

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ribavirin Mylan 200 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg ribaviriinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi kova kapseli sisältää 15 mg laktoosimonohydraattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kapseleiden alaosa on valkoinen, läpinäkymätön ja siinä on merkintä "riba/200" vihreällä, kapseleiden yläosa on valkoinen, läpinäkymätön ja siinä on merkintä "riba/200" vihreällä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ribavirin Mylan on tarkoitettu kroonisen C-hepatiittivirusinfektion (HCV) hoitoon ja sitä tulee käyttää vain yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa (aikuiset, vähintään 3-vuotiaat lapset ja nuoret). Ribaviriinia ei tule käyttää yksinään.

Ribaviriinin käytöstä muiden interferonimuotojen kanssa ei ole turvallisuus- tai tehotietoja (ts. muiden kuin alfa-2b:n).

Ks. myös interferoni alfa-2b:n määräämisä koskevat tiedot sen valmisteyhteenvedosta.

Aiemmin hoitamattomat potilaat

Aikuiset potilaat (18-vuotiaat ja sitä vanhemmat): Ribavirin Mylan on tarkoitettu yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa aikuisille potilaille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, lukuun ottamatta genotyyppiä 1, johon ei liity maksan vajaatoiminnan oireita. Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvon tulee olla koholla ja C-hepatiittiviruksen ribonukleiinihapon (seerumin HCV-RNA) positiivinen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat (3 vuotta täyttäneet lapset ja nuoret): Ribavirin Mylan on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa vähintään 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on genotyyppiä 1 lukuun ottamatta mikä tahansa aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joilla maksa ei ole edelleen paksentunut, ja joilla seerumin HCV-RNA on positiivinen.

Kun päätetään olla lykkäämättä hoitoa aikuisikään, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla voi olla palautumatonta.. Päätös hoidosta tulee tehdä tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

Aiemmin hoitoa saaneet potilaat, joihin hoito ei ole tehonnut

Aikuiset potilaat: Ribavirin Mylan on tarkoitettu yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa aikuisille potilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja jotka ovat aiemmin hyöttyneet (ALAT-arvo on normalisoitunut hoidon päättyessä) alfainterferoni-monoterapiasta, 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 Mylan -kapseleita ei pidä käyttää yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa.

Ks. myös interferoni alfa-2b:n määräämistä koskevat tiedot sen valmisteyhteenvedosta.

Annostus

Ribavirin Mylanin annos lasketaan potilaan painon mukaan (**Taulukko 1**). Ribavirin Mylan -kapselit otetaan suun kautta päivittäin kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

Aikuiset potilaat:

Ribavirin Mylan -kapseleita tulee käyttää yhdessä interferoni alfa-2b:n (3 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] kolmesti viikossa) kanssa.

Yhdistelmähoito valitaan yksilöllisesti. Hoito-ohjelman valinta perustuu arvioon yhdistelmähoitoon odotettavissa olevasta tehosta ja turvallisuudesta yksittäisellä potilaalla (ks. kohta 5.4).

Taulukko 1. Ribavirin Mylan -annos painon mukaan		
Potilaan paino (kg)	Päivittäinen Ribavirin Mylan -annos	200 mg:n kapselien 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

Ribaviriini 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, osoittautui että jos virologista vastetta ei saatu kuuden kuukauden kuluessa (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), oli epätodennäköistä että potilaille saataisiin pitkäkestoinen virologinen vaste (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen).

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 – uusintahoito

- Genotyyppi 1: Hoitoa tulee jatkaa vielä kuusi kuukautta (eli yhteensä 1 vuoden ajan) potilailla, joilla HCV-RNA on negatiivinen kuuden kuukauden hoidon jälkeen.
- 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).

Pediatriset potilaat (vähintään 3-vuotiaat lapset ja nuoret):

Huom. Jos potilas painaa alle 47 kg tai ei kykene nielemään kapseleita, tulee käyttää saatavissa olevaa ribaviriini-oraaliliuosta.

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

Annos yhdistelmähoidossa interferoni alfa-2b:n kanssa pediatriisille potilaille:

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 Mylan -annos lapsille ja nuorille painon mukaan yhdistelmähoidossa interferoni alfa-2b:n kanssa:

Potilaan paino (kg)	Päivittäinen Ribavirin Mylan -annos	200 mg:n kapselin lukumäärä
47–49	600 mg	3 kapselia ^a
50–65	800 mg	4 kapselia ^b
>65	Ks. 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, valmisteiden annoksia tulee muuttaa tarpeen mukaan kunnes haittavaikutukset lievittyvät. Kliinisissä tutkimuksissa on laadittu ohjeet annoksen muuttamisesta (ks. Ohjeet yhdistelmähoidon annosten muuttamiseen laboratorioarvojen perusteella, **Taulukko 3**). Koska hoito-ohjelman noudattaminen saattaa olla tärkeää hoidon lopputuloksen kannalta, annos tulee pitää mahdollisimman lähellä suositeltua vakioannosta. Ribaviriiniannoksen pienentämisen mahdollista negatiivista vaikutusta hoidon tehoon ei voida sulkea pois.

Taulukko 3: Ohjeet yhdistelmähoidon annosten muuttamiseen laboratorioarvojen perusteella			
Laboratorioarvot	Pienennä vain ribaviriinin vuorokausiannos (ks. Huomautus 1), jos	Pienennä vain interferoni alfa-2b:n annos (ks. Huomautus 2), jos**	Keskeytä yhdistelmähoito, jos alla oleva testiarvo on todettu: **
Hemoglobiini	<10 g/dl	-	<8,5 g/dl
Aikuiset: Hemoglobiini: naiset, joiden anamneesissa vakava sydänsairaus. Lapset: 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 x 10 ⁹ /l	<1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofiilit	-	<0,75 x 10 ⁹ /l	<0,5 x 10 ⁹ /l
Trombosyytit	-	Aikuiset <50 x 10 ⁹ /l Lapset ja nuoret <70 x 10 ⁹ /l	Aikuiset <25 x 10 ⁹ /l Lapset ja nuoret <50 x 10 ⁹ /l

Bilirubiini – suora	-	-	2,5 x viitealueen yläraja**
Bilirubiini – epäsuora	>5 mg/dl	-	Aikuiset >4 mg/dl Lapset ja nuoret >5 mg/dl (yli 4 viikon ajan)
Kreatiniini	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatiniinipuhdistuma			Keskeytä Ribavirin Mylan -hoito, jos kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min
Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)			2 x lähtöarvo ja >10 x viitealueen yläraja* tai 2 x lähtöarvo ja > 10 x viitealueen yläraja*

* Normaalin yläraja

** Tutustu interferoni alfa-2b:n valmisteyhteenvetoon annoksen muuttamisesta ja hoidon keskeyttämisestä.

Huomautus 1. Aikