel, kes said ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga, täheldati uuringutes esinemissagedusega > 5% teiste kõrvaltoimetest (toimed, mida ei täheldatud koinfitseeritud patsientide puhul) järgmisi toimeid: suu kandidoos (14%), omandatud lipodüstroofia (11%), CD4 lümfotsüütide arvu langus (8%), söögiisu langus (8%), gammaglutamüültransferaasi sisalduse tõus (9%), seljavalu (5%), vere amülaasi sisalduse tõus (6%), vere piimhappe sisalduse tõus (5%), tsütolüütiline hepatiit (6%), lipaasi sisalduse tõus (6%) ja jäsemevalu (6%).

Mitokondriaalne toksilisus

HIV-positiivsetel HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes on NRTI-režiimil ning saavad lisaks 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, ilmselge 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 neutrofiilide absoluutarvu langust madalamale kui 500 raku/mm^3 4%-l (8/194) patsientidest ning vereliistakute arvu langust madalamale kui $50000/\text{mm}^3$ 4%-l (8/194) patsientidest, kes said ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga. Aneemiast (hemoglobiini $< 9,4 \text{ g/dl}$) teatati 12%-l (23/194) patsientidest, kes said ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga.

CD4 lümfotsüütide arvu langus

Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni 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 $< 200/\mu\text{l}$, on ohutuse andmed piiratud (N = 25) (vt lõik 4.4).

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake patsiendi lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta vastavast ravimiohukaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist ribaviriiniga, kui seda kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimitega.

Lapsed

Kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Kliinilises uuringus 107 lapse- ja noorukieas patsiendil (vanuses 5 kuni 17 aastat), keda raviti alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonraviga, oli 22%-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 mõõndusega kasvu pärssimise osas. Kuni 48 nädalat kestnud peginterferooni alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi pikkus jäi lühemaks (vt lõik 4.4). Ravi jooksul esines väga sageli kaalukaotust ja kasvu pärssumist (ravi lõpus oli ravieelsega võrreldes keskmine kehakaalu ja pikkuskasvu protsentiili vähenemine vastavalt 15 protsentiili ja 8 protsentiili) ja kasvukiiruse pärssumist (< 3 protsentiil 70%-l patsientidest).

24-nädalase ravijärgse jälgimisperioodi lõpuks olid keskmised kehakaalu ja pikkuse protsentiilsed langused esialgses võrreldes vastavalt 3 protsentiili ja 7 protsentiili ja 20%-l lastest jätkus kasvu langus (kasvukiirus < 3 protsentiili). 107-st lapsest üheksakümmend neli võttis osa 5 aastat kestnud pikaajalisest jätku-uuringust. Mõjud kasvule olid väiksemad nendel lastel, kes said ravi 24 nädalat 48 asemel. Ravieelsest ajast kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vähenes vanuserühma pikkuse protsentiil 24 või 48 nädalat ravitud lastel vastavalt 1,3 ja 9,0 protsentiili. 24 nädalat ravitud lastest kahekümne neljal protsendil (11/46) ja 48 nädalat ravitud lastest 40%-l (19/48) oli vanuserühma pikkuse protsentiil vähenenud > 15 protsentiili ravieelsest ajast kuni 5-aastase pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni võrreldes ravieelse protsentiiliga. 24 nädalat ravitud lastest üheteistkümmel protsendil (5/46) ja 48 nädalat ravitud lastest 13%-l (6/48) täheldati ravieelsest kuni 5 aastat kestnud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vanuserühma pikkuse protsentiili vähenemist > 30 protsentiili. Vanuserühma kehakaalu protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud lastel vastavalt 1,3 ja 5,5 protsentiili. Vanuserühma kehamassiindeksi protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud lastel vastavalt 1,8 ja 7,5 protsentiili. Keskmise pikkuse protsentiilne vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi 1. aastal oli enim märgatav puberteedieelses eas lastel. 48 nädalat ravitud lastel pikkuse, kehakaalu ja kehamassiindeksi z-skooride vähenemine ravi ajal võrreldes tavapopulatsiooniga ei taastunud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks täielikult (vt lõik 4.4).

Selle uuringu ravifaasis olid kõige valdavamad kõrvaltoimed kõigil isikutel pürekxia (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 mõõdukad. Rasketest kõrvaltoimetest teatati 7%-l (8/107) kõigist isikutest ja nende hulka kuulusid valu süstekohas (1%), valu jäsemetes (1%), peavalu (1%), neutropeenia (1%) ja

püreksia (4%). Sellel patsientide populatsioonil ilmnenud tähtsad ravinõudvad kõrvaltoimed olid närvilisus (8%), agressioon (3%), viha (2%), depressioon/depressiivne meeleolu (4%) ja hüpötüreoidism (3%) ning 5 isikut said hüpötüreoidismi/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 mõõndusega 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 täiskasvanuea kehapikkus oli keskmiselt neist 14 lapsel ja näitas jätkuvalt 12-1 kasvupeetust > 15 protsentiili 10...12 aastat pärast ravi lõppu. Kuni 48 nädalat kestnud alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi lõplik täiskasvanuea kehapikkus jäi lühemaks. Keskmise pikkuse protsentiilne vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks võrreldes esialgselga oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel (vt lõik 4.4).

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

Lastel esinevate kõrvaltoimete loetelu tabelina

Teatatud kõrvaltoimed, mis on loetletud tabelis 6, põhinevad kogemustel kahest lastel ja noorukitel teostatud multitsentrilisest kliinilisest uuringus, milles kasutati ribaviriini koos alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga. Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmisi 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 6 Kõrvaltoimed, millest on väga sageli, sageli või aeg-ajalt teatatud lastel ja noorukitel ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga läbi viidud kliiniliste uuringute ajal	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Viirusinfektsioon, farüngiit
Sage:	Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, kopsuinfektsioon, nasofarüngiit, streptokokk-farüngiit, keskkõrvapõletik, sinusiit, hamba abstsess, gripp, suu herpes, <i>herpes simplex</i> , kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Aeg-ajalt:	Kopsupõletik, askaridoos, enterobiaas, <i>herpes zoster</i> , tselluliit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage:	Täpsustamata kasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Aneemia, neutropeenia
Sage:	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage:	Hüpötüreoidism
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, hüpoosteesia, hüperesteesia, halvenenud kesknärvisüsteemi juhtivus, unisus, tähelepanu häire, une halb kvaliteet
Aeg-ajalt:	Neuralgia, letargia, psühhomotoorne hüperektsiivsus
Silma kahjustused	
Sage:	Konjunktiviit, silma valu, ebanormaalne nägemine, pisarakanalide häire
Aeg-ajalt:	Konjunktiviidi 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:	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage:	Düspnoe, tahhüpnöe, ninaverejooks, köhimine, sinakinnisus, nina ärritus, rinorröa, aevastamine, farüngolarüingealne valu
Aeg-ajalt:	Hingeldus, ebamugavustunne ninas
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhuvalu, valu ülakõhus, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus
Sage:	Haavandid suus, haavandiline stomatiit, stomatiit, aftyosne stomatiit, düspepsia, keiloos, glossiit, gastroösofageaalne refluks, pärasoole kahjustus, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba kahjustus, ebamugavustunne kõhus, valu suus
Aeg-ajalt:	Gingiviit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Ebanormaalne maksafunktsioon
Aeg-ajalt:	Hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Alopeetsia, lööve
Sage:	Kihelus, valgustundlikkusreaktsioon, makulopapuloosne lööve, ekseem, hüperhidroos, akne, nahakahjustus, küüne kahjustus, naha värvusetuks muutumine, nahakuivus, erüteem, verevalum
Aeg-ajalt:	Pigmentatsiooni muutused, atoopiline dermatiit, naha ketendus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	Artralgia, müalgia, lihas-skeleti valu

Sage:	Valu jäsemetes, seljavalu, lihaskontraktuur
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Enurees, sagenenud urineerimine, uriinipidamatus, proteiinuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage:	<u>Naistel:</u> amenorröa, menorraagia, menstruaatsioonihäire, tupe kahjustus. <u>Meestel:</u> valu munandites
Aeg-ajalt:	<u>Naistel:</u> düsmenorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Väsimus, külmavärinad, pürekssia, gripilaadne haigestumine, asteenia, halb enesetunne, ärrituvus
Sage:	Valu rinnus, ödeem, valu, külmatunne
Aeg-ajalt:	Ebamugavustunne rinnus, näopiirkonna valu
Uuringud	
Väga sage:	Kasvukiiruse vähenemine (vanusele vastava kasvija/või kehakaalu vähemine)
Sage:	Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres, türoglobuliini taseme tõus
Aeg-ajalt:	Positiivsed kilpnäärmevastased antikehad
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage:	Naha rebend
Aeg-ajalt:	Põrutus

Ribaviriin/alfa-2b-peginterferooni kliinilises uuringus oli enamasti muutusi laboratoorseses väärtustes kerged või mõõdukad. Hemoglobiini, valgete vererakkude arvu, vereleüliastakute, 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 laboratoorseses väärtuste muutusi, taastusid väärtused esialgsele tasemele paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

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 MRÜ alfa-2b-interferooni (13 nahaalust süstet, ühe sisaldus 3 MRÜ). Patsient taastus intensiivravis 2 päeva jälgimisel ja selle aja jooksul ei täheldatud üleannustamisest tingitud kõrvaltoimeid.

5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastased ained HCV-infektsiooni raviks, ATC-kood: J05AP01.

Toimemehhanism

Ribaviriin on sünteetiline nukleosiidi analoog, mis on *in vitro* tõestatud mõnede RNA- ja DNA-viiruste vastase aktiivsusega. Ribaviriini ja teiste ravimite kombinatsiooni HCV-vastase toime mehhanism on teadmata. Kroonilise C-hepatiidi monoterapiat ribaviriini suukaudsete ravimvormidega on uuritud mitmetes kliinilistes uuringutes. Nende uuringute tulemused näitasid, et

ribaviriini monoterapia ei elimineerinud hepatiidiviirust (HCV-RNA) ega parandanud maksa histoloogilist pilti pärast 6...12-kuulist ravi ja 6 kuud pärast ravi lõppu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ribaviriin kombineerituna otseste viirusvastaste ainetega (*Direct Antiviral Agent, DAA*) Sellise kombinatsiooni kliiniliste andmete täieliku kirjelduse leiate vastava DAA ravimi omaduste kokkuvõttest.

Käesolevas ravimi omaduste kokkuvõttes on üksikasjalikult selgitatud vaid ribaviriini kasutamist alates esmasest kasutamisest koos alfa-2b (peg)interferooniga.

Kaksikravi alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooniga

Ribaviriini kasutamist kombinatsioonravis 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 tekke põhjused välistatud ja seerumi ALAT suurenenud.

Eelnevalt ravi 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 jälgimisperiod. Püsiv ravivastus jälgimisperiodi lõpus oli oluliselt parem ribaviriini 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 järgitav 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 1,5 mikrogrammi/kg/nädalas 11 kuu jooksul) (n = 514).
- Ribaviriin (1000/1200 mg/päevas) + alfa-2b-interferoon (3 MRÜ 3 korda nädalas) (n = 505).

Selles uuringus oli ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni (1,5 mikrogrammi/kg/nädalas) 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 7). Kõige kõrgem ravivastus oli patsientidel, kes said ribaviriini > 13,2 mg/kg.

Tabel 7 Ribaviriini + alfa-2b-peginterferooni 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%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genotüüp 1 > 600000 RÜ/ml	Kõik	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Genotüüp 2/3	Kõik	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

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

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

I/R Ribaviiriin (1000/1200 mg) + alfa-2b-interferoon (3 MRÜ)

Eraldi uuringus said 224 patsienti, genotüübiga 2 või 3, alfa-2b-peginterferooni 1,5 mikrogrammi/kg subkutaanselt üks kord nädalas, kombinatsioonis ribaviriiniga 800...1400 mg suukaudselt 6 korda nädalas (vastavalt kehakaalule, ainult kolm patsienti kehakaaluga > 105 kg said 1400 mg annuse) (tabel 8). 24% patsientidest olid sildfibroosi või tsirroosiga (Knodell 3/4).

Tabel 8. Viroloogiline ravivastus ravi lõpus, püsiv viroloogiline ravivastus ja retsidiiv HCV genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi*

	Ribaviiriin 800...1400 mg ööpäevas + alfa-2b-peginterferoon 1,5 µg/kg üks kord nädalas		
	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)
≤ 600 000 RÜ/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 RÜ/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 RÜ/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600 000 RÜ/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Püsiva ravivastuse saavutanuks loeti kõik patsiendid, kelle HCV-RNA oli 12. nädalal pärast ravi lõppu tuvastamatu ja kelle andmed 24. nädalal pärast ravi lõppu puudusid. Kõik patsiendid, kelle andmed 12. nädalal pärast ravi lõppu ja hiljem puudusid, loeti 24. nädalal pärast ravi lõppu ravivastuse ebaõnnestunudeks.

6-kuuline ravi pikkus selles uuringus oli paremini talutav kui 1-aastane ravi peamises kombinatsioonravi uuringus; ravi katkestas 5% vs. 14%, annust oli vaja muuta 18% vs. 49%.

Mittevõrdlevas uuringus said 235 patsienti genotüübiga 1 ning madala viiruskoopiate arvuga (< 600 000 RÜ/ml) alfa-2b-peginterferooni 1,5 mikrogrammi/kg subkutaanselt üks kord nädalas, kombinatsioonis kehakaalule kohandatud ribaviriiniga. Üldine püsiva ravivastuse määr pärast 24. ravinädalat oli 50%. Neljakümne ühel protsendil patsientidest (97/235) oli HCV-RNA sisaldus plasmas 4. ja 14. ravinädalal tuvastamatu. Selle alarühma patsientidel oli püsiv viroloogiline ravivastuse määr 92% (89/97). Kõrge püsiva ravivastuse määr nimetatud patsientide rühmas tehti kindlakäsi viiruskoopiate vähenemise käigus (n = 49) ning see leidis 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. ravinädalat).

Laiulatuslikus randomiseeritud uuringus võrreldi 48-nädalase ravi ohutust ja efektiivsust kahe alfa-2b-peginterferooni/ribaviriini raviskeemi (alfa-2b-peginterferooni 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg subkutaanselt üks kord nädalas, mõlemad kombinatsioonis 800...1400 mg ribaviriiniga ööpäevas suukaudselt (jagatuna kaheks annuseks)) ja alfa-2a-peginterferooni 180 µg subkutaanselt üks kord nädalas koos 1000...1200 mg ribaviriiniga ööpäevas suukaudselt (jagatuna kaheks annuseks) raviskeemi korral 3070-1 varem ravi mitte saanud täiskasvanul, kellel oli 1. genotüübiga krooniline C-hepatiit. Ravi tulemuslikkust mõõdeti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) abil, mis on määratletud kui HCV-RNA tuvastamatus 24 nädalat pärast ravi (vt tabel 9).

Tabel 9. Viroloogiline ravivastus 12. ravinädalal, vastus ravi lõpus, retsidiivide määr* ja püsiv viroloogiline ravivastus (PVR)			
Ravirühm	Patsientide % (arv)		
	alfa-2b-peginterferoon 1,5 µg/kg + ribaviriin	alfa-2b-peginterferoon 1 µg/kg + ribaviriin	alfa-2a-peginterferoon 180 µg + ribaviriin
HCV-RNA tuvastamatu 12. ravinädalal	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
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, kelle HCV-RNA on tuvastamatu 12. ravinädalal	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (341/460)

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

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

Kõigis kolmes ravirühmas olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad sarnased. Ameerika päritolu patsientidel (mis on teadaolevalt halb prognostiline 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 ja ribaviriini annuse korral olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad madalamad tsirroosiga patsientidel, normaalse ALAT tasemega patsientidel, kelle esialgne viiruskoopiate arv oli $> 600\,000$ RÜ/ml, ja > 40 -aastastel patsientidel. Valge rassi patsientidel olid kõrgemad püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad võrreldes afroameeriklastega. Patsientide hulgas, kelle HCV-RNA oli ravi lõpus tuvastamatu, oli retsidiivide määr 24%.

Püsiva viroloogilise ravivastuse ennustatavus eelmiselt ravimata patsientidel

Viroloogiline ravivastus 12. nädalal on määratletud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt kahe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA sisaldus allpool avastamispiiri. Viroloogiline ravivastus 4. nädalal on määratletud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt ühe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA sisaldus allpool avastamispiiri. Need ajapunktid (4. ravinädal ja 12. ravinädal) on osutunud ennustamiseks püsiva ravivastuse saamise tõenäosuse osas (**tabel 10**).

Tabel 10. Ennustatav viroloogilise ravivastuse väärtus (ravi ajal) alfa-2b-peginterferooni 1,5 µg/kg / ribaviriin 800/1400 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 = 954)						
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	54% (392/730)
12. nädalaks*** (n = 915)						
HCV RNA negatiivne	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA	206	205	N/A [†]	709	402	57%

negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log					(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 48 nädalat.

** Genotüüp 2, 3 saab ravi 24 nädalat.

*** 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 algsest tasemest, peavad patsiendid ravi lõpetama. Kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on langenud $\geq 2 \log_{10}$ algselt esialgselt tasemest, tuleb HCV-RNA uuesti määrata ja positiivse tulemuse korral peavad patsiendid ravi lõpetama.

HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbi viidud kaks kliinilist uuringut. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud tabelis 11. Uuring 1 (RIBAVIC; 201017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mittesaanud 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 MRÜ TIW) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mittesaanud 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 MRÜ TIW). Ravi kestus on 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, väljaarvatud patsiendid genotüübiga 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 11 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 MRÜ 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 MRÜ TIW)	p väärtus ^b
Kõik	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

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

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

b: p väärtus põhineb chi-ruudu testil.

c: patsiendid < 75 kg said 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(23): 2839-2848.

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

Histoloogiline ravivastus

Uuringus 1 võeti maksa biopsiad enne ja pärast ravi 210-lt patsiendilt 412-st (51%). Nii Metavir skoor kui ka Ishak aste vähenesid patsientidel, kes said ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga. Langus oli märkimisväärne ravivastuse saavutanud patsientidel (-0,3 Metavir ja -1,2 Ishak) ning stabiilne (-0,1 Metavir ja -0,2 Ishak) ravivastust mittesaavutanud patsientide seas. Umbes ühel kolmandikul püsiva ravivastuse saanutel täheldati seisundi paranemist ning seisundi halvenemist ei täheldatud kellelgi. Fibroosi osas selles uuringus paranemist ei täheldatud. HCV genotüüp 3-ga infitseerunud patsientidel täheldati steatoosi märkimisväärset paranemist.

Eelnevalt ravitud patsiendid

Korduv alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi patsientidel, kelle eelnev ravi on ebaõnnestunud (retsidiiviga ning ravivastust mittesaavutanud patsiendid) Mittevõrdlevas uuringus, kus osales 2993 mõõduka kuni raskekujulise fibroosiga patsienti, kelle eelnev ravi alfainterferooni/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 määratleti 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 vastusega määratleti olukord, kus HCV-RNA oli tuvastamatu pärast 12. ravinädalat. PVR-na määratleti olukord, kus HCV-RNA on tuvastamatu 24. nädalaks pärast ravi lõppu (tabel 12).

Tabel 12. Ravivastuse määrad korduva ravi korral, kuni kui eelnev ravi on ebaõnnestunud

	Patsiendid, kellel HCV-RNA oli tuvastamatu 12. ravinädalal ja PVR korduva ravi korral				Üldpopulatsioon*
	alfainterferoon/ribaviriin	alfapeginterferoon/ribaviriin	99% CI		
	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 (497/2293) 19,5; 23,9
Eelnev vastus					
Retsidiiv	37,7 (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	9,9 (44/446)	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	53,6 (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)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIRi fibroosi skoor					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,7 (69/653) 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	31,9 (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 (32/116) 29,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Viiruskoopiade arv enne ravi algust					
Kõrge (> 600 000 RÜ/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (132/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
Madal (≤ 600 000 RÜ/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	45,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: ravile mitteallumiseks loetakse olukorda, kui seerumi plasma HCV-RNA on positiivne minimaalselt 12-nädalase ravi lõpuks.

Plasma HCV-RNA-d mõõdetakse tsentraalses laboratooriumis teadusliku kvantitatiivse PCR analüüsiga.

* Ravikavatsuslik populatsioon hõlmab patsiente, kellel ei suudetud tõestada, et nad said eelnevat vähemalt 12-nädalast ravi.

Teadusliku analüüsi tulemusena ravivastamispiir 125 RÜ/ml leiti, et kokkuvõttes oli ligikaudu 36%-l (821/2286) patsientidest 12-ravinädalaks HCV-RNA sisaldus plasmas allpool avastamispiiri. Selles alarühmas 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. nädalaks, olid püsiva ravivastuse määrad vastavalt 59% ja 50%. 480 patsiendil, kellel esines viiruskoopiade arvu vähenemine > 2 logaritmilise astme võrra, kuid kellel oli 12. nädalal ravistatavas koguses viiruskoopiaid, jätkas ravi kokku 188 patsienti. Nendel patsientidel oli SVR 12%.

Eelnevat pegüleeritud alfainterferooni/ribaviriini ravile mitteallunud patsientidel oli ravivastuse saavutamise korduva ravi 12. ravinädalal vähem tõenäoline kui mittepegüleeritud alfainterferooni/ribaviriini ravile mitteallunud patsientidel (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-interferooni kombinatsiooniga

Kahes uuringus (C95-144 ja I95-145) hinnati ribaviriini ja alfa-2b-interferooni 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-interferooni monoraviga (49% vs 5%, $p < 0,0001$). See eelis säilis sõltumata standardsetest alfa-2b-interferooni ravitulemust mõjutavatest teguritest, nagu viirusekoopiade hulk, HCV genotüüp ja

histoloogiline staadium.

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

Lapsed

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ribaviriin kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3...17-aastased lapsed ja noorukid osalesid mitmekesuselises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoormuse alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi ribaviriiniga 15 mg/kg ööpäevas ja 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% valgenahalised, 67% HCV genotüüp 1-ga 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 korral Ribavirin Teva ja pegüleeritud alfa-2b-interferooni kombinatsiooniravikasu ja ohu vahetada hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8). Uuringu tulemused on kokku võetud tabelis 13.

	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: n = ravivastus oli määratletud kui tuvastamatu HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine avastamispiir = 125 RÜ/ml. b: n = ravivastuse saavutanud/antud genotüübiga uuritavate arv ja määratud ravi kestus.

c: genotüübiga 3 ja madala viiruskoormusega (< 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui genotüübiga 3 ja kõrge viiruskoormusega (≥ 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

Ribaviriin kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga

Kahes multiitsentrilises 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 MRÜ/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 riski vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on summeeritud tabelis 14.

Tabel 14 Püsiv viroloogiline ravivastus eelnevalt ravimata lastel ja noorukitel	
	Ribaviriin 15 mg/kg/ööpäevas + alfa-2b-interferoon 3 MRÜ/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 jooksul

Pika-ajalise efektiivsuse andmed

Ribaviriin kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 94 last kroonilise C-hepatiidiga pärast ravi ühes mitmekeskuselises uuringus. Neist kuuekümne kolmel oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 24 või 48-nädalast ravi alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga. 5 aasta möödumisel lõpetas uuringu kõigist uuringuga liitunudest 85% (69/94) ja püsisid 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 pediaatrilist kroonilise C-hepatiidiga patsienti pärast ravi kahes varem nimetatud multitsentrilises uuringus. Selle uuringu lõpetas seitskümend protsenti (68/97) kõigist hõlmatud isikutest, kellest 75%-l (42/56) oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 48-nädalast alfa-2b-interferoon- ja ribaviriinravi. Pikaajalise jälgimise jooksul pärast alfa-2b-interferoon- ja ribaviriinravi lõpetamist säilis püsiv viroloogiline ravivastus kõigil peale ühe pediaatrilise isiku. Kaplan-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta pediaatrilistel patsientidel, keda raviti alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga, on 98% [95% usaldusintervallid 95%, 100%]. Lisaks sellele püsis 98%-l (51/52) 24. jälgimisnädalal normaalse ALAT tasemega isikutest normaalne ALAT tase viimasel visiidil.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ribaviriini üksikannusega ristuuritingust tervetel täiskasvanutel leiti, et ravimvormid kapsel ja suukaudne lahus on bioekvivalentsed.

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_{0-t} vahel on lineaarne sõltuvus. Jaotusruumala on umbes 5000 l. Ribaviriin ei seonu plasmavalkudega.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

Korduval manustamisel kumuleerub ribaviriin ulatuslikult plasmas, mitmekordsete annuste ja ühekordse annuse AUC_{12h} suhe on 6-kordne. Suukaudsel manustamisel 600 mg 2 korda ööpäevas, saavutati ribaviriini tasakaalukontsentratsioon umbes 1 mg/l nädalaga; keskmine plasma tasakaalukontsentratsioon oli ligikaudu 2200 ng/ml. Manustamise lõpetamisel oli poolväärtusaeg ligikaudu 298 tundi, mis tõenäoliselt peegeldab plasmavälisest 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 suguhet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks võrreldes ribaviriini terapeutilise plasmakontsentratsiooniga.

Toidu mõju

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

Neerufunktsioon

Vastavalt avaldatud andmetele on neerupuudulikkusega patsientidel ühekordse ribaviriini annuse farmakokineetika muutunud (suurenenud AUC_{0-t} ja C_{max}) võrreldes kontrollrühmaga (kreatiini kliirens > 90 ml/min). Uuritavatel, kellel kreatiini kliirens oli vahemikus 10 ja 30 ml/min, oli keskmine AUC_{0-t} võrreldes kontrollrühmaga kolm korda kõrgem. Uuritavatel, kellel kreatiini kliirens oli vahemikus 30 ja 50 ml/min, oli AUC_{0-t} võrreldes kontrollrühmaga kaks korda kõrgem, kuna ravimi kliirens neil patsientidel on vähenenud. Hemodialüüs ei muuda põhimõtteliselt ribaviriini kontsentratsioone.

Maksafunktsioon

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

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Spetsiifilist farmakokineetilist uuringut eakatel patsientidel ei ole teostatud. Populatsiooni farmakokineetilises uuringus on siiski näidatud, et vanus ei ole ribaviriini kineetikas oluline; määravaks on neerufunktsioon.

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

Lapsed

Ribaviriin kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni mitmeannuselise farmakokineetilise 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 annused $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$ nädalas, on annustamisintervalli jooksul oodata 58% (90% CI: 141...177%) suuremat logaritmiliselt teisendatud ekspositsiooniteguri väärtust, kui täheldati täiskasvanutel, kes said $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ nädalas. Selles uuringus oli ribaviriini (kohandatud annuses) 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 ja alfa-2b-interferooni mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5- kuni 16-aastastel lastel ja noorukitel on summeerisena toodud tabelis 15. Ribaviriini ja alfa-2b-interferooni (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

PARAMETER	Ribaviriin 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	Alfa-2b-interferoon 3 MRÜ/m ² 3 korda nädalas (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näiv kliirens (l/h/kg)	0,27 (27)	ei ole tehtud

*AUC₁₂ (ng.h/ml) ribaviriini; AUC₀₋₂₄ (RÜ.h/ml) alfa-2b-interferooni jaoks

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ribaviriin

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

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

reproduktiivse arenguga seoses ribaviriini toimeid ei leitud. Rotipogadel saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad inimesel raviannustega saadud plasmakontsentratsioonidest.

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

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

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

Traditsioonilised kartsinogeensuse uuringud närilistel ravimi madala süsteemse ekspositsiooni tingimustes, võrreldes terapeutilise süsteemse ekspositsiooniga inimesel (rottidel faktor 0,1 ja hiirtel 1), ei näidanud ribaviriini tumorigeensust. Lisaks ei tekitanud ribaviriin kas 24 ja 26 nädalases kartsinogeensuse uuringus heterosügootse p53(+/-) hiiremudeliga maksimaalse talutava annuse juures 300 mg/kg (plasma ekspositsioonifaktor ligikaudu 2,5 võrreldes ekspositsiooniga inimesel). Nende uuringute põhjal ei ole ribaviriin tõenäoliselt inimesele kartsinogeenne.

Ribaviriin pluss interferoon

Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni kombineeritud manustamisel ei tekkinud ühtegi lisatoimet, mida poleks nähtud kõigi toimeainetega eraldi. Peamine raviga seotud muutus oli möödud kerge kuni möödukas aneemia, mis oli raskem kui kummagi toimeaine poolt eraldi põhjustatud aneemia.

6. FARMATSEUTILISED ANDMISED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Kaltsiumvesinikfosfaat
Kroskarmelloosnaatrium
Povidoon
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Kapsli märgistus

Sealal
Titaandioksiid (E171)
Indigokarmiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ribavirin Teva kapslid on pakendatud blistritesse, mille koostises on polüvinüülkloriid (PVC)/polüetüleen (PE)/polüvinülideenkloriid (PVdC)-alumiinium.

84, 112, 140 ja 168 kapslit pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31/03/2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16/01/2014

10. TEKSTILÄRIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp 84, 112, 140, 168 kõvakapsliga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ribavirin Teva 200 mg kõvakapslid
ribavirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 200 mg ribaviriini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

84 kõvakapslit
112 kõvakapslit
140 kõvakapslit
168 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ribavirin Teva 200 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

<Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

FC:
SN:
LN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Vahetu sisepakend (fooliumblister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ribavirin Teva 200 mg kõvakapslid
ribavirinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ribavirin Teva 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 Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ribavirin Teva kasutamist
3. Kuidas Ribavirin Teva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ribavirin Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ribavirin Teva ja milleks seda kasutatakse

Ribavirin Teva sisaldab toimeainet ribaviriini. See ravim peatab C-hepatiidi viiruse paljunemise. Ribavirin Teva't ei tohi kasutada ainsa ravimina.

Sõltuvalt teie C-hepatiidi viiruse genotüübist võib teie arst otsustada teid ravida, kombineerides seda ravimit teiste ravimitega. Ravile võib olla täiendavaid piiranguid lähtuvalt sellest, kas teil on või ei ole eelnevalt ravitud kroonilise C-hepatiidi nakkust. Teie arst valib sobivaima ravikuuri.

Ribavirin Teva Pharma B.V. kombineeritult teiste ravimitega kasutatakse täiskasvanud patsientide raviks, kellel on krooniline C-hepatiidi viiruse (*hepatitis C virus*, HCV) nakkus. Ribavirin Teva Pharma B.V.'d võib kasutada lastel (3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid), kes on eelnevalt ravimata ja kellel puudub tõsine maksahaigus.

Vähem kui 47 kg kaaluvatele lastele ja noorukitele on saadaval lahuse ravimvorm.

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

2. Mida on vaja teada enne Ribavirin Teva kasutamist

Ärge võtke Ribavirin Teva't

Ärge võtke Ribavirin Teva't, kui midagi järgnevast kehtib teie või teie eestkostel oleva lapse kohta.

Pidage enne Ribavirin Teva võtmist **nõu oma arsti või apteekriga, kui**

- te olete ribaviriini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- te olete **rased** või **plaanite rasestuda** (vt lõik „Rasedus ja imetamine”).
- te **toidate last rinnaga**.
- teil on olnud tõsine **südameprobleem** viimase 6 kuu jooksul.
- teil on mistahes **verehaigus**, näiteks aneemia (madal vererakkude arv), talasseemia või sirprakuline aneemia

Pea meeles: Lugege “Ärge võtke” lõiku nende ravimite pakendi infolehel, mida hakkate kombinatsioonis kasutama..

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mitmed tõsised kõrvaltoimed on seotud ka ribaviriini ja alfa-(peg)interferooni kooskasutamisega. Need on:

- Psühhiaatrilised- ja kesknärvisüsteemi häired (nt depressioon, suitsiidimõtted, suitsiidikatsed, agressiivne käitumine jne). Vajate erakorralist meditsiinilist abi, kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapumõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.
- Tõsised silmahaigused
- Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi esines patsientidel, kes said ribaviriini kombinatsioonis alfa-2b-(peg)interferooniga. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõnedel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.
- Mõndadel lastel ja noorukitel võib tekkida võimetus saavutada täielikku täiskasvanu pikkuskasvu.
- Kilpnäärmehormooni (TSH) taseme tõus lastel ja noorukitel.

Lapsed

Kui hooldate last ja teie arst otsustab kombinatsioonravi alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooniga mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil võib olla pöördumatu.

Lisaks eelnevale on Ribavirin Teva't võtvatel patsientidel esinenud järgmist:

Hemolüüs: Ribavirin Teva võib põhjustada aneemiat tekitavat punaliblede lagunemist, mis võib põhjustada südame funktsioonihäire või süvendada südamehaiguse sümptomeid.

Pantsütoopenia: Ribavirin Teva võib koos peginterferooniga kasutamisel põhjustada trombotsüütide (vereliistakute) ning puna- ja valgeliblede arvu vähenemist.

Vere, neerude ja maksa funktsiooni hindamiseks tehakse **teatud vereanalüüsid**.

- Arst teeb vereanalüüsi regulaarselt, et teada, kas see ravi toimib.
- Sõltuvalt vereanalüüside tulemustest võib arst muuta kapslite arvu, mida te võtate või võtab teie hooldatav laps, samuti võib ta määrata selle ravimi muu suurusega pakendi või muuta ravi kestust.
- Kui teil on või tekivad raskest neeru- või maksaprobleemid, siis see ravi peatatakse.

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

Pidage nõu oma arstiga, kui teie (või teie eestkostel olev laps):

- olete **sünnitamiseas** naine (vt lõik "Rasedus ja imetamine").
- olete **mees** ja teie naissoost partner on sünnitamiseas (vt lõik "Rasedus ja imetamine").
- kui teil on eelnevalt esinenud **südame** seisund või teil on südamehaigus.
- kui teil on lisaks C-hepatiidile veel probleeme **maksaga**.
- kui teil on probleeme **kilpnäärmega**.
- kui teil on **HIV** (inimese immuunpuudulikkuse viirus) või teil on esinenud muid immuunsüsteemi häireid.

Üksikasjalikumad teavet nende ohutusega seotud probleemide kohta saate alfa-(peg)interferooni pakendi infolehest.

Pea meeles: Enne kui alustate kombinatsioonravi, lugege palun Ribavirin Teva'ga kombinatsioonis kasutatavate ravimite pakendi infolehtedest lõiku "Hoiatused ja ettevaatusabinõud".

Kasutamine lastel ja noorukitel

Kui laps kaalub vähem kui 47 kg või ei suuda kapsleid neelata, on olemas ka ribaviriini suukaudne lahus.

Muud ravimid ja Ribavirin Teva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te (või teie eestkostel olev laps) võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta:

- asatiopriini, ravimit, mis surub alla immuunsüsteemi; selle ravimi kasutamine koos ribaviriiniga võib tõsta raskete verehaiguste tekkeriski.
- inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) vastaseid ravimeid [nukleosiidid pöördtranskriptaasi inhibiitori (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, **NRTI**) ja/või saate kombineeritud retroviiruste vastast ravi (*combined anti-retroviral therapy*, **cART**):
 - selle ravimi võtmine kombinatsioonis alfainterferooni ja HIV-vastase ravimiga võib suurendada riski laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ja vere kõrvalekallete (hapnikku transportivate vere punaliblede, teatud infektsioonidega võitlevate vere valgeliblede, trombotsüütideks nimetatavate vere hüübimise rakkude arvu vähenemine) tekkeks.
 - **zidovudiini** ja **stavudiini** puhul ei ole kindel, kas see ravim muudab nende ravimite toimimise viisi. Seetõttu kontrollitakse regulaarselt teie verd, et olla kindel, et HIV infektsioon ei ole halvenenud. Kui see halveneb, otsustab teie arst, kas Ribavirin Teva ravi on tarvis muuta või mitte. Lisaks võib patsientidel, kes saavad zidovudiini ja **ribaviriini** kombinatsioonis **alfainterferoonidega**, olla suurem risk aneemia (punaste vereliblede väike arv) arenemiseks. Seetõttu ei ole zidovudiini ja ribaviriini kasutamine kombinatsioonis alfainterferoonidega soovitatav.
 - laktatsidoosi (piimhappe kogunemine organismis) ja kõhnaärme põletiku riski tõttu ei ole soovitatav kasutada **ribaviriini** ja **didanosiini** ning **ribaviriini** ja **stavudiini** kasutamist tuleb vältida.
 - koinfektsiooniga patsientidel, kelle maksahaigus on kaugemale arenenud, võib cART-ravi suurendada maksafunktsiooni halvenemise riski. Selles patsientide alarühmas võib alfainterferoonravi lisamine monoterapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga riski suurendada.

Pea meeles: Enne kui alustate kombinatsioonravi selle ravimiga, lugege palun Ribavirin Teva'ga kombinatsioonis kasutatavate ravimite pakendi infolehtedest lõiku "Muud ravimid".

Rasedus ja imetamine

Te ei tohi te võtta seda ravimit, kui olete rase. See ravim võib tugevasti kahjustada teie sündimata last (embrüüd).

Kui esineb mistahes võimalus rasestumiseks, peavad nii nais- kui meespatsiendid oma seksuaalkäitumises rakendada **erilisi ettevaatusabinõusid**:

- **Sünnitamiseas naised või naised**

Teie rasedustesti peab olema negatiivne enne ravi algust, ravi jooksul igal kuul ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Kaaluge sellest oma arstiga.

- **Mehed**

Ärge olge seksuaalvahekorras raseda naisega, kui te ei **kasuta kondoomi**. See vähendab võimalust, et ribaviriin võiks sattuda naise organismi.

Kui teie naissoost partner ei ole praegu rase, kuid on sünnitamiseas, peab ta tegema rasedustesti iga kuu ravi ajal ja 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Teie või teie naispartner peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit sel ajal, kui te võtate seda ravimit ja 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Rääkige sellest oma arstiga (vt lõik „Ärge võtke Ribavirin Teva't“).

Kui olete naine ja **toidate rinnaga last**, ei tohi te seda ravimit võtta. Lõpetage rinnaga toitmine enne kui alustate selle ravimi võtmist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta autojuhtimist ega võimet töötada masinatega; küll aga võivad Ribavirin Teva'ga koos kasutatavad teised ravimid mõjutada teie võimet juhtida autot või töötada masinatega. Seetõttu

ärge juhtige autot ja hoiduge masinate käsitsemisest, kui te tunnete ravist tingituna väsimust, unisust või segasust.

Ribavirin Teva sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ribavirin Teva't võtta

Üldine informatsioon selle ravimi võtmise kohta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst 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 selle ravimi annused sõltuvalt sellest, kui suur on teie või teie eestkostel oleva lapse kehakaal.

Täiskasvanud

Ribavirin Teva soovitatav annus ja ravi kestus sõltub patsiendi kehakaalust ja Ribavirin Teva'ga koos kasutatavatest ravimitest.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Annustamine üle 3-aastastel lastel ja noorukitel sõltub kehakaalust ja koos Ribavirin Teva'ga kasutatavatest ravimitest. Soovituslik Ribavirin Teva annus koos alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga on toodud allolevas tabelis.

Ribavirin Teva annus sõltuvalt kehakaalust, kui kasutatakse kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga üle 3-aastastel lastel ja noorukitel		
Kui laps/nooruk kaalub (kg)	Ribavirin Teva tavaline ööpäevane annus	200 mg kapslite arv
47...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	

Võtke ettenähtud annus täpselt, koos veega ja söögi ajal. Ärge kõvakapsleid närige. Lastele ja noorukitele, kes ei suuda kõvakapsleid neelata, on saadaval ribaviriini suukaudne lahus.

Pea meeles: Seda ravimit kasutatakse ainult kombinatsioonis teiste ravimitega C-hepatiidi viiruse infektsiooni raviks. Täieliku informatsiooni saamiseks lugege kindlasti "Kuidas kasutada" lõiku Ribavirin Teva'ga kombinatsioonis kasutatavate ravimite pakendi infolehel.

Kui te võtate Ribavirin Teva't rohkem kui ette nähtud

Informeerige oma arsti või apteekrit nii kiiresti kui võimalik.

Kui te unustate Ribavirin Teva't võtta

Võtke/manustage ununenud annus niipea kui võimalik sama päeva jooksul. 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 Ribavirin Teva’ga kombinatsioonis kasutatavate ravimite pakendi infolehel.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim kombinatsioonis teiste ravimitega põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik soovimatud toimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemisel osutada vajalikuks arstiabi.

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui te märkate kombinatsioonravi ajal teiste ravimitega mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

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

Selle ravimi ja alfainterferoonravimi kombinatsiooni puhul on täiskasvanutel teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sagedli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- 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,
- kõha, suukuivus, farüngiit (kurguvalu),
- kõhulahtisus, peeringlus, palavik, gripisarnased sümptomid, peavalu, iiveldus, raputavad külmavärinad, viirusinfektsioon, oksendamine, nõrkus,
- isukaotus, kehakaalu langus, kõhuvalu,
- kuiv nahk, ärritus, juuste väljalangemine, kihelus, lihasvalu, lihasvalud, valu liigestes ja lihastes, lööve.

Sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- vereliistakute ja nimetatavate vere hüübimist põhjustavate rakkude arvu vähenemine, mis võib põhjustada kergesti tekkivaid verevalumeid ja spontaanseid verejookse, lümfotsüütideks nimetatavate teatud valgete vererakkude, mis aitavad võidelda infektsiooniga, arvu vähenemine, kilonäärme aktiivsuse langus (mis võib teil põhjustada väsimustunnet, masendust, suurenenud külma kätlikkust ja teisi sümptomeid), veresuhkru või kusihappe (nagu podagra korral) tasetõusu suurenemine veres, madal kaltsiumi tase veres, raske aneemia,
- seen- või bakteriaalsed infektsioonid, nutt, agitatsioon, amneesia, mälu kahjustus, närvilisus, ebanormaalne käitumine, agressiivne käitumine, viha, segasustunne, huvipuudus, vaimne häire, meeleolu muutused, ebatavalised unenäod, enesevigastuse soov, unisus, unehäired, huvipuudus seksi vastu või seksuaalne võimetus, peapööritus (pöörlemistunne),
- hägune või ebanormaalne nägemine, ärritus või valu või infektsioon silmas, silmade kuivus või pisaravool, kuulmishäired või hääle muutus, helin kõrvus, infektsioon kõrvas, kõrvavalu, ohatid (*herpes simplex*), maitsetundlikkuse muutus, maitsetundlikkuse kadu, veritsevad igemed või haavandid suus, põletav tunne keelel, haavandid keelel, igemepõletik, probleemid hammastega, migreen, hingamisteede infektsioonid, sinusiit, ninaverejooks, ebaproduktiivne kõha, kiire või raske hingamine, kinnine või vesine nina, janu, hamba kahjustus,
- südamekahin (südamelöökide ebanormaalne kõla), valu või ebamugavustunne rinnus, minestustunne, halb enesetunne, õhetus, 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, eesnäärme 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 rinnanäärmes, erektsioonihäire,
- ebanormaalne juuksestruktuur, akne, artriit, verevalumid, ekseem (põletikuline, punetav, kihelev ja kuiv nahk koos võimalike leemetavate kahjustustega), nõgeslööve, suurenenud või vähenenud puuetundlikkus, küünte kahjustused, lihasspasmid, tuimus- või kihelustunne, valu jäsemes, valu liigestes, käte värisemine, psoriaas, paistes või turses käed ja pahklud, turvunud 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 teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

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

Harva teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- 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 harva teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- enesetapp.
- insult (aju vereringehäire).

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Jätkuvatest kõrvaltoimetest on teatatud selle ravimi ja alfa-2b-interferooni võtvatel lastel ja noorukitel

Väga sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- 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, ebamugavustunne kõhus, halb enesetunne, meeleolu kõikumine, väsimustunne, uinumis- või magamisraskused, viirusinfektsioon, nõrkus,

- kõhulahtisus, pearinglus, palavik, gripilaadsed sümptomid, peavalu, isu kaotus või suurenenud söögiisu, kaalukaotus, kasvukiiruse vähenemine (pikkuses ja kaalus), valu parempoolsete riiete ümbruses, farüingiit (kurguvalu), raputavad külmavärinad, kõhuvalu, oksendamine,
- kuiv nahk, juustekadu, ärritus, kihelus, lihasvalu, valud lihastes, valu liigestes ja lihastes, lööve.

Sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- vereliistakuteks nimetatavate vere hüübimist põhjustavate rakkude arvu vähenemine (see võib põhjustada kergesti tekkivaid verevalumeid ja spontaanseid verejookse),
- triglütseriidide liig veres, kusihaape liig veres (nagu podagra korral), kilpnäärme aktiivsuse suurenemine (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 unetus, kvaliteet, uneskõndimine, 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, hingamiteede 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 südame löögid), 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 lesioonidega), puuetundlikkuse suurenemine või vähenemine, suurenenud higistamine, lihaskahjustuste kasv, lihaspinne, jäseme valu, küünekahjustus, tuimus- või surisemistunne, kahvatu nahk, nahapinnast kõrgemate täpikujuliste elementidega lööve, värisevad käed, naha punetus või -kahjustus, naha värvuse muutus, naha tundlikkus päikesevalgusele, nahahaavand, tursed liigse vedeliku kogunemise tõttu, näärmete turse (lümfiõõsmede turse), treemor, tuumor (mittespetsiifiline).

Aeg-ajalt teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- ebatavaline käitumine, emotsionaalne häire, hirm, õudusunenäod,
- silmalauade 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 pärapuirkonnas (naaskelsabad või solkmehed), villiline lööve (vöötohatis), vähenenud puuetundlikkus, lihastõmbused, naha valulikkus, kahvatus, naha irdumine, punetus, turse.

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

Selle ravimi 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, Stevensi-Johnsoni sündroom), toksiline epidermaalne nekrolüüs (naha pealmise kihi villistumine ning irdumine).

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

- ebataavalised mõtted, mitte olemasolevate asjade kuulmine või nägemine, vaimse seisundi muutumine, meeltesegadus,
- angioödeem (käte, jalgade, pahklude, näo, huulte, suu või kõri turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskust),
- Vogt-Koyanagi-Harada sündroom (autoimmuunne põletikuline häire, mis mõjutab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju kelmet),
- bronhokonstriksioon ja anafülaksia (raske terve organismi allergiline reaktsioon),
- silmaprobleemid, sealhulgas võrkkesta kahjustus, võrkkesta arteri sulgus, nägemisnärvipõletik, silma turse ja väikesed täpid nägemisväljas (valged ladestused võrkkestal),
- kõhupiirkonna suurenemine, kõrvetised, raskused või valulikkus roojamisel,
- ägedad allergilised reaktsioonid, sealhulgas urtikaaria (nõgestõbi), verevalumid, intensiivne valu jäsemes, valu sääres või reies, liikumisulatuse kadumine, jäikus, sarkodoom (häigus, millele on iseloomulik püsiv palavik, kehakaalu langus, liigeste valu ja turse, nahakanjustused ja tursunud näärmed).

See ravim kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga võib põhjustada ka:

- uriini tumenemist, hägustumist või värvumist ebataavalist värvi,
- hingamisraskusi, muutusi südamelöökides, valu rinnus, valu vasaku käsivarre alaosas, valu lõualuus,
- teadvuse kadu,
- võimetust kasutada näolihaseid, näolihaste letjumist või lihasjõu kadu, puuetundlikkuse kadu,
- nägemise kadu.

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

Kui te olete **HCV/HIV-i koinfektsiooniga täiskasvanud patsient, kes saab HIV vastast ravi**, võib selle ravimi ja alfapeginterferooni lisamine suurendada maksa funktsiooni halvenemise kombineeritud retroviirusevastase ravi (cART) riski ja suurendada riski laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ning verenahtajate kõrvalekallete (apnõkku kandvate vererakkude, teatud valgete vererakkude, mis võitlevad infektsioonide vastu ning vere hüübimist põhjustavate rakkude, ehk vereliistakute arvu vähenemine) tekkiks (NITP).

HCV/HIV koinfitseerunud patsientidel, kes saavad cART-ravi, on ribaviriini ja alfa-2b-peginterferoon (ei ole nimetatud eespool täiskasvanute kõrvaltoimete all) kombinatsiooni kasutamisel täheldatud järgnevad muud kõrvaltoimed:

- vähenenud söögiisu,
- selja valu,
- C14 lümfotsüütide arvu vähenemine,
- puudulik rasva ainevahetus,
- hepatiit,
- valu jäsemes,
- suu kandidoos (suu soor),
- mitmesugused vere laboratoorsete näitajate kõrvalekalded.

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 loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ribavirin Teva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ribavirin Teva sisaldab

Toimeaine on ribaviriin 200 mg.

Teised koostisosad on kaltsiumvesinikfosfaat, kroskarmelloosnaatrium, povidoon, magneesiumstearaat. Kapsli kest sisaldab titaandioksiidi (E171) ja želatiini. Kapsli kesta märgistus sisaldab šellakit, titaandioksiidi (E171) ja indigokarmiini.

Kuidas Ribavirin Teva välja näeb ja pakendi sisu

Ribavirin Teva on valge, läbipaistmatu, sinise tindiga märgistatud kõvakapsel.

Ribavirin Teva on saadaval erineva suurusega pakendites, mis sisaldavad 84, 112, 140 või 168 alla neelatavat kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Arst kirjutab teile välja sobivaima suurusega pakendi.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Tootja

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Ballajärvi út 13
Debrecen H-4042
Ungari

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Teva Pharma SLU
C/C, no 4
Poligono Industrial Malpica

50016 Zaragoza
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S.
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 022 400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 63775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155 917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Slovenija

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

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

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

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Ravimil on müügiluba lõppenud