

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ribavirin BioPartners 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Ribavirin BioPartners kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg ribaviriinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Pyöreä, valkoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ribavirin BioPartners on tarkoitettu kroonisen hepatiitti C -virusinfektion (HCV) hoitoon aikuisille sekä yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille ja sitä tulee käyttää vain yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa. Ribaviriinia ei tule käyttää yksinään.

Ei ole tietoja turvallisuudesta tai tehosta käytettäessä ribaviriinia muiden interferonimuotojen kanssa (ts. muiden kuin alfa-2b:n).

Aiemmin hoitamattomat potilaat

Aikuiset potilaat: Ribavirin BioPartners on tarkoitettu yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa aikuisille potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton minkä tahansa tyyppinen krooninen C-hepatiitti genotyyppi 1:tä lukuun ottamatta, johon ei liity maksan vajaatoiminnan oireita. Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvon tulee olla koholla ja hepatiitti C -viruksen sisältämän ribonukleiinihapon HCV-RNA positiivinen (ks. kohta 4.4).

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret: Ribavirin BioPartners on tarkoitettu käytettäväksi, yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa, yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton minkä tahansa tyyppinen krooninen C-hepatiitti genotyyppi 1:tä lukuun ottamatta, joka ei ole dekompensoitunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen.

Kun päätetään olla lykkäämättä hoitoa aikuisikään, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheuttaa kasvun hidastumista. Kasvun hidastumisen palautuvuus on epävarmaa. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla aiempi hoito ei tehonnut

Aikuiset potilaat: Ribavirin BioPartners on tarkoitettu yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa aikuisille potilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja jotka ovat aiemmin hyötynneet (ALAT-arvo on normalisoitunut hoidon päättyessä) alfainterferoni-hoidosta, mutta joiden tauti on myöhemmin uusiutunut (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen C-hepatiitin hoitoon.

Ribavirin BioPartnersia on käytettävä yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa.

On tarpeen tutustua myös interferoni alfa-2b:n valmisteyhteenvedoon, jossa on näiden valmisteiden määräämiseen liittyvät tiedot.

Annoksen ottaminen

Ribavirin BioPartnersin annos lasketaan potilaan painon mukaan. Ribavirin BioPartners -tabletit otetaan suun kautta päivittäin kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

Aikuiset potilaat:

Ribavirin BioPartnersin annos lasketaan potilaan painon mukaan (**taulukko 1**).

Ribavirin BioPartnersia tulee käyttää yhdessä interferoni alfa-2b:n (3 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] kolmesti viikossa) kanssa. Yhdistelmähoito valitaan yksilöllisesti. Hoito-ohjelman valinta perustuu arvioon yhdistelmähoidon odotettavissa olevasta tehosta ja turvallisuudesta yksittäisellä potilaalla (ks. kohta 5.1).

Taulukko 1 Ribavirin BioPartners -annos painon mukaan		
Potilaan paino (kg)	Päivittäinen Ribavirin BioPartners -annos	200 mg:n kalvopäällysteisten tablettien määrä
< 65	800 mg	4 ^a
65-80	1 000 mg	5 ^b
81-105	1 200 mg	6 ^c
> 105	1 400 mg	7 ^d

a: 2 aamuisin, 2 iltaisin

b: 2 aamuisin, 3 iltaisin

c: 3 aamuisin, 3 iltaisin

d: 3 aamuisin, 4 iltaisin

Ribavirin BioPartners kalvopäällysteiset tabletit yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa:

Kliinisistä tutkimuksista saatujen tulosten perusteella suositellaan, että potilaita hoidetaan vähintään kuusi kuukautta. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan, ei kyetty osoittamaan virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ja todennäköisyys että heillä olisi saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen) oli pieni.

Hoidon kesto – Aiemmin hoitamattomat potilaat

- **Muut kuin genotyyppi 1:** Potilailla, joilla HCV-RNA on negatiivinen kuuden kuukauden hoidon jälkeen, päätös hoidon jatkamisesta yhteen vuoteen tulee perustua muihin ennustaviin tekijöihin (esim. ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi).

Hoidon kesto – Uusintahoido

- **Genotyyppi 1:** Hoitoa jatketaan toiset kuusi kuukautta (ts. yhteensä yksi vuosi) potilailla, joilla oli HCV-RNA negatiivinen kuuden kuukauden hoidon jälkeen.
- **Muu kuin genotyyppi 1:** Potilailla, joilla HCV-RNA on negatiivinen kuuden kuukauden hoidon jälkeen, päätös hoidon jatkamisesta yhteen vuoteen tulee perustua muihin ennustaviin tekijöihin (esim. ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi).

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret:

Huomautus: Alle 47 kg painaville potilaille sekä potilaille, jotka eivät ei kykene nielemään tabletteja, on olemassa ribaviriinin oraaliliuos, jota tulee käyttää tarpeen mukaan.

Ribavirin BioPartnersin annos lapsille ja nuorille lasketaan painon mukaan ja interferoni alfa-2b:n annos ihon pinta-alan mukaan.

Annos yhdistelmähoidossa interferoni alfa-2b:n kanssa:

Tällä potilasryhmällä kliinisissä tutkimuksissa käytetyt ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n annokset olivat 15 mg/kg/vrk ja 3 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU)/m² kolmesti viikossa (**taulukko 2**).

Taulukko 2 Ribavirin BioPartnersin annos lapsille ja nuorille painon mukaan käytettäessä yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa		
Potilaan paino (kg)	Päivittäinen Ribavirin BioPartnersin annos	200 mg:n tablettien lukumäärä
47-49	600 mg	3 tablettia ^a
50-65	800 mg	4 tablettia ^b
> 65	Katso annos aikuisille (Taulukko 1)	

^a1 aamuisin, 2 iltaisin

^b2 aamuisin, 2 iltaisin

Hoidon kesto lapsilla ja nuorilla

- Genotyyppi 2 tai 3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Annoksen muuttaminen kaikilla potilailla

Jos potilaille ilmaantuu vakavia haittavaikutuksia tai laboratorioarvojen muutoksia käytettäessä ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa, valmistaiden annoksia tulee muuttaa tarpeen mukaan kunnes haittavaikutukset lievittyvät. Kliinisissä tutkimuksissa on laadittu ohjeet annoksen muuttamiselle (ks. Annoksen muuttaminen, **taulukko 3**). Koska hoitoohjelman noudattaminen saattaa olla tärkeää hoidon lopputuloksen kannalta, annos tulee pitää mahdollisimman lähellä suositeltua normaaliannosta. Ribaviriiniannoksen pienentämisen mahdollista negatiivista vaikutusta hoidon tehoon ei voida sulkea pois.

Taulukko 3 Annoksen muuttaminen laboratorioarvojen perusteella			
<u>Laboratorioarvot</u>	Pienennä vain Ribavirin BioPartners -annos (ks. kommentti 1), jos:	Pienennä vain interferoni alfa-2b:n annos (ks. kommentti 2), jos:	Keskeytä yhdistelmähoito, kun alla oleva testiarvo on todettu:**
Hemoglobiini	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Aikuiset: Hemoglobiini: potilaat, joiden anamneesissa vakaa sydänsairaus. Lapset ja nuoret: ei oleellinen (ks. kohta 4.4)	Hemoglobiiniarvon lasku ≥ 2 g/dl neljän viikon aikana missä tahansa hoidon vaiheessa (pysyvä annoksen pienennys)		< 12 g/dl neljä viikkoa annoksen pienentämisen jälkeen
Leukosyytit	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrofiilit	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Trombosyytit	-	< $50 \times 10^9/l$ (aikuiset) < $70 \times 10^9/l$ (lapset ja nuoret)	< $25 \times 10^9/l$ (aikuiset) < $50 \times 10^9/l$ (lapset ja nuoret)
Bilirubiini – suora	-	-	2,5 x viitealueen yläraja*

Bilirubiini – epäsuora	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (aikuiset) > 5 mg/dl (yli 4 viikon ajan) (lapset ja nuoret, joita on hoidettu interferoni alfa-2b:llä)
Seerumin kreatiniini	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatiniini-puhdistuma	-	-	Keskeytä Ribavirin BioPartners -hoito, jos CrCl < 50 ml/min.
Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasi (AST)	-	-	2 x lähtöarvo ja > 10 x viitealueen yläraja* tai 2 x lähtöarvo ja > 10 x viitealueen yläraja*

* Viitealueen yläraja.

** Katso interferoni alfa-2b:n valmisteyhteenveto, jossa on näiden annosten muuttamiseen ja annostelun keskeyttämiseen liittyvät tiedot.

Kommentti 1: Aikuisilla potilailla Ribavirin BioPartnersin annosta pienennetään ensimmäisellä kerralla 200 mg/vrk (lukuun ottamatta 1 400 mg:n annoksen saavia potilaita, joilla annosta pienennetään 400 mg/vrk). Tarvittaessa Ribavirin BioPartnersin annosta pienennetään toisen kerran vielä 200 mg/vrk. Potilaat, joilla Ribavirin BioPartnersin annos on pienennetty 600 mg:aan vuorokaudessa, ottavat yhden 200 mg:n tabletin aamulla ja kaksi 200 mg:n tablettia illalla. Lapsilla ja nuorilla, joita hoidetaan Ribavirin BioPartnersilla ja interferoni alfa-2b:llä, ribaviriinin annos pienennetään tasolle 7,5 mg/kg/vrk.

Kommentti 2: Aikuisilla, lapsilla ja nuorilla, joita hoidetaan Ribavirin BioPartnersilla ja interferoni alfa-2b:llä, pienennetään interferoni alfa-2b:n annos puoleen.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Ribaviriinin farmakokinetiikka on muuttunut potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, jolloin ribaviriinin kreatiniinipuhdistuma alenee (ks. kohta 5.2). Siksi on suositeltavaa, että kaikilla potilailla määritetään munuaisfunktio ennen ribaviriinihoidon aloittamista. Potilaille, joilla munuaishäiriö on alle 50 ml/minuutti, ei tule antaa ribaviriinihoitoa (ks. kohta 4.3). Heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti anemian kehittymisen varalta. Ribavirin BioPartners- ja interferoni alfa-2b -hoito on keskeytettävä, jos seerumin kreatiniinipitoisuus nousee yli 2,0 mg/dl (**taulukko 3**).

Maksan vajaatoiminta: Ribaviriinin ja maksan toiminnan välillä ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.2). Siten ei ole tarpeen mukauttaa ribaviriiniannosta potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa. Ribaviriinin käyttö on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta tai vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat): Ribaviriinin farmakokinetiikka ei ole merkittävästi iästä riippuvainen. Kuten nuoremmillakin potilailla, munuaistoiminta tulee määrittää ennen ribaviriinihoidon aloittamista (ks. kohta 5.2).

Alle 18-vuotiaat potilaat: Ribaviriinia voidaan käyttää yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille. Lääkemuoto valitaan yksilöllisesti potilaan mukaan (ks. kohta 4.1). Ribaviriinin turvallisuutta ja tehoa yhdessä muiden interferonimuotojen (ts. muiden kuin alfa-2b) kanssa tässä ikäryhmässä ei ole arvioitu.

Potilaat, joilla on samanaikainen HIV ja HCV-infektio: Potilailla, jotka saavat hoitoa nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjillä (NRTI) yhdistettynä ribaviiriin ja interferoni alfa-2b:n kanssa, voi mitokondriotoksisuuden, maitohappoasidoosin ja maksan dekompensoitumisen mahdollisuus olla lisääntynyt (ks. kohta 4.4). Tutustu myös retroviruslääkkeiden asiaankuuluvaan tuotetietoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Raskaana olevat naiset (ks. kohta 4.4, 4.6 ja 5.3). Ribavirin BioPartners -hoitoa ei tule aloittaa, ennen kuin raskauden mahdollisuus on suljettu pois testeillä juuri ennen hoidon aloittamista.
- Imetys
- Vakava sydänsairaus anamneesissa, mukaan lukien epävakaa tai kontrolloimaton sydänsairaus, viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joilla on vaikeita, potilasta heikentäviä tiloja.
- Potilaat, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, alle 50 ml/minuutissa oleva kreatiniinipuhdistuma ja/tai jotka saavat hemodialyysia.
- Vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokitus B tai C) tai vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Hemoglobiinopatiat (esim. talassemia, sirppisoluanemia).
- Peginterferoni alfa-2b -hoitoa ei tule aloittaa samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastaville potilaille, joilla on kirroosi ja Child-Pugh -arvo ≥ 6 .

Lapset ja nuoret:

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa 2b:n samanaikaisen käytön johdosta:

- Autoimmuunihepatiitti tai aikaisempi autoimmuunisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset:

Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla ribaviiriin ja peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla ribaviirihoitoa yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisillakin potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa, kuten murhanhimoisia ajatuksia), kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa, sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfa-interferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat, tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää ribaviiri- ja peginterferoni alfa-2b- tai interferoni alfa-2b-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Potilaat, joilla on aiempi tai nykyinen vaikea psyykinen sairaus: Jos hoito ribaviiriin yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa katsotaan välttämättömäksi aikuiselle potilaalle, jolla on tai on ollut vakava psyykinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito. Ribaviiriin ja interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille potilaille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykinen tila (ks. kohta 4.3).

Päihteiden käyttö/väärinkäyttö:

Samanaikainen päihteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla. Jos alfainterferoni katsotaan välttämättömäksi näiden potilaiden hoidossa, psyykkisten sairauksien esiintyminen ja mahdollinen huumausaineiden käyttö on selvitettävä tarkoin ja ne on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen hoidon aloittamista. Tarvittaessa potilaan tilan arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa on harkittava moniammatillista yhteistyötä mielenterveystyöntekijän tai päihdelääketieteeseen perehtyneen spesialistin kanssa. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja myös hoidon päättymisen jälkeen. Jos havaitaan viitteitä psyykkisten häiriöiden tai päihteidenkäytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Interferonin (tavallinen ja pegyloitu) ja ribaviriinin jopa 48 viikkoa kestäneen yhdistelmähoiton aikana painon aleneminen ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3-17 -vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Käytettävissä olevat pitempiaikaiset tiedot lapsista, jotka saivat tavallisen interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, viittaavat myös huomattavaan kasvun hidastumiseen (> 15 persentiiliin pieneneminen pituuden persentiilissä verrattuna lähtötasoon) 21 %:lla lapsista, vaikka hoidon lopettamisesta oli kulunut yli 5 vuotta.

Tapauskohtainen hyöty/riskisuhteen arvioiminen lapsilla:

Hoidon oletettua hyötyä pitää punnita huolellisesti suhteessa lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittoihin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

- On tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheuttaa kasvun hidastumista. Kasvun hidastumisen palautuvuus on epävarmaa.
- Riskiä pitää punnita suhteessa lapsen sairauden luonteeseen, kuten sairauden etenemisen merkkeihin (varsinkin fibroosi), samanaikaiseen sairastuvuuteen, joka voi vaikuttaa negatiivisesti sairauden etenemiseen (kuten samanaikainen HIV-infektio) sekä myös vastetta ennustaviin tekijöihin (HCV:n genotyyppi ja virusmäärä).

Jos mahdollista, lasta tulee hoitaa vasta puberteetin kasvupyrähdysten jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Pitkäaikaisvaikutuksista seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei ribaviriinimonoterapia ole tehokasta, eikä ribaviriinia tule käyttää yksinään. Tämän yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa on tutkittu ainoastaan ribaviriinilla ja peginterferoni alfa-2b- tai interferoni alfa-2b-injektionesteellä.

Valikoiduissa kroonisesta C-hepatiitista selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyyppin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmennusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuositukset maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Hemolyysi: Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin ribaviriinia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa, havaittiin enintään 14 prosentilla aikuisista potilaista ja 7 prosentilla lapsista ja nuorista potilaista hemoglobiiniarvojen laskevan alle 10 g:aan/dl. Vaikka ribaviriinilla ei ole suoria kardiovaskulaarisia vaikutuksia, ribaviriinihoitoon liittyvä anemia saattaa heikentää sydämen toimintaa ja/tai voimistaa sepelvaltimotaudin oireita. Ribaviriinia on tämän vuoksi annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin todettu sydänsairaus (ks. kohta 4.3). Sydämen tila on arvioitava ennen hoidon aloittamista, ja sitä on seurattava kliinisesti hoidon aikana. Mikäli sydämen tila heikkenee, hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.2).

Kardiovaskulaariset vaikutukset: Aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilaita, joilla on aiempi sydänvika, tulisi ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Akuutti yliherkkyys: Jos potilaalle kehittyy akuutti yliherkkyysreaktio (esim. urtikaria, angioedeema, keuhkoputkien supistuma, anafylaksi), ribaviriinin anto on keskeytettävä välittömästi ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava. Hoitoa ei ole tarpeen keskeyttää ohimenevän ihottuman vuoksi.

Silmiin liittyvät muutokset: Ribaviriinia käytetään yhdistelmähoitona alfainterferonien kanssa. Retinopatiaa mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, verkkokalvon eksudaatteja, näköhermon nystyn turvotusta, optista neuropatiaa ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia, jotka saattavat johtaa näön menetykseen, on harvinaisina raportoitu yhdistelmähoidossa alfainterferonien kanssa. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas valittaa näkökyvyn heikkenemisestä tai menetyksestä, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden yhdistelmähoitoa alfainterferonien kanssa saavien potilaiden silmät, joilla on aiemmin ollut oftalmologisia sairauksia (esim. diabeettinen tai hypertensiivinen retinopatia). Yhdistelmähoito alfainterferonien kanssa on lopetettava potilailla, joille ilmaantuu uusi tai paheneva oftalmologinen sairaus.

Maksan toiminta: Potilaita, joille kehittyy hoidon aikana merkittävää maksan toiminnan poikkeavuutta, on seurattava tarkoin. Hoito on keskeytettävä potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisaikojen pidentymistä.

Mahdollisuus immunosuppression pahenemiseen: Pansytopeniaa ja luuydinlamaa on raportoitu kirjallisuudessa kun peginterferonia ja ribaviriinia on annettu yhdessä atsatiopriinin kanssa. Raportoidut tapaukset ilmenivät 3–7 viikkoa yhdistelmän ottamisen jälkeen. Tämä luuydintoksisuus oli palautuvaa ja hävisi 4–6 viikon kuluttua lääkähoidon keskeyttämisen jälkeen (HCV:n antiviraalinen hoito yhdessä atsatiopriinin kanssa) eikä uusiutunut kummallakaan lääkkeellä kun niitä annettiin myöhemmin monoterapiana (ks. kohta 4.5).

Kilpirauhasen seuranta lapsilla ja nuorilla potilailla:

Noin 12–21 prosentilla ribaviriinia ja interferoni alfa-2b:tä (pegyloitua ja pegyloimatonta) saaneista lapsista tyreoidiaa stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuus kohosi. Toisella noin 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen interferoni alfa-2b -hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Interferoni alfa-2b -hoito (pegyloitu ja pegyloimatonta) voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Ribaviriini- ja interferoni alfa-2b -hoidon sekä ribaviriini- ja peginterferoni alfa-2b -hoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio:

Mitokondriotoksisuus ja maitohappoasidoosi:

Varovaisuutta tulee noudattaa HIV-positiivisilla HCV-tartunnan saaneilla potilailla, joita hoidetaan nukleosidikäänteiskopioijaentsyymin estäjällä (NRTI) (erityisesti ddI ja d4T) yhdistettynä interferoni alfa-2b/ribaviriini -hoitoon. HIV-positiivisilla henkilöillä, jotka saavat NRTI-hoitoa samanaikaisesti ribaviriinin kanssa, lääkärin tulee huolellisesti tarkkailla mitokondriotoksisuuden ja maitohappoasidoosin merkkejä. Erityisesti:

- Ribavirin BioPartnersin ja didanosinin samanaikaista käyttöä ei suositella johtuen mitokondriotoksisuuden riskistä (ks. kohta 4.5).
- Ribavirin BioPartnersin ja stavudiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, jotta vähennetään päällekkäisen mitokondriotoksisuuden riskiä.

Maksan dekompensoitio samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla on edennyt kirroosi:

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat antiretroviraalista hoitoa (HAART), saattaa hepatiitin dekompensoitio ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen

hoitoon saattaa suurentaa riskiä. Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla muita lähtötilanteessa huomioitavia tekijöitä, jotka saattavat olla yhteydessä lisääntyneeseen maksan dekompensointiin, ovat didanosinihoito sekä kohonnut seerumin bilirubiinipitoisuusarvo. Samanaikaista infektiota sairastavia potilaita, jotka saavat sekä antiretroviraalista hoitoa että hepatiittihoitoa, tulee tarkkailla huolellisesti määrittäen heidän Child-Pugh-arvonsa hoidon aikana. Jos potilaan tila etenee maksan dekompensointiin, tulee hepatiittihoito lopettaa välittömästi ja antiretroviraalinen hoito arvioida uudelleen.

Hematologiset poikkeamat samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla: Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saavat peginterferoni alfa-2b/ribaviiriini- ja HAART-hoitoa, saattaa hematologisten poikkeamien (kuten neutropenian, trombosytopenian ja anemian) riski lisääntyä verrattuna potilaisiin, joilla on pelkästään HCV-infektio. Vaikka suurin osa hematologisista poikkeamista saadaan hallintaan annosta pienentämällä, hematologisten parametrien tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2 sekä alla kappale ”Laboratoriokokeet” ja kohta 4.8).

Potilailla, jotka saavat ribaviiriiniä ja tsidovudiinia, anemian riski on lisääntynyt. Ribaviiriinin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla alhaiset CD4-määrät:

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavista potilaista, joilla CD4-määrä on alle 200 solua/ μ l, on vain rajoitetusti tehoon ja turvallisuuteen liittyvää tietoa (N = 25). Varovaisuutta tulee siten noudattaa, kun hoidetaan potilaita, joilla on alhaiset CD4-määrät.

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien antiretroviraalilääkkeiden valmisteyhteenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista Ribavirin BioPartnersin ja peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu ribaviiriinin ja peginterferoni alfa-2b:tä tai interferoni alfa-2b:tä yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä ribaviiriiniä ja peginterferoni alfa-2b:tä tai interferoni alfa-2b:tä yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet: Tavanomaiset verikokeet ja veren kemialliset testit (täydellinen verenkuvakuva [TVK] ja erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, seerumin kreatiniini, maksan toimintakokeet, virtsahappo) tulee tehdä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Hyväksyttävät lähtöarvot, joita voidaan käyttää ohjearvoina ennen ribaviiriinihoidon aloittamista, ovat:

- Hemoglobiini: Aikuiset: ≥ 12 g/dl (naiset), ≥ 13 g/dl (miehet)
Lapset ja nuoret: ≥ 11 g/dl (tytöt), ≥ 12 g/dl (pojat)
- Trombosyytit $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofiiliarvo $\geq 1\,500/\text{mm}^3$

Laboratoriomääritykset on tehtävä hoitoviikoilla 2 ja 4, ja tämän jälkeen ajoittain silloin, kun se on kliinisesti tarpeen. HCV-RNA pitää mitata ajoittain hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Hedelmällisessä iässä olevat naiset: Naispotilaille on tehtävä rutiinimainen raskaustesti kuukausittain hoidon kestäessä ja neljän kuukauden ajan sen päättymisen jälkeen. Miespotilaiden naispartnereille tulee tehdä rutiinimainen raskaustesti kuukausittain hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Virtsahappo saattaa lisääntyä ribaviiriinihoidon aikana hemolyysistä johtuen. Siksi kihdin mahdollista kehittymistä tulee seurata huolellisesti siihen taipuvaisilla potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimuksissa, joissa käytettiin sekä ihmisen että rotan maksan mikrosomipreparaatteja, ei havaittu merkkejä ribaviriinin sytokromi P450 entsyymivälitteisestä metaboliasta. Ribaviriini ei inhiboi sytokromi P450 entsyymejä. Toksisuustutkimuksissa ei ollut merkkejä, että ribaviriini indusoisi maksaentsyymejä. Siten P450 entsyymi-välitteisten interaktioiden mahdollisuus on vähäinen.

Koska ribaviriini estää inosiinihapon dehydrogenaasia, se voi häiritä atsatiopriinin metaboliaa johtaen mahdollisesti 6-metyyliinosiiniinonofosfaatin (6-MTIMP) kertymiseen. Ilmiö on liitetty luuydintoksisuuteen atsatiopriinilla hoidetuilla potilailla. Pegyloitujen alfainterferonien ja ribaviriinin käyttöä yhdessä atsatiopriinin kanssa tulisi välttää. Yksilöllisissä tapauksissa, joissa ribaviriinin ja atsatiopriinin yhteiskäytöstä saatava hyöty arvioidaan mahdollista riskiä suuremmaksi, atsatiopriinin annon yhteydessä suositellaan veriarvojen huolellista seurantaa luuydintoksisuusoireiden varalta. Jos luuydintoksisuuden oireita ilmenee, hoito näillä lääkkeillä on keskeytettävä (ks. kohta 4.4).

Ribaviriinin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu peginterferoni alfa-2b:tä, interferoni alfa-2b:tä ja antasidēja lukuun ottamatta.

Interferoni alfa-2b: Ribaviriinin ja peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia toistuvan annon farmakokineettisessä tutkimuksessa.

Antasidit: 600 mg ribaviriinin biologinen hyötyosuus pieneni, kun se otettiin samanaikaisesti magnesiumia, 10 alumiinia tai simetikonia sisältävän antasidin kanssa; AUC_{0-12} pieneni 14 %. On mahdollista, että hyötyosuuden pieneneminen tässä tutkimuksessa johtui ribaviriinin kulkeutumisen viivästyemisestä tai pH:n muutoksesta. Tämän yhteisvaikutuksen ei katsota olevan kliinisesti merkittävä.

Nukleosidianalogit: Nukleosidianalogien käyttö, yksin tai yhdessä muiden nukleosidien kanssa, on aiheuttanut maitohappoasidoosia. Farmakologisesti ribaviriini lisää puriininukleosidien fosforyloituja metaboliitteja *in vitro*. Tämä aktiviteetti saattaa lisätä puriininukleosidianalogien (esim. didanosini tai abakaviiri) aiheuttaman maitohappoasidoosin vaaraa. Ribavirin BioPartnersin ja didanosinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Mitokondriotoksisuutta, erityisesti maitohappoasidoosia ja haimatulehdusta (myös kuolemaan johtanutta) on raportoitu (ks. kohta 4.4). Ribaviriinista johtuvaa anemian pahenemista on raportoitu, kun tsidovudiinia on käytetty osana HIV-lääkitystä, vaikkakin sen tarkka mekanismi vaatii vielä selvittämistä. Ribaviriinin samanaikainen käyttö tsidovudiinin kanssa ei ole suositeltavaa lisääntyneen anemian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Tsidovudiinin korvaamista antiretrovirushoidossa tulee harkita, mikäli anemiaa on jo havaittu. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla on aiemmin havaittu tsidovudiinin aiheuttamaa anemiaa.

Ribaviriinin pitkän puoliintumisajan vuoksi yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä jopa kaksi kuukautta (viisi ribaviriinin puoliintumisaikaa) ribaviriinihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Ei ole merkkejä siitä, että ribaviriinilla olisi yhteisvaikutus ei-nukleosidi käänteiskopioijan estäjien tai proteaasi-inhibiittorien kanssa.

Kirjallisuudessa on raportoitu ristiriitaisia löydöksiä abakaviirin ja ribaviriinin samanaikaisesta käytöstä. Osa tuloksista viittaa siihen, että HIV/HCV-kaksoisinfektiota sairastavilla abakaviiria sisältävää antiretroviraalista hoitoa (ART-hoitoa) saavilla potilailla saattaa olla alhaisempi hoitovaste pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolle. Varovaisuutta on noudatettava valmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Ribavirin BioPartners on kontraindisoitu raskauden aikana.

Prekliiniset tiedot:

- Hedelmällisyys: Eläinkokeissa ribaviriinilla oli vaikutuksia spermatogeneesiin, jotka olivat korjautuvia (ks. kohta 5.3).
- Teratogeenisuus: Ribaviriinilla on osoitettu olevan merkittäviä epämuodostumia ja/tai sikiökuolleisuutta aiheuttavia ominaisuuksia kaikissa eläinlajeissa, joissa ribaviriinia on tutkittu asianmukaisesti. Näissä tutkimuksissa käytetyt annokset, joiden yhteydessä kyseisiä haittavaikutuksia on esiintynyt, ovat olleet jopa vain yksi kahdeskymmenes osa ihmisen suositusannoksista (ks. kohta 5.3).
- Genotoksisuus: Ribaviriini aiheuttaa genotoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Naispotilaat: Ribaviriinia ei tule antaa raskaana oleville naisille (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Naispotilaiden tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä (ks. kohta 5.3). Ribaviriinihoitoa ei tule aloittaa, ennen kuin raskauden mahdollisuus on suljettu pois testeillä ennen hoidon aloittamista. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Tänä aikana raskaudesta on toistettava rutiinimaisesti kuukausittain. Mikäli raskaus alkaa ribaviriinihoidon aikana tai neljän kuukauden kuluessa sen päättymisestä, potilaalle on kerrottava, että ribaviriinilla on merkittävä sikiön epämuodostumia aiheuttava vaikutus.

Miespotilaat ja heidän naispartnerinsa: Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava, jotta vältettäisiin ribaviriinia saavien miespotilaiden partnerien raskaus (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Ribaviriini kertyy soluihin ja poistuu elimistöstä erittäin hitaasti. Ei tiedetä, siirtyykö siittiösolujen sisältämän ribaviriinin mahdollinen teratogeeninen tai genotoksinen vaikutus ihmisen alkioon/sikiöön. Vaikka tiedot noin 300:sta retrospektiivisesti seuratussa raskaudesta, jossa isä on altistunut ribaviriinille, eivät osoita lisääntynyttä epämuodostumien vaaraa verrattuna normaaliväestöön eivätkä myöskään minkään tietyn epämuodostumatyyppin riskin lisääntymistä, joko miespotilaita tai heidän hedelmällisessä iässä olevia naispartnereitaan on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää ribaviriinihoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaita, joiden partneri on raskaana, tulee neuvoa käyttämään kondomia, jotta minimoitaisiin ribaviriinin kulkeutuminen partneriin.

Imetys: Ei tiedetä, erittykö ribaviriini äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys tulee lopettaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ribaviriinilla ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on merkityksetön. Käytettäessä samanaikaisesti peginterferoni alfa-2b:tä tai interferoni alfa-2b:tä saattaa tällainen vaikutus kuitenkin esiintyä. Siten potilaita, joilla ilmenee väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta hoidon aikana, tulee varoittaa autolla ajosta ja koneiden käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Aikuiset potilaat:

Ribaviriinin turvallisuuden arviointi perustuu neljästä kliinisestä tutkimuksesta saatuihin tuloksiin. Tutkimukset tehtiin potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet interferoni-hoitoa (interferoni-naaiivit potilaat). Tutkimuksista kaksi tehtiin ribaviriinilla yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa ja kaksi ribaviriinilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

Potilailla, joita hoidetaan interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla aiempaan interferoni-hoitoon liittyvän relapsin jälkeen tai joita hoidetaan lyhyemmän aikaa, turvallisuusprofiili on todennäköisesti alla esitettyä parempi.

Taulukossa 4 luetellut haittavaikutukset perustuvat kokemuksiin kliinisistä tutkimuksista aikuisilla aiemmin hoitamattomilla potilailla, joita hoidettiin vuoden ajan, sekä markkinoillaolon aikaisiin kokemuksiin. Tietty määrä haittavaikutuksia, joita yleensä pidetään interferonihoidon aiheuttamina, mutta joita on raportoitu C-hepatiittihoidon yhteydessä (yhdessä ribaviriinin kanssa) on myös lueteltu **taulukossa 4**. Katso myös peginterferoni alfa-2b:n ja interferoni alfa-2b:n valmisteyhteenvedoista haittavaikutukset, jotka voivat johtua hoidosta pelkällä interferonilla. Elinjärjestelmissä

haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavia yleisyyssuokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4 Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana Ribavirinilla yhdessä pegyloidun interferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus
Yleinen:	Bakteeri-infektio (mukaan lukien sepsis), sieni-infektio, influenssa, ylähengitystieinfektio, bronkiitti, herpes simplex, sinuiitti, välikorvatulehdus, rinitti, virtsatietulehdus
Melko harvinainen:	Pistokohdan infektio, alahengitystieinfektio
Harvinainen:	Keuhkokuume*
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, neutropenia
Yleinen:	Hemolyyttinen anemia, leukopenia, trombositopenia, lymfadenopatia, lymfopenia
Hyvin harvinainen:	Aplastinen anemia*
Tuntematon:	Puhdas punasoluplasia, idiopaattinen trombositopeninen purppura, tromboottinen trombositopeninen purppura
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	Yliherkkyys lääkkeelle
Harvinainen:	Sarkoidoosi*, nivelreuma (uusi tai paheneva)
Tuntematon:	Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, akuutti yliherkkyysreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi
Umpieritys	
Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hyperglykemia, hyperurikemia, hypokalsemia, dehydraatio, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinainen:	Diabetes mellitus, hypertriglyseridemia*
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen:	Masennus, ahdistuneisuus, mielialan horjuvuus, unettomuus
Yleinen:	Itsetuhoajatukset, psykoosi, aggressiivinen käytös, sekavuus, agitaatio, kiukkuisuus, mielialan vaihtelu, epänormaali käytös, hermostuneisuus, uni-häiriöt, libidon aleneminen, apatia, epänormaalit unet, itku
Melko harvinainen:	Itsemurhayritykset, paniikkikohtaus, hallusinaatio

Harvinainen:	Kaksisuuntainen mielialahäiriö*
Hyvin harvinainen:	Itsemurha*
Tuntematon:	Murhanhimoiset ajatukset*, mania*, mielentilan muutos
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus, suun kuivuminen, keskittymiskyvyn heikentyminen
Yleinen:	Muistinmenetykset, muistin heikkeneminen, pyörtyminen, migreeni, ataksia, parestesia, dysfonia, makuaistin menetys, hypoestesia, hyperestesia, hypertonia, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriintyminen, vapina, makuhäiriö
Melko harvinainen:	Neuropatia, perifeerinen neuropatia
Harvinainen:	Kouristuskohtaus*
Hyvin harvinainen:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto*, serebrovaskulaarinen iskemia*, enkefalopatia*, polyneuropatia*
Tuntematon:	Kasvohalvaus, mononeuropatiat
Silmät	
Yleinen:	Näkökyvyn häiriöt, näön sumentuminen, sidekalvotulehdus, silmän ärsytys, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö, kuivasilmäisyys
Harvinainen:	Verkkokalvon verenvuodot*, retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema)*, verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma*, optinen neuritti*, papilloedeema*, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset*, verkkokalvon eksudaatit
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, kuulon heikkeneminen/menetykset, tinnitus, korvakipu
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Melko harvinainen:	Sydäninfarkti
Harvinainen:	Kardiomyopatia, rytmihäiriö*
Hyvin harvinainen:	Sydäniskemia*
Tuntematon:	Perikardiaalinen effuusio*, perikardiitti*
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypotensio, hypertensio, punoitus
Harvinainen:	Vaskuliitti
Hyvin harvinainen:	Perifeerinen iskemia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus, yskä
Yleinen:	Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, hengitysteiden tukkoisuus, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus, rinorrea, lisääntynyt erityys ylähengitysteissä, nielun tai kurkunpään kipu, kuiva yskä
Hyvin harvinainen:	Keuhkoinfiltraatit*, pneumoniitti*, interstitiaali pneumoniitti*
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu

Yleinen:	Haavainen suutulehdus, suutulehdus, suun haavaumat, koliitti, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, gastroesofageaalinen refluksi*, kielitulehdus, huulitulehdus, vatsan turvotus, verenvuoto ikenistä, ientulehdus, löysät ulosteet, hammashäiriö, ummetus, ilmavaivat
Melko harvinainen:	Haimatulehdus, kipu suussa
Harvinainen:	Iskeeminen koliitti
Hyvin harvinainen:	Haavainen koliitti*
Tuntematon:	Hampaan vieruskudoksen häiriö, hampaan häiriö
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hepatomegalia, ikterus, hyperbilirubinemia*
Hyvin harvinainen:	Hepatotoksisuus (myös hengenvaarallinen)*
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma
Yleinen:	Psoriaasi, psoriaasin paheneminen, ekseema, valoherkkyyssreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, yöhikoilu, liikkahikoilu, ihotulehdus, akne, furunkkeli, eryteema, urtikaria, ihon häiriö, mustelmat, lisääntynyt hikoilu, epänormaali karvan rakenne, kynnen häiriö*
Harvinainen:	Ihosarkoidoosi
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, erythema multiforme*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus, selkäkipu, lihaskouristus, kipu raajoissa
Melko harvinainen:	Luukipu, lihasheikkous
Harvinainen:	Rabdomyolyysi*, myosiitti*
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen:	Lisääntynyt virtsaamistarve, polyuria, epänormaali virtsa
Harvinainen:	Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta*
Hyvin harvinainen:	Nefroottinen oireyhtymä*
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	<u>Naiset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, dysmenorrea, kipu rinnoissa, munasarjaan liittyvä häiriö, emättimen liittyvä häiriö. <u>Miehet:</u> impotenssi, eturauhastulehdus, erektiohäiriö, Seksuaalinen toimintahäiriö (määrittelemätön)*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume, influenssan kaltainen sairaus, astenia, ärtyisyys
Yleinen:	Rintakipu, epä mukava tunne rinnassa, perifeerinen turvotus, huonovointisuus, kipu pistokohdassa, epänormaali tunne, jano
Melko harvinainen:	Kasvojen turvotus
Harvinainen:	Pistokohdan nekroosi
Tutkimukset	

Hyvin yleinen:	Painon aleneminen
Yleinen:	Sydämen sivuääni

* Koska ribaviriinia määrätään aina yhdessä alfainterferoni-valmisteen kanssa, ja yllä luetellut haittavaikutukset sekä kokemukset markkinoillaolajalta eivät mahdollista esiintymistiheyksien tarkkaa määrittämistä, yllä esitetyt esiintymistiheydet ovat kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa (pegyloitu tai pegyloimaton).

Hemoglobiiniarvon yli 4 g/dl:n aleneminen havaittiin 30 prosentilla potilaista, jotka saivat ribaviriinia ja peginterferoni alfa-2b:tä, ja 37 prosentilla potilaista, jotka saivat ribaviriinia ja interferoni alfa-2b:tä. Hemoglobiiniarvot putosivat alle 10 g/dl:n tasolle jopa 14 %:lla aikuisista potilaista ja 7 prosentilla lapsista ja nuorista, jotka saivat ribaviriinia yhdessä joko peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa.

Useimmat anemia-, neutropenia- ja trombositopeniatapaukset olivat lieviä (WHO:n luokat 1 tai 2). Potilailla, jotka saivat ribaviriinia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa, havaittiin joitakin vakavampia neutropeniatapauksia (WHO:n luokka 3: 39/186 [21 %] ja WHO:n luokka 4: 13/186 [7 %]); myös WHO:n luokkaa 3 olevaa leukopeniaa raportoitiin 7 prosentilla tässä tutkimusryhmässä.

Kliinisissä tutkimuksissa on joillain potilailla havaittu ribaviriinin ja peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n yhteiskäytössä virtsahapon ja epäsuoran bilirubiinin arvojen kohonneen hemolyyysin yhteydessä. Arvot kuitenkin palautuivat normaalille tasolle neljän viikon kuluessa hoidon lopettamisesta. Erittäin harvalla näistä potilaista, joilla virtsahappotasot olivat kohonneet ja jotka saivat yhdistelmähoitoa, kehittyi kliininen kihti eikä se vaatinut hoitoannoksen muuttamista tai kliinisen tutkimuksen keskeyttämistä.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio:

Potilailla, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja jotka saavat ribaviriinia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa, muita tutkimuksissa esiintymistiheydellä > 5 % raportoituja haittavaikutuksia (joita ei raportoitu monoinfektiopotilailla) olivat: suun kandidiaasi (14 %), lipodystrofian ilmaantuminen (13 %), CD4-lymfosyyttien määrän väheneminen (8 %), ruokahalun väheneminen (8 %), gamma-glutamylitransferaasin lisääntyminen (9 %), selkäkipu (5 %), amylaasin lisääntyminen veressä (6 %), maitohapon lisääntyminen veressä (5 %), sytolyyttinen maksatulehdus (6 %), lipaasin lisääntyminen (6 %) ja kipu raajoissa (6 %).

Mitokondriotoksisuus:

Mitokondriotoksisuutta ja maitohappoasidoosia on raportoitu HIV-positiivisilla potilailla, jotka saavat NRTI-lääkitystä yhdistettynä ribaviriiniin samanaikaisen HCV-infektion hoitoon (ks. kohta 4.4).

Laboratorioarvot samanaikaisessa HCV/HIV-infektiossa:

Vaikka hematologista toksisuutta (neutropeniaa, trombositopeniaa ja anemiaa) esiintyi useammin samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, suurin osa pysyi hallinnassa annosta muuttamalla ja harvoin vaadittiin hoidon ennen aikaista keskeytystä (ks. kohta 4.4). Hematologisia poikkeavuuksia raportoitiin enemmän ribaviriinia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa saaneilla kuin ribaviriinia interferoni alfa-2b:n kanssa saaneilla. Tutkimuksessa 1 (ks. kohta 5.1) absoluuttisten neutrofiilien määrän laskua alle tason 500 olua/mm³ todettiin 4 prosentilla (8/194) ja trombositien määrän laskua alle tason 50 000/mm³ todettiin 4 prosentilla (8/194) ribaviriinia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa saaneilla. Anemiaa (hemoglobiini < 9,4 g/dl) raportoitiin 12 prosentilla (23/194) potilaista, jotka saivat ribaviriinia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

CD4-lymfosyyttien määrän aleneminen:

Ribaviriinin käyttöön yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa liittyi CD4+-solujen absoluuttisen määrän aleneminen ensimmäisten 4 viikon aikana ilman, että CD4+-solujen prosentuaalisessa määrässä tapahtui alenemista. CD4+-solujen määrän aleneminen korjaantui annoksen laskun tai hoidon lakkauttamisen myötä. Ribaviriinin käytöllä yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa ei ollut näkyvää negatiivista vaikutusta HIV:n virusmääriin hoidon tai seurantavaiheen aikana. Samanaikaista infektiota sairastavista potilaista, joiden CD4+-solujen määrät ovat < 200/μl, on vain rajallisesti turvallisuustietoa (N = 25) (ks. kohta 4.4).

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien antiretroviruslääkkeiden valmisteyhteenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista ribaviriinin ja peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

Lapset ja nuoret:

Yhdistelmähoito peginterferoni alfa-2b:n kanssa

Kliinisessä tutkimuksessa 107:llä 3–17 -vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, annosta piti muuttaa 25 %:lla potilaista, yleisimmin anemian, neutropenian tai painon alenemisen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla ja nuorilla samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen. Jopa 48 viikon pegyloidun interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana havaittiin kasvun hidastumista, jonka palautuminen on epävarmaa (ks. kohta 4.4). Painon aleneminen ja kasvun hidastuminen oli hyvin yleistä hoidon aikana (hoidon lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen 15 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti, kasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 8 persentiiliä) ja kasvunopeus hidastui (< 3. persentiiliä 70 %:lla potilaista).

24 viikkoa kestäneen hoidon jälkeisen seurannan lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen oli vielä 3 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti pituuskasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 7 persentiiliä, ja 20 %:lla lapsista kasvun hidastumista esiintyi edelleen (kasvunopeus < 3. persentiiliä). Tämän tutkimuksen pitkäaikaisseurantaosasta saatujen väliaikaisten tulosten perusteella 22 %:lla (16/74) lapsista oli yli 15 persentiilin pieneneminen pituuskasvun persentiilissä. Näistä 3 (4 %) lapsella oli yli 30 persentiilin pieneneminen huolimatta siitä, että he olivat olleet ilman hoitoa yli vuoden ajan. Erityisesti keskimääräinen pituuskasvun persentiilin pieneneminen oli huomattavaa esipuberteetti-ikäisillä lapsilla pitkäaikaisseurannan ensimmäisenä vuonna (ks. kohta 4.4).

Tässä tutkimuksessa yleisimmät haittavaikutukset olivat kuume (80 %), päänsärky (62 %), neutropenia (33 %), väsymys (30 %), ruokahaluttomuus (29 %) ja pistokohdan punoitus (29 %). Ainoastaan yksi koe henkilö keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi (trombosytopenia). Suurin osa tässä tutkimuksessa raportoiduista haittavaikutuksista oli vakavuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Vaikeita haittavaikutuksia raportoitiin 7 %:lla (8/107) kaikista koehenkilöistä ja niitä olivat pistokohdan kipu (1 %), kipu raajassa (1 %), päänsärky (1 %), neutropenia (1 %) ja kuume (4 %). Tässä potilasryhmässä merkittäviä, hoitoa seuranneita haittavaikutuksia olivat hermostuneisuus (8 %), aggressiivisuus (3 %), kiukkuisuus (2 %), masennus/masentunut mieliala (4 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (3 %) ja 5 koehenkilöä sai levotyroksiinihoitoa kilpirauhasen vajaatoiminnan/kohonneen TSH:n vuoksi.

Yhdistelmähoito interferoni alfa-2b:n kanssa

Kaikkiaan 118:lla lapsella ja nuorella (3–16-vuotiaalla) potilaalla, jotka saivat interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla ja nuorilla samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen, kuten pituuskasvun persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 9 persentiiliä) ja painon persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 13 persentiiliä) pieneneminen hoidon aikana. Viisi vuotta kestäneessä hoidon jälkeisessä pitkäaikaisseurannassa 44. persentiili lapsista oli saavuttanut keskipituuden, joka oli alle normaaliväestön mediaanin ja pienempi kuin normaaliväestön lähtötilanteen keskipituus (48. persentiili). Kahdellakymmenellä lapsella 97:stä (21 %) pituuskasvu hidastui yli 15 persentiiliä ja näistä 10 lapsella 20:stä pituuskasvu hidastui yli 30 persentiiliä hoidon aloittamisen ja pitkäaikaisseurannan (jopa 5 vuotta) lopun välillä. Interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon (jopa 48 viikkoa) aikana havaittiin kasvun hidastumista, jonka palautuminen on epävarmaa. Erityisesti keskipituuden persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan loppuun oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.4).

Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla

lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä häiritähtatapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 prosentilla potilaista, useimmin anemian tai neutrophenian vuoksi.

Taulukossa 5 esitetyt häitävaiikutukset perustuvat kokemuksiin lapsilla ja nuorilla tehdyistä kahdesta kliinisestä monikeskustutkimuksesta, joissa käytettiin ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa. Elinjärjestelmissä häitävaiikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Häitävaiikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa häitävaiikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset häitävaiikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa ribaviriinilla yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Häitävaiikutukset
Infektiot	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus
Yleinen:	Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, nasofaryngiitti, streptokokkinielutulehdus, välikorvatulehdus, sinuiitti, hampaan absessi, influenssa, herpes suussa, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Melko harvinainen:	Pneumonia, askariaasi, kihomatotauti, vyöruusu, selluliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	
Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, neutrophenia
Yleinen:	Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys	
Hyvin yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta
Yleinen:	Kilpirauhasen liikatoiminta, virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun väheneminen
Yleinen:	Hypertriglyseridemia, hyperurikemia
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen:	Masennus, unettomuus, mielialan horjuvuus
Yleinen:	Itsetuhoajatukset, aggressiivisuus, sekavuus, kiihtymysalttius, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, mielialan muutos, levottomuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Melko harvinainen:	Epänormaali käytös, masentunut mieliala, tunne-elämän häiriö, pelko, painajainen
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen:	Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriö, unen huono laatu
Melko harvinainen:	Neuralgia, letargia, psykomotorinen hyperaktiivisuus

Silmät	
Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Melko harvinainen:	Sidekalvon verenvuoto, silmän kutina, keratiitti, näön sumentuminen, valonarkuus
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus
Sydän	
Yleinen:	Takykardia, sydämentykytys
Verisuonisto	
Yleinen:	Kalpeus, punoitus
Melko harvinainen:	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu, nielun ja kurkunpään kipu
Melko harvinainen:	Hengityksen vinkuminen, epämiellyttävät tuntemukset nenässä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Vatsakipu, ylävatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi
Yleinen:	Suun haavaumat, haavainen suutulehdus, suutulehdus, aftoosinen suutulehdus, dyspepsia, keiloosi, kielitulehdus, gastroesofageaalinen refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö, epämiellyttävät tuntemukset mahassa, kipu suussa
Melko harvinainen:	Tulehdus
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Melko harvinainen:	Hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, ihottuma
Yleinen:	Kutina, valoherkkyyssreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, liikahikoilu, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat
Melko harvinainen:	Pigmenttihäiriö, atooppinen ihottuma, ihon hilseily
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Kipu raajoissa, selkäkipu, lihasten kontraktuura
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu, proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	<u>Naiset</u> : amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö. <u>Miehet</u> : kipu kiveksissä
Melko harvinainen:	<u>Naiset</u> : dysmenorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	

Hyvin yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, pistokohdan punoitus, pistokohdan kipu, väsymys, vilunväreet, kuume, influenssan kaltainen sairaus, astenia, huonovointisuus, ärtyisyys
Yleinen:	Rintakipu, turvotus, kipu, pistokohdan kutina, pistokohdan ihottuma, pistokohdan kuivuus, vilun tunne
Melko harvinainen:	Epämiellyttävä tuntemus rinnassa, kipu kasvoissa, pistokohdan kovettuminen
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden)
Yleinen:	Tyreoidea stimuloivan hormonin pitoisuuden kohoaminen veressä, tyreoglobuliinin pitoisuuden kohoaminen
Melko harvinainen:	Kilpirauhasen toimintaa estävä vasta-aine positiivinen
Vammat ja myrkytykset	
Yleinen:	Ihon laseraatio
Melko harvinainen:	Ruhje

Suurin osa laboratorioarvojen muutoksista oli lieviä tai kohtalaisia ribaviriinin/peginterferoni alfa-2b:n kliinisissä tutkimuksissa. Hemoglobiinin, valkosolujen, verihiutaleiden, neutrofiilien määrän lasku ja bilirubiinin määrän kasvu voivat edellyttää annoksen laskemista tai hoidon pysyvää keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). Vaikka laboratorioarvojen muutoksia havaittiin kliinisessä tutkimuksessa osalla potilaista, joita hoidettiin ribaviriinilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa, arvot palautuivat lähtötasolle muutaman viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

4.9 Yliannostus

Ribaviriinilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suurin kuvattu yliannostus oli kokonaisannos, joka sisälsi 10 g ribaviriinia (50 x 200 mg) ja 39 MIU (13 ihonalaista injektiota á 3 MIU) interferoni alfa-2b-injektionestettä saman vuorokauden aikana itsemurhayrityksen yhteydessä. Potilasta tarkkailtiin kahden päivän ajan ensiapupoliklinikalla, eikä yliannostuksesta johtuvia haittavaikutuksia havaittu tänä aikana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virukseen vaikuttavat lääkeaineet, nukleosidit ja nukleotidit (lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä), ATC-koodi: J05AB04.

Ribaviriini on synteettinen nukleosidianalogi, jonka on osoitettu *in vitro* tehoavan joihinkin RNA ja DNA-viruksiin. Mekanismi, jolla ribaviriini yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa tehoaa HCV:een, ei ole tunnettu. Suun kautta otettavaa ribaviriinimonoterapiaa on tutkittu kroonisen C-hepatiitin hoidossa useissa kliinisissä tutkimuksissa. Näiden tutkimusten tulokset osoittivat, että ribaviriini yksinään ei eliminoinut hepatiittivirusta (HCV-RNA) eikä parantanut maksan histologiaa 6-12 kuukauden hoidon eikä kuusi kuukautta kestäväen seurantajakson aikana.

Kliiniset tutkimukset ribaviriinilla aikuisilla

Ribaviriinin käyttöä yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa on selvitetty useissa kliinisissä tutkimuksissa. Näihin tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 30 IU/ml), maksabiopsia,

joka sopi kroonisen hepatiitin histologiaan, kun krooniselle hepatiitille ei ole muuta aiheuttajaa, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Aiemmin hoitamattomat potilaat

Kolmessa tutkimuksessa selvitettiin interferonin käyttöä aiemmin hoitamattomilla potilailla. Näistä kahdessa annettiin ribaviriinia + interferoni alfa-2b:tä (C95-132 ja I95-143) ja yhdessä ribaviriinia + peginterferoni alfa-2b:tä (C/I98-580). Kaikissa tapauksissa hoitoaika oli yksi vuosi ja seuranta kuusi kuukautta. Pitkäkestoinen vaste seuranta-ajan lopussa lisääntyi merkitsevästi, kun interferoni alfa-2bhoitoon lisättiin ribaviriini (41 % vs. 16 %, $p < 0,001$).

Kliinisissä tutkimuksissa C95-132 ja I95-143 ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoito osoittautui merkitsevästi tehokkaammaksi kuin pelkkä interferoni alfa-2b (pitkäkestoinen vaste kaksinkertainen). Yhdistelmähoito myös hidasti taudin uusiutumista.

Kliinisessä tutkimuksessa C/I98-580 1 530 aiemmin hoitamattomasta potilasta sai vuoden ajan jotain seuraavista yhdistelmistä:

- Ribaviriini (800 mg/vrk) + peginterferoni alfa-2b (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) ($n = 511$).
- Ribaviriini (1 000/1 200 mg/vrk) + peginterferoni alfa-2b (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko kuukauden ajan ja sitten 0,5 mikrogrammaa/kg/viikko 11 kuukauden ajan) ($n = 514$).
- Ribaviriini (1 000/1 200 mg/vrk) + interferoni alfa-2b (3 MIU kolmesti viikossa) ($n = 505$).

Tässä tutkimuksessa ribaviriinin ja peginterferoni alfa-2b:n (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) yhdistelmä oli merkitsevästi tehokkaampi kuin ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmä, erityisesti potilailla, joilla oli genotyypin 1 infektio. Pitkäkestoinen hoitovaste arvioitiin kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

HCV-genotyyppi sekä lähtötilanteen virusmäärät ovat ennustavia tekijöitä, ja niiden tiedetään vaikuttavan vasteeseen. Tässä tutkimuksessa hoitovasteet kuitenkin riippuivat myös ribaviriinin ja samanaikaisesti annettavan peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n annoksesta. Niillä potilailla, joilla ribaviriinin annos oli yli 10,6 mg/kg (800 mg:n annos tyypillisellä 75 kg:n painoisella potilaalla) riippumatta viruksen genotyypistä tai virusmäärästä, hoitovasteet olivat merkitsevästi paremmat kuin potilailla, joiden ribaviriinin annos oli enintään 10,6 mg/kg (**taulukko 6**). Hoitovaste oli vieläkin parempi niillä potilailla, joiden ribaviriinin annos oli yli 13,2 mg/kg.

Taulukko 6 Pitkäkestoinen hoitovaste yhdistelmällä ribaviriini + peginterferoni alfa-2b (ribaviriiniannos [mg/kg], genotyyppi ja virusmäärät)				
HCV genotyyppi	Ribaviriini-annos (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kaikki genotyypit	Kaikki	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyyppi 1	Kaikki	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyyppi 1 ≤ 600 000 IU/ml	Kaikki	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyyppi 1 > 600 000 IU/ml	Kaikki	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	Kaikki	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R ribaviriini (800 mg) + peginterferoni alfa-2b (1,5 mikrogrammaa/kg)

P0,5/R ribaviriini (1 000/1 200 mg) + peginterferoni alfa-2b (1,5 – 0,5 mikrogrammaa/kg)

I/R ribaviriini (1 000/1 200 mg) + interferoni alfa-2b (3 MIU)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HCV-infektio. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 7**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko ribaviriinia (800 mg/vrk) ja peginterferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) tai ribaviriinia (800 mg/vrk) ja interferoni alfa-2b:tä (3 MIU TIW) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko ribaviriinia (800–1 200 mg/vrk painon mukaan) ja peginterferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) tai ribaviriinia (800–1 200 mg/vrk painon mukaan) ja interferoni alfa-2b:tä (3 MIU TIW). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 7 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyyppin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu ribaviriinilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	Ribaviriini (800 mg/vrk) + peginterferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko)	Ribaviriini (800 mg/vrk) + interferoni alfa-2b (3 MIU TIW)	p-arvo ^a	Ribaviriini (800-1 200 mg/vrk) ^d + peginterferoni alfa-2b (100 tai 150 ^c µg/viikko)	Ribaviriini (800-1 200 mg/vrk) ^d + interferoni alfa-2b (3 MIU TIW)	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko peginterferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko peginterferoni alfa-2b:tä.

d: Ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1 000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1 200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Histologinen vaste

Tutkimuksessa 1 otettiin maksabiopsiat ennen ja jälkeen hoidon ja ne olivat saatavilla 210 potilaalle 412:sta (51 %). Sekä Metavir-pisteytys että Ishak-aste alenivat ribaviriinihoitoa yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa saaneilla. Tämä alenema oli merkittävä vasteen saaneilla (-0,3 Metavir ja -1,2 Ishak) ja stabiili (-0,1 Metavir ja -0,2 Ishak) niillä, jotka eivät saaneet vastetta. Noin 1/3:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneista aktiviteetti parani eikä se huonontunut yhdelläkään. Tässä tutkimuksessa ei havaittu paranemista fibroosin suhteen.

Genotyyppin 3 HCV-infektiota sairastavilla potilailla rasvoittuminen parani merkittävästi.

Uusintahoidon relapsoineilla potilailla ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidolla

Kahdessa tutkimuksessa selvitettiin ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmän käyttöä relapsoineilla potilailla (C95-144 ja I95-145). 345 kroonista hepatiittia sairastavaa potilasta, jotka olivat relapsoineet aiemman interferoni-hoidon jälkeen, hoidettiin kuuden kuukauden ajan ja sen jälkeen oli kuuden kuukauden seurantajakso. Ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoido sai

aikaan pitkäkestoisen virologisen vasteen, joka oli kymmenkertainen pelkällä interferoni alfa-2b:llä saatuun vasteeseen verrattuna (49 % vs. 5 %, $p < 0,0001$). Tämä etu säilyi siitä riippumatta, millaisia olivat tavanomaiset interferoni alfa-2b:llä saavutettavaa hoitovastetta ennustavat tekijät, kuten virustaso, HCV:n genotyyppi ja histologinen luokka.

Tiedot pitkäaikaistehosta - Aikuiset

Kahteen laajaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen otettiin mukaan toiseen 1 071 potilasta, jotka olivat aiemmassa tutkimuksessa saaneet pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä (ribaviriinin kanssa tai ilman) ja toiseen 567 potilasta, jotka olivat aiemmassa tutkimuksessa saaneet pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (ribaviriinin kanssa tai ilman). Tutkimusten tarkoituksena oli arvioida pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. Ensin mainitussa tutkimuksessa 462 potilasta oli hoidon jälkeen pitkäaikaisseurannassa vähintään 5 vuotta ja toisessa tutkimuksessa 327 potilasta. Ensimmäisessä tutkimuksessa 12 potilaalla 492:sta pitkäkestoisen vasteen saaneesta tauti uusiutui ja toisessa tutkimuksessa vastaavasti tauti uusiutui 3 potilaalla 366:sta.

Kaplan-Meier -estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on 97 % (95 % CI: 95–99 %) potilailla, jotka saivat pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä (ribaviriinin kanssa tai ilman) ja 99 % (95 % CI: 98–100 %) potilailla, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (ribaviriinin kanssa tai ilman). Pitkäkestoisen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan interferoni alfa-2b:llä (pegylöidulla tai pegyloimattomalla, ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Ribaviriinilla tehty kliiniset tutkimukset lapsilla ja nuorilla:

Ribaviriini yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

3–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa sekä interferoni alfa-2b:tä 3 MIU/m² kolmesti viikossa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia, 78 %:lla oli genotyyppi 1 ja 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Pääosalla tutkimukseen osallistuvista lapsipotilaista oli lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Kahdessa monikeskustutkimuksessa pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tiedot puuttuvat näistä kahdesta monikeskustutkimuksesta lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8). Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 8**.

Taulukko 8 Pitkäkestoisen virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk + interferoni alfa-2b 3 MIU/m² kolmesti viikossa
Kokonaisvaste ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

^a Määritettynä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

Tiedot pitkäaikaistehosta – lapset ja nuoret

97 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui kahden edellä mainitun monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen ei-kokeelliseen pitkäaikaisseurantatutkimukseen.

Tutkimuksen kävi loppuun 70 % (68/97) osallistuneista potilaista, joista 75 %:lla (42/56) saatiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Yhtä lukuun ottamatta kaikilla lapsilla ja nuorilla pitkäkestoinen virologinen vaste säilyi pitkäaikaisseurannassa interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon päättymisen jälkeen. Kaplan–Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] lapsilla ja nuorilla, jotka saivat interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriiniä. Lisäksi 98 %:lla (51/52) tutkimukseen osallistuneista potilaista, joilla ALAT-arvot olivat normaalit seurantajakson viikolla 24, ALAT-arvot säilyivät normaaleina viimeisellä käynnillä.

Pitkäkestoinen hoitovaste (SVR), kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferonilla alfa-2b:llä yhdessä ribaviriinin kanssa johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksainfektion häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu ribaviriini-kerta-annos imeytyy nopeasti (keskim. $T_{\max} = 1,5$ tuntia). Ribaviriini jakautuu elimistöön nopeasti ja poistuu hitaasti (kerta-annoksen imeytymisen puoliintumisaika on 0,05 tuntia, jakautumisen puoliintumisaika 3,73 tuntia ja eliminaation puoliintumisaika 79 tuntia). Imeytyminen on tehokasta; noin 10 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyy ulosteen mukana. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on kuitenkin noin 45–65 %, mikä johtunee ensikierron metaboliasta. Ribaviriinin kerta-annoksen ja AUC_{0-24} -arvon välillä on lineaarinen suhde annoksella 200–1 200 mg. Jakautumistilavuus on noin 5 000 litraa. Ribaviriini ei sitoudu plasman proteiineihin.

Ribaviriinin farmakokinetiikan on havaittu vaihtelevan merkittävästi sekä yksilöiden välillä että samalla henkilöllä oraalisen kerta-annoksen jälkeen (samalla henkilöllä voi AUC ja $C_{\max}$ vaihdella noin 30 %), mikä saattaa olla seurausta laajasta ensikierron metaboliasta sekä kulkeutumisesta veriaitiossa ja sen ulkopuolelle.

Ribaviriinin kulkeutumista ei-plasma-aitioihin on tutkittu eniten punasoluissa, ja sen on todettu kulkeutuvan pääasiassa tyypin es ekvilibraatiivisen nukleosidikuljettajan kautta. Tämänäyttypisiä kuljettajaproteiineja on käytännöllisesti katsoen kaikissa solutyypeissä, ja ne saattavat olla syynä ribaviriinin suureen jakautumistilavuuteen. Ribaviriinin pitoisuus kokoveressä on noin 60-kertainen verrattuna sen pitoisuuteen plasmassa. Kokoveren ribaviriinipitoisuus esiintyy ribaviriininukleotideina, jotka erottautuvat veren punasoluihin.

Ribaviriinilla on kaksi aineenvaihduntareittiä: 1) palautuva fosforylaatioreitti; 2) degradaatio reitti, johon liittyy deribosylaatiota ja amidihydrolyysiä ja joka tuottaa triatsolikarboksihappometaboliittia. Sekä ribaviriini että sen triatsolikarboksamidi- ja triatsolikarboksihappometaboliitit poistuvat myös elimistöstä munuaisten kautta.

Toistuvan annon jälkeen ribaviriini kertyy voimakkaasti plasmaan, jossa sen AUC_{12h} on kuusinkertainen verrattuna kerta-annokseen. Kun ribaviriinia annettiin 600 mg per os kahdesti päivässä, vakaa tila saavutettiin noin neljän viikon kuluessa, jolloin keskimääräinen vakaan tilan ribaviriinipitoisuus plasmassa oli noin 2 200 ng/ml. Kun anto keskeytettiin, puoliintumisaika oli noin 298 tuntia, mikä johtunee ribaviriinin hitaasta eliminoitumisesta ei-plasma-aitioista.

Kulkeutuminen siemennesteeseen: Ribaviriinin kulkeutumista siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntässä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeuttiseen pitoisuuteen plasmassa.

Ravinnon vaikutus: Ribaviriinin oraalisen kerta-annoksen biologinen hyötyosuus suureni, kun potilaalle annettiin samanaikaisesti runsaasti rasvaa sisältävä ateria (AUC_{0-24} ja $C_{\max}$ suurensivat

molemmat 70 %). On mahdollista, että hyötyosuuden suureneminen tässä tutkimuksessa johtui ribaviriinin kulkeutumisen viivästyemisestä tai pH:n muutoksesta. Tämän kerta-annostutkimuksen tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Keskeisessä kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa potilaita neuvottiin ottamaan ribaviriini ruokailun yhteydessä, jotta saavutettaisiin suurimmat ribaviriinipitoisuudet plasmassa.

Munuaisten toiminta: Ribaviriinin kerta-annoksen farmakokinetiikka muuttui (suurentunut AUC_{0-24} ja C_{max}) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrokkeihin nähden (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min). Tämä johtunee näillä potilailla lasketun puhdistuman vähenemisestä. Hemodialyysi ei vaikuta oleellisesti ribaviriinipitoisuuksiin.

Maksan toiminta: Ribaviriinin kerta-annoksen farmakokinetiikka potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka A, B tai C) vastaa farmakokinetiikkaa terveillä vapaaehtoisilla.

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat): Erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia vanhuksilla ei ole tehty. Farmakokineettisessä väestötutkimuksessa ikä ei kuitenkaan ollut tärkein tekijä ribaviriinin kinetiikassa; munuaisten toiminta on määräävä tekijä.

Farmakokineettinen väestöanalyysi tehtiin harvaan kerättyjen seerumi pitoisuusarvojen perusteella neljästä kontrolloidusta kliinisestä kokeesta. Kehitetyn puhdistumamallin perusteella havaittiin, että paino, sukupuoli, ikä ja seerumin kreatiniini olivat tärkeimmät kovariantit. Miehillä puhdistuma oli noin 20 % suurempi kuin naisilla. Puhdistuma lisääntyi ruumiinpainon funktiona ja väheni yli 40-vuotiailla. Näillä ribaviriinipuhdistuman kovarianttien vaikutuksilla näyttää olevan vain vähäistä kliinistä merkitystä merkittävän jäännösvaihtelun vuoksi, jota mallissa ei oteta huomioon.

Lapset ja nuoret:

Ribaviriini yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

Ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5–16-vuotiailla) on yhteenveto **taulukossa 9**. Ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 9 Ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Interferoni alfa-2b 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T_{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₀₋₂₄ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) interferoni alfa-2b:lle

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ribaviriini: Ribaviriini on sikiötoksinen ja/tai teratogeeninen annoksilla, jotka ovat huomattavasti ihmisen suositusannoksia pienempiä kaikissa tutkituissa eläinlajeissa. Kallon, kitalaen, silmän, leuan, raajojen, luuston ja maha-suolikanavan alueen epämuodostumia on havaittu. Teratogeenisten vaikutusten insidenssi ja vaikeusaste lisääntyi annosriippuvaisesti. Sikiöiden ja jälkeläisten eloonjääminen väheni.

Toksisuustutkimuksessa nuorilla rotilla, jotka saivat 7.–63. päivinä syntymän jälkeen 10, 25 ja 50 mg/kg ribaviriinia, osoitettiin annokseen liittyvä väheneminen yleisessä kasvukehityksessä. Tämä

ilmeni myöhemmin lievänä kehon painon, lakiperämitan sekä luiden pituuden vähentymisenä. Palautumisvaiheen lopulla muutokset sääri- ja reisiluissa olivat vähäisiä vaikkakin yleensä tilastollisesti merkitseviä verrattuna kontroleihin, uroksilla kaikilla annostasoilla ja naarailla kahdella korkeimmalla annostasolla. Luissa ei havaittu histopatologisia vaikutuksia. Ribaviriinin ei havaittu vaikuttavan neuropsykologiseen tai reproduktiiviseen kehitykseen. Nuorilla rotilla mitatut pitoisuudet plasmassa suurimmalla siedetyllä annoksella olivat alhaisemmat kuin ihmisillä plasmassa mitatut pitoisuudet hoitoannosta käytettäessä.

Eläinkokeissa ribaviriinin toksisuus kohdistuu pääasiassa veren punasoluihin. Anemia ilmenee pian lääkityksen aloittamisen jälkeen, mutta häviää nopeasti hoidon päätyttyä.

Kun Ribavirin-valmisteen aiheuttamia kives- ja siittiömuutoksia tutkittiin hiirillä kolme ja kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, siemennesteen poikkeavuuksia todettiin annostasolla 15 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla. Nämä annokset aiheuttivat eläimissä systeemistä altistumista, joka oli selvästi vähäisempää kuin ihmisillä terapeuttisilla annoksilla saatu. Kun hoito keskeytettiin, ribaviriinin aiheuttamat kivistoksiset vaikutukset hävisivät pääosin täydellisesti yhden tai kahden spermatogeneesikierron aikana (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuustutkimukset ovat osoittaneet, että ribaviriini on jonkinasteisesti genotoksinen. Ribaviriini oli aktiivinen Balb/3T3 *in vitro* Transformation Assay -analyysissä. genotoksisuutta havaittiin hiiren lymfooma-kokeessa, ja annostasolla 20–200 mg/kg hiiren mikronukleuskokeessa. Dominantti letaalikoe rotilla oli negatiivinen, mikä viittaa siihen, että jos rotilla esiintyy mutaatioita, ne eivät ole välittyneet uroksen gameetin kautta.

Jyrsijöillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa jyrsijöiden altistus oli alhainen verrattuna ihmisen terapeuttisilla annoksilla saamaan altistukseen (kerroin 0,1 rotilla ja 1 hiirillä), ribaviriinin ei osoitettu aiheuttavan kasvaimia. Lisäksi 26 viikkoa kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa käytettiin heterotsygoottista p53 (+/-) hiirimallia, ribaviriini ei aiheuttanut kasvaimia suurimmalla siedetyllä annoksella 300 mg/kg (plasman altistuskertoimen noin 2,5 verrattuna ihmisen altistukseen). Näiden tutkimusten perusteella voidaan todeta ribaviriinin karsinogeenisen potentiaalin olevan ihmisillä epätodennäköinen.

Ribaviriini ja interferoni: Käytettäessä yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa ribaviriini ei aiheuttanut mitään sellaisia vaikutuksia, joita ei olisi aiemmin todettu jommallakummalla vaikuttavalla aineella yksinään. Tärkein hoidosta aiheutunut muutos oli palautuva, lievä tai kohtalainen anemia. Sen vaikeusaste oli suurempi kuin kummankaan vaikuttavan aineen yksinään aiheuttama.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalvopäällysteisen tabletin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K 25
Krospovidoni
Kolloidinen piioksidi
Magnesiumstearaatti
Päällyste:
Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ribavirin BioPartners kalvopäällysteiset tabletit on pakattu alumiinikalvolla varustettuihin läpipainopakkauksiin, jotka sisältävät polyvinyylikloridia (PVC)/polyvinyyliideenikloridia (PVdC).

Pakkauskoot ovat 84,112,140 ja 168 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/626/001	84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/626/002	112 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/626/003	140 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/626/004	168 kalvopäällysteistä tablettia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 6. huhtikuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksa

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.2. kuvattu lääketurvajärjestelmä, versio 5 (27. huhtikuuta 2009), on olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin valmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma

Ei oleellinen. Hakemus perustuu vertailulääkevalmisteeseen, jolla ei ole todettu turvallisuuteen liittyviä kysymyksiä, jotka edellyttäisivät riskien pienentämiseen tähtääviä lisätoimenpiteitä.

PSUR:t

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) toimitusohjelman tulee noudattaa vertailulääkevalmistetta koskevaa ohjelmaa.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ribavirin BioPartners 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi Ribavirin BioPartners -tabletti sisältää 200 mg ribaviriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

84 kalvopäällysteistä tablettia
112 kalvopäällysteistä tablettia
140 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/626/001 (84 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/10/626/002 (112 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/10/626/003 (140 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/10/626/004 (168 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ribavirin BioPartners

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ribavirin BioPartners 200 mg

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Biopartners GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Ribavirin BioPartners 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ribaviriini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Ribavirin BioPartners on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Ribavirin BioPartnersia
3. Miten Ribavirin BioPartnersia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ribavirin BioPartnersin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ RIBAVIRIN BIOPARTNERS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Ribavirin BioPartnersin vaikuttava aine on ribaviriini. Ribavirin BioPartners pysäyttää monenlaisten virusten lisääntymisen, mukaan lukien hepatiitti C -viruksen. Ribavirin BioPartnersia ei saa käyttää ilman interferoni alfa-2b:tä, ts. Ribavirin BioPartnersia ei saa käyttää yksinään.

Aiemmin hoitamattomat potilaat:

Ribavirin BioPartnersin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmää käytetään 3 vuotta täyttäneiden potilaiden kroonisen C-hepatiitti-infektion (HCV) hoitoon genotyyppiä 1 lukuun ottamatta. Alle 47 kg:n painoisille lapsille ja nuorille valmiste on saatavana liuoksena.

Aiemmin hoidetut aikuiset potilaat:

Ribavirin BioPartnersin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmää käytetään kroonisen C-hepatiitin hoitoon aikuisille potilaille, jotka ovat aiemmin hyötynneet hoidosta pelkällä alfainterferonilla, mutta joiden sairaus on uusiutunut.

Ribaviriinin käytöstä muiden interferonimuotojen (ts. muiden kuin alfa-2b:n) kanssa ei ole tietoja turvallisuudesta tai tehosta.

2. ENNEN KUIN OTAT RIBAVIRIN BIOPARTNERSIA

Ribavirin BioPartnersia ei suositella annettavan alle 3-vuotiaille potilaille.

Älä ota Ribavirin BioPartnersia

Jos jokin seuraavista koskee sinua tai lastasi, **älä ota** Ribavirin BioPartnersia ja **kerro lääkärille**, jos:

- olet allerginen (yliherkkä) ribaviriinille tai Ribavirin BioPartnersin jollekin muulle aineelle (lisätietoja kohdassa 6).
- olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”).
- sinulla on vakavia terveysongelmia, kuten vakava munuaissairaus, joiden takia olet kovin heikossa kunnossa.
- imetät.
- sinulla on ollut joskus aiemmin vakavia **sydänvaivoja** tai viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana mitä tahansa sydänvaivoja.
- sinulla on ollut vakava maksasairaus, joka ei liity C-hepatiittiin.

- sinulla on ollut jokin veritauti kuten anemia (veren punasolujen määrä alhainen), talassemia tai sirppisoluanemia.
- sinulla on ollut autoimmuunisairaus tai sinulla on autoimmuuni-hepatiitti tai otat immuunijärjestelmää (joka suojaa sinua tulehduksia ja joitain sairauksia vastaan) lamaavia lääkevalmisteita..

Lapset ja nuoret eivät saa käyttää Ribavirin BioPartnersia ja alfainterferonin yhdistelmähoitoa, jos heillä on tai on ollut vakavia hermostollisia tai psyykkisiä ongelmia, kuten vaikea masennus, itsetuhoajatuksia tai itsemurhayritys.

Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut muita vakavia sairauksia.

Muistutus: Lue kohta ”Älä ota” myös interferoni alfa-2b:n pakkausselosteesta ennen Ribavirin BioPartners -yhdistelmähoidon aloitusta.

Ole erityisen varovainen Ribavirin BioPartnersin suhteen

Ota **välittömästi** yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana vaikean yliherkkyysreaktion oireita (kuten hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen tai nokkosihottuma).

Alle 47 kg:n painoiset lapset ja nuoret:

Ribavirin BioPartnersin kalvopäällysteisten tablettien käyttöä ei suositella.

Kerro lääkärille, jos sinä tai lapsesi:

- olet aikuinen, jolla on tai on ollut vakavia **hermosto- tai mielen**terveyden häiriöitä, sekavuutta, tajuttomuutta tai sinulla on ollut **itsemurha-ajatuksia** tai **olet yrittänyt itsemurhaa** tai olet **väärinkäyttänyt päihteitä** (esim. alkoholi tai huumeet).
- olet joskus kärsinyt **masennuksesta** tai sinulle on ilmaantunut masennukseen liittyviä oireita (esim. surun tunne, alakuloisuus, jne.) ribaviriinihoidon aikana.
- olet **hedelmällisessä** iässä oleva nainen (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”).
- olet **mies** ja naispartnerisi on hedelmällisessä iässä (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”).
- sinulla on aiemmin ollut vakava **sydänkohtaus** tai sinulla on sydänsairaus.
- olet yli **65-vuotias** tai jos sinulla on **munuaisvaivoja**.
- sinulla on tai on ollut jokin **vakava sairaus**.
- sinulla on **kilpirauhasongelmia**.

Ribaviriinin ja alfainterferonin yhdistelmähoidon aikana on raportoitu **hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja**, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen. Lisäksi **suun kuivumista**, mikä saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja, on raportoitu käyttäessä ribaviriinia ja alfainterferonia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Ribavirin BioPartnersin ja alfainterferonin yhdistelmähoidon aikana potilaille voi tulla harvinaisina tapauksina **silmäongelmia** tai näkökyvyn menetys. Jos saat ribaviriinia yhdessä alfainterferonin kanssa, sinulle tehdään silmätutkimus ennen hoidon aloitusta. Potilaalle, joka valittaa näkökyvyn heikkenemisestä tai menetyksestä, on tehtävä pikaisesti perinpohjainen silmätutkimus. Ribaviriinin ja alfainterferonin yhdistelmähoitoa saavien potilaiden, joilla on aiempia silmäsairauksia (esim. diabeettinen tai hypertensiivinen retinopatia), silmät pitää tutkia säännöllisesti. Yhdistelmähoito ribaviriinilla ja alfainterferonilla on lopetettava potilailla, joille ilmaantuu uusi tai paheneva silmäsairaus.

Muistutus: Lue kohta ”Ole erityisen varovainen” interferoni alfa-2b:n pakkausselosteesta ennen yhdistelmähoidon aloitusta.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai hoitamasi lapsi:

- parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.
- saat atsatiopriinia yhdessä ribaviriinin ja pegyloitujen alfainterferonien kanssa, ja siksi sinulla voi olla suurentunut riski saada vaikeita veritauteja.
- olet samanaikaisesti **immuunikatoviruksen** kantaja (HIV-positiivinen) sekä **hepatiitti C -viruksen** (HCV) kantaja ja saat HIV-läkkeitä [nukleosidikäanteiskopioijaentsyymien estäjää (NRTI) ja/tai erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (**HAART**-hoitoa)]:
 - Ribavirin BioPartnersin käyttö yhdessä alfainterferonin ja HIV-läkkeiden kanssa saattaa lisätä maitohappoasidoosin, maksan vajaatoiminnan ja veren poikkeavuuksien (happea kuljettavien punasolujen, tulehduksia vastaan taistelevien tiettyjen valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän vähenemisen) riskiä.
 - Hoidettaessa **tsidovudiinilla** tai **stavudiinilla** ei ole varmaa, muuttaako Ribavirin BioPartners näiden lääkeaineiden vaikutustapaa. Siksi sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita, jotta varmistutaan, että HIV-infektio ei pahene. Siinä tapauksessa, että HIV-infektio pahenee, lääkäri päättää Ribavirin BioPartners -hoidon mahdollisesta muuttamisesta. Lisäksi potilailla, jotka saavat **tsidovudiinia** ja **ribaviriinia** samanaikaisesti **alfainterferonien** kanssa, anemian (punasolujen alhainen määrä) riski saattaa lisääntyä. Tsidovudiinin ja ribaviriinin käyttöä samanaikaisesti alfainterferonien kanssa ei siksi suositella.
 - Maitohappoasidoosin (maitohapon lisääntyminen elimistössä) ja haimatulehduksen riskin vuoksi **ribaviriinin ja didanosinin** samanaikaista käyttöä ei suositella ja **ribaviriinin ja stavudiinin** samanaikaista käyttöä pitää välttää.
 - Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt maksasairaus ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (HAART-hoitoa), maksan vajaatoiminnan riski saattaa lisääntyä. Pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä tässä potilaiden alaryhmässä.

Muistutus: Lue kohta ”Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö” myös interferoni alfa-2b:n pakkausselosteesta ennen yhdistelmähoitoa aloitusta.

Ribavirin BioPartnersin otto ruuan ja juoman kanssa

Ribavirin BioPartnersia tulee ottaa ruuan kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet **raskaana**, et saa ottaa Ribavirin BioPartnersia. Ribavirin BioPartners voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle (sikiölle).

Sekä nais- että miespotilaiden on oltava **erityisen varovaisia** sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli on olemassa pienikin raskauden mahdollisuus:

- Hedelmällisessä iässä oleva **tyttö** tai **nainen**:
Raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa.
- **Mies**:
Älä ole sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, ellet **käytä kondomia**. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön.
Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun tai naispartnerisi tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät Ribavirin BioPartnersia 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärisi kanssa (katso kohta “Älä käytä Ribavirin BioPartnersia”).

Jos olet **imettävä** nainen, et saa käyttää Ribavirin BioPartnersia. Keskeytä imetys, ennen kuin aloitat Ribavirin BioPartnersin ottamisen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ribavirin BioPartners ei vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Interferoni alfa 2b:llä voi kuitenkin olla vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Älä siksi aja tai käytä mitään koneita, mikäli tämä hoito saa sinut väsyneeksi, uniseksi tai sekavaksi.

3. MITEN RIBAVIRIN BIOPARTNERSIA OTETAAN

Yleistä tietoa Ribavirin BioPartnersin ottamisesta:

Jos hoitamasi lapsi on **alle 3-vuotias**, älä anna tätä lääkevalmistetta hänelle.

Ota Ribavirin BioPartnersia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä ota suositeltua annosta enempää ja jatka hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Lääkäri on määrännyt Ribavirin BioPartnersin oikean annoksen painosi tai hoitamasi lapsen painon perusteella.

Sinulle tai hoitamallesi lapselle tehdään **tavanomaiset verikokeet**, joilla tarkistetaan veren, munuaisten ja maksan toiminta.

- Lääkäri arvioi hoidon tehoa säännöllisten verikokeiden avulla.
- Riippuen näiden kokeiden tuloksista, lääkäri voi muuttaa otettavien tablettien määrää, määrätä erisuuruisen Ribavirin BioPartners -pakkauskoon ja/tai muuttaa hoidon kestoa.
- Jos sinulla on tai sinulle kehityy vaikea munuais- tai maksaongelma, tämä hoito lopetetaan.

Alla olevassa taulukossa esitetään tavanomaiset annokset, jotka perustuvat potilaan painoon:

1. Katso viivalta aikuisen tai lapsen/nuoren paino.
Muistutus: Jos lapsi on alle 3-vuotias, älä anna lääkettä hänelle.
2. Lue otettavien tablettien lukumäärä samalta riviltä.
Muistutus: Jos lääkärin ohjeet poikkeavat taulukossa annetuista määristä, noudata lääkärin ohjeita.
3. Jos sinulla on kysyttävää annoksesta, käänny lääkärin puoleen.

Ribavirin BioPartners kalvopäällysteiset tabletit suun kautta otettavaksi – annos painon mukaan		
Aikuisen paino (kg)	Tavanomainen Ribavirin BioPartnersin vuorokausiannos	200 mg:n tablettien lukumäärä
< 65	800 mg	2 tablettia aamulla ja 2 tablettia illalla
65 – 80	1 000 mg	2 tablettia aamulla ja 3 tablettia illalla
81 - 105	1 200 mg	3 tablettia aamulla ja 3 tablettia illalla
> 105	1 400 mg	3 tablettia aamulla ja 4 tablettia illalla
Lapsen/nuoren paino (kg)	Tavanomainen Ribavirin BioPartnersin vuorokausiannos	200 mg:n tablettien lukumäärä
47 – 49	600 mg	1 tabletti aamulla ja 2 tablettia illalla
50 – 65	800 mg	2 tablettia aamulla ja 2 tablettia illalla
> 65	Katso aikuisen annos ja kalvopäällysteisten tablettien lukumäärä	

Ota sinulle määrätty annos suun kautta veden ja ruuan kera. Älä pureskele kalvopäällysteisiä tabletteja. Lapselle tai nuorelle, joka ei kykene nielemään tabletteja, on saatavana ribaviriinin oraaliliuos.

Muistutus: Ribavirin BioPartnersia käytetään vain yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa hepatiitti C -virusinfektioon. Saadaksesi kaiken tarpeellisen tiedon lue kohta ”Miten lääkettä käytetään” myös interferoni alfa-2b:n pakkausselosteesta.

Ribavirin BioPartnersin kanssa samanaikaisesti käytettävät interferonivalmisteet voivat aiheuttaa poikkeavaa väsymystä. Mikäli pistät lääkkeen itseesi tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Jos otat enemmän Ribavirin BioPartnersia kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Ribavirin BioPartnersia

Jos annostelet lääkettä itsellesi tai jos olet Ribavirin BioPartners -hoitoa yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavan lapsen hoitaja, ota/anna väliin jäänyt annos mahdollisimman pian saman päivän aikana. Jos koko päivä on kulunut, kysy asiasta lääkäriltäsi. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Lue kohta ”Mahdolliset haittavaikutukset” interferoni alfa-2b:n pakkausselosteesta.

Kuten kaikki lääkkeet, Ribavirin BioPartnersikin käytettynä yhdessä alfainterferoni-valmisteen kanssa voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee käytettäessä Ribavirin BioPartnersia yhdessä interferoni alfa 2b -valmisteen kanssa:

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset:

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään ribaviriinia yhdessä interferonin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Lapset ja nuoret ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta ribaviriini- ja interferonialfahoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Vuoden pituisen ribaviriini- ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoitoa aikana jotkut lapset ja nuoret eivät kasvaaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Jotkut lapset eivät saavuttaneet kasvuennustettaan hoidon lopettamista seuraavien 1–5 vuoden kuluessa.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee käytettäessä Ribavirin BioPartnersia yhdessä alfainterferonivalmisteen kanssa:

- rintakipu tai itsepintainen yskä, muutos sydämen lyöntirytmissä, pyörtyminen
- sekavuus, masentuneisuus, itsetuhoajatuksia tai aggressiivinen käyttäytyminen, itsemurhayritys, toisten henkeä uhkaavia ajatuksia
- tunnottomuus tai pistelyn tunne
- vaikeus nukkua, ajatella tai keskittyä
- kova mahakipu, musta tai tervamainen uloste, verta ulosteessa tai virtsassa, kipua alaselässä tai kyljessä
- virtsaamisvaikeudet
- vaikea nenäverenvuoto
- kuume tai vilunväreet, jotka alkavat muutaman viikon hoidon jälkeen
- ongelmia näössä tai kuulossa
- vaikea ihottuma tai punoitus iholla.

Seuraavassa esitettyjen mahdollisten haittavaikutusten esiintyvyys on esitetty seuraavan luokittelun mukaan:

Hyvin yleinen	(yli 1 potilaalla kymmenestä)
Yleinen	(1-10 potilaalla sadasta)
Melko harvinainen	(1-10 potilaalla tuhannesta)
Harvinainen	(1-10 potilaalla kymmenestä tuhannesta)
Hyvin harvinainen	(Alle 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta)
Tuntematon	(saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu ribaviriinin ja alfainterferoni-valmisteen yhdistelmähoidon yhteydessä **aikuisilla**:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia:

- veren punasolujen määrän vähentyminen (saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistusta, heitehuimausta), valkosolujen määrän vähentyminen (herkkyytesi saada erilaisia infektioita lisääntyy)
- keskittymisvaikeudet, tuskaisuus tai hermostuneisuus, mielialan muutokset, masentuneisuus tai ärtyneisyys, väsymyksen tunne, nukkumisvaikeudet
- yskä, suun kuivuminen, nielutulehdus (kipeä kurkku)
- ripuli, heitehuimaus, kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, päänsärky, pahoinvointi, vilunväristykset, virusinfektio, oksentelu, heikkous
- ruokahalun menetys, painon aleneminen, mahakipu
- ihon kuivuminen, ärsytys, kipu tai punoitus pistokohdassa, hiustenlähtö, kutina, lihaskipu, lihassärky, kipu nivelissä ja lihaksissa, ihottuma.

Yleisiä haittavaikutuksia:

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiihtaleiden) vähentyminen, mikä voi johtaa mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuviin verenvuotoihin, tulehduksia vastaan taistelevien tietynlaisten valkosolujen (lymfosyyttien) vähentyminen, vähentynyt kilpirauhasen toiminta (minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi, masentuneeksi ja herkkyytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä), sokerin tai virtsahapon (kuten kihdissä) ylimäärä veressä, alhainen veren kalsiumpitoisuus, vaikea anemia
- sieni- tai bakteeri-infektiot, itkeminen, levottomuus, muistinmenetys, muistin heikkeneminen, hermostuneisuus, epänormaali käytös, aggressiivinen käytös, kiukkuisuus, sekavuuden tunne, kiinnostuksen puute, mielialahäiriö, mielialan muutos, epänormaali unet, halu vahingoittaa itseä, unisuus, univaikeudet, seksuaalisen kiinnostuksen tai kyvyn puute, huimaus
- sumentunut tai epänormaali näkö, ärsytys, kipu tai infektio silmässä, kuivat tai vetistävät silmät, muutos kuulossa tai äänessä, korvien soiminen, korvainfektio, korvakipu, yskänrokko (herpes simplex), makuaistin muutos, makuaistin menetys, vuotavat ikenet tai haavaumat suussa, polttava tunne kielellä, kipeä kieli, tulehtuneet ikenet, hammasongelma, migreeni, hengitystieinfektio, sivuontelotulehdus (sinuiitti), nenäverenvuoto, kuiva yskä, nopea tai vaikeutunut hengitys, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, janon tunne, hampaan häiriö
- sydämen sivuääni (poikkeava sydämen lyöntiääni), rintakipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa, heikotuksen tunne, huonovointisuus, punoitus, lisääntynyt hikoilu, kuumuuden sietokyvyttömyys ja liiallinen hikoilu, alhainen tai korkea verenpaine, sydämentykytyks, nopea sydämen lyöntirytmi
- turvotus, ummetus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, ruokahalun lisääntyminen, ärtynyt paksusuoli, eturauhasen ärsytys, ihon keltaisuus, löysät ulosteet, kipu oikealla kyljessä, maksan suurentuminen, vatsavaivat, lisääntynyt virtsaamistarve, virtsan määrän lisääntyminen, virtsatieinfektio, epänormaali virtsa
- vaikea tai epäsäännöllinen kuukautiskierto tai kuukautiskierron puuttuminen, epätavallisen runsas tai pitkittynyt kuukautiskierto, kivuliaat kuukautiset, munasarjan tai emättimen häiriö, rinnan kipu, erektiohäiriö
- muutokset ihokarvoissa, akne, niveltulehdus, mustelmat, ekseema-tyyppinen ihottuma (ihon tulehdus, punoitus, kutina ja kuivuminen sekä mahdollisesti vuotavia leesioita), nokkosrokko, lisääntynyt tai vähentynyt kosketustunto, kynsien häiriö, lihaskouristus, tunnottomuuden tai

pistelyn tunne, kipu raajoissa, pistokohdan kipu, kipu nivelissä, käsien vapina, psoriaasi, käsien ja nilkkojen turvotus, herkistyminen auringonvalolle, ihottuma, johon liittyy koholla olevia läiskiä, ihon punoitus tai ihon häiriö, kasvojen turvotus, rauhasen turvotus (imusolmukkeiden turvotus), lihasjännitys, kasvain (määrittelemätön), epävaka kävely, nestehäiriö.

Melko harvinaisia hättavaikutuksia:

- mielikuvien näkeminen tai kuuleminen, jotka eivät ole todellisia
- sydänkohtaus, paniikkikohtaus
- yliherkkyys lääkkeelle
- haimatulehdus, luukipu, diabetes mellitus (sokeritauti)
- lihasheikkous.

Harvinaisia hättavaikutuksia:

- kohtaus (kouristuksia)
- keuhkokuume
- nivelreuma, munuaisongelmat
- tummat tai veriset ulosteet, voimakas vatsakipu
- sarkoidoosi (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta)
- vaskuliitti.

Hyvin harvinaisia hättavaikutuksia:

- itsemurha.

Hättavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon:

- toisten henkeä uhkaavat ajatukset
- mania (liiallinen tai yletön toimeliaisuus)
- perikardiitti (sydäntä ympäröivän kalvon tulehdus), perikardiaalinen effuusio (nesteen kerääntyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille).

Seuraavia hättavaikutuksia on raportoitu lapsilla ja nuorilla, jotka käyttävät ribaviriinia ja interferoni alfa-2b -valmistetta

Hyvin yleisiä hättavaikutuksia:

- veren punasolujen määrän vähentyminen (saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistusta, heitehuimausta), neutrofiilien määrän vähentyminen (herkyytesi saada erilaisia infektioita lisääntyy)
- kilpirauhasen toiminnan vähentyminen (minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi tai masentuneeksi ja herkyytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä)
- masentunut tai ärtyisä olo, kuvotuksen tunne, huonovointisuus, mielialan vaihtelut, väsymyksen tunne, nukkumisvaikeudet, virusinfektio, heikkouden tunne
- ripuli, heitehuimaus, kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, päänsärky, ruokahalun menetys tai ruokahalun lisääntyminen, painon aleneminen, kasvun hidastuminen (pituuden ja painon), kipu oikealla kyljessä, nielutulehdus (kipeä kurkku), vilunväristykset, mahakipu, oksentelu
- ihon kuivuminen, hiustenlähtö, pistokohdan ärsytys, kipu tai punoitus, kutina, lihaskipu, lihassärky, kipu nivelissä ja lihaksissa, ihottuma.

Yleisiä hättavaikutuksia:

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihytaleiden) vähentyminen (mikä voi johtaa mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuviin verenvuotoihin)
- triglyseridien ylimäärä veressä, virtsahapon ylimäärä (kuten kihdissä) veressä, lisääntynyt kilpirauhasen toiminta (mikä voi aiheuttaa hermostuneisuutta, kyvyttömyyttä sietää kuumuutta ja liiallista hikoilua, painon alenemista, sydämentykytystä, vapinaa)
- levottomuus, kiukkuisuus, aggressiivinen käytös, käytöshäiriö, keskittymisvaikeus, tunne-elämän epävakaisuus, pyörtäminen, levottomuuden tai hermostuneisuuden tunne, vilun tunne, sekavuuden tunne, rauhattomuuden tunne, unisuuden tunne, kiinnostuksen tai

- tarkkaavaisuuden puute, mielialan vaihtelut, kipu, huonolaatuinen uni, unissakävely, itsemurhayritys, univaikeudet, poikkeavat unet, halu vahingoittaa itseä
- bakteeri-infektiot, vilustuminen, sieni-infektiot, epänormaali näkökyky, kuivat tai vetistävät silmät, infektiot korvassa, ärsytys, kipu tai infektiot silmässä, makuaistin muutos, muutos äänessä, yskänrokko, yskä, ikenien tulehdus, nenäverenvuoto, nenä-ärsytys, kipu suussa, nielutulehdus (kurkkukipu), nopea hengitys, hengityselinten infektiot, huulten rohtuminen ja suupielten halkeamat, hengenahdistus, sivuontelotulehdus (sinuiitti), aivastelu, suun haavaumat, kielen haavaumat, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, kurkkukipu, hammassärky, hampaan absessi, hampaan häiriö, huimaus, heikkous
 - rintakipu, punoitus, sydämentykytys, nopea sydämen lyöntirytmi
 - maksan toiminnan poikkeavuus
 - hapon nousu ruokatorveen, selkäkipu, vuoteenkastelu, ummetus, maha-ruokatorven tai peräsuolen vaivat, virtsanpidätyskyvyttömyys, ruokahalun lisääntyminen, mahan ja suolen limakalvon tulehdus, vatsavaivat, löysät ulosteet
 - virtsaamisvaivat, virtsatieinfektio
 - vaikea tai epäsäännöllinen kuukautiskierto ja kuukautiskierron puuttuminen, epätavallisen runsas tai pitkittynyt kuukautiskierto, emättimen vaivat, emättimen tulehdus, kipu kiveksissä, miespuolisten ominaisuuksien kehittyminen
 - akne, mustelmat, ekseema-tyyppinen ihottuma (ihon tulehdus, punoitus, kutina ja kuivuminen sekä mahdollisesti vuotavia leesioita), lisääntynyt tai vähentynyt kosketustunto, lisääntynyt hikoilu, lihasliikkeiden lisääntyminen, lihasjännitys, ärsytys tai kutina pistokohdassa, kipu raajassa, kynsien häiriöt, tunnottomuuden tai pistelyn tunne, kalpea iho, ihottuma, johon liittyy koholla olevia läiskä, käsien vapina, ihon punoitus tai ihohäiriö, ihon värjäytyminen, ihon herkistyminen auringonvalolle, ihon haavaumat, nesteen kertymisestä johtuva turvotus, rauhasen turvotus (imusolmukkeiden turvotus), vapina, kasvain (määrittelemätön).

Melko harvinaisia haittavaikutuksia:

- poikkeava käytös, tunne-elämän häiriöt, pelko, painajaiset
- silmäluomien sisäpuolta peittävien limakalvojen verenvuoto, näön sumentuminen, uneliaisuus, valoyliherkkyys, silmien kutina, kipu kasvoissa, ikenien tulehdus
- epämukava tunne rinnassa, hengitysvaikeus, keuhkoinfektio, epämukava tunne nenässä, keuhkokuume, hengityksen vinkuminen
- alhainen verenpaine
- maksan suurentuminen
- kivuliaat kuukautiset
- peräaukon kutina (kihomatoja tai suolinkaisia), rakkulainen ihottuma (vyöruusu), alentunut kosketustunto, lihasten nykiminen, kipu ihossa, kalpeus, ihon kesiminen, punoitus, turvotus.

Aikuisilla, lapsilla ja nuorilla on myös raportoitu yritystä vahingoittaa itseä.

Ribavirin BioPartners yhdessä alfainterferoni-valmisteen kanssa voi myös aiheuttaa seuraavaa:

- aplastinen anemia, puhdas punasoluplasia (tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt); tästä aiheutuu vaikea anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute
- harhakuvitelmat
- ala- ja ylähengitystieinfektio
- haimatulehdus
- vaikeita ihottumia, joihin saattaa liittyä rakkuloita suussa, nenässä, silmissä ja muilla limakalvoilla (erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (vesirakkuloita ja ihon uloimman kerroksen kuoriutuminen pois).

Seuraavia muita haittavaikutuksia on myös raportoitu ribaviriinin ja alfainterferoni-valmisteen yhteiskäytössä:

- epänormaalit ajatukset, harhojen näkeminen tai kuuleminen, mielentilan muutos, sekavuus
- angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), aivohalvaus (aivoverisuoniin liittyvä tapahtuma)

- Vogt-Koyanaki-Haradan oireyhtymä (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin)
- keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vaikea koko kehon allerginen reaktio), jatkuva yskä
- silmäongelmat mukaan lukien verkkokalvon vaurio, verkkokalvovaltimon tukkeutuminen, näköhermon tulehdus, silmän turvotus ja pumpulipalloläikät (valkoinen kerrrostuma verkkokalvolla)
- vatsanalueen pullistuminen, närästys, suolen toimimattomuus tai suolen liikkeiden kivuliaisuus
- äkilliset yliherkkyysoireet mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), mustelmat, voimakas kipu raajoissa, kipu sääressä tai reidessä, liikelaaajuuden väheneminen, jäykkyys, sarkoidoosi (sairaus, johon liittyy itsestään kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta).

Ribavirin BioPartners yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa voi aiheuttaa myös seuraavia haittavaikutuksia:

- tumma, samea tai epänormaalin värinen virtsa
- hengitysvaikeus, muutos sydämen lyöntirytmissä, rintakipu, kipu vasemmassa käsivarressa, kipu leuassa
- tajunnan menetys
- kasvolihasten toimimattomuus, velttous tai voimattomuus, kosketustunnon menetys
- näkökyvyn menetys.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin näistä oireista ilmenee.

Jos olet **aikuinen potilas, jolla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja saat HIV-hoitoa**, Ribavirin BioPartnersin ja peginterferoni alfa-2b:n lisääminen hoitoon saattaa suurentaa maksan toiminnan heikkenemisen riskiä erittäin tehokkaan antiretroviraalisen HIV-lääkityksen (HAART-hoito) yhteydessä ja lisätä maitohappoasidoosin, maksan vajaatoiminnan ja veren poikkeavuuksien kehittymisen (happea kuljettavien veren punasolujen, tulehduksia vastaan taistelevien valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän vähenemisen) riskiä (NRTI). Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saavat HAART-hoitoa, on esiintynyt seuraavia muita haittavaikutuksia ribaviriini ja peginterferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon aikana (ei lueteltu yllä aikuisilla esiintyneinä haittavaikutuksina):

- ruokahalun väheneminen
- selkäkipu
- CD4-lymfosyyttien vähentyminen
- rasva-aineenvaihdunnan heikentyminen
- maksatulehdus
- kipu raajoissa
- suun kandidiaasi (hiivatulehdus)
- erilaisia veriarvojen poikkeavuuksia.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. RIBAVIRIN BIOPARTNERSIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alle 25 °C.

Älä käytä Ribavirin BioPartnersia ilman lääkärin tai apteekin henkilökunnan suostumusta, jos huomaat näkyviä muutoksia kalvopäällysteisten tablettien ulkonäössä.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Ribavirin BioPartners sisältää**Vaikuttava aine on ribaviriini.**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg ribaviriinia.

Muut aineet ovat:

- Tablettien ydin: mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, povidoni K 25, kolloidinen piioksidi, magnesiumstearaatti.
- Tabletin päällyste: hypromelloosi, makrogoli, titaanidioksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ribavirin BioPartners on pyöreä, valkoinen, ylä- ja alapuolelta pyörästetty kalvopäällysteinen tabletti.

Ribavirin BioPartnersia on saatavilla eri pakkauskokoina, jotka sisältävät 84, 112, 140 tai 168 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen,

Saksa

Puh.: +49 (0)7121 948 7756

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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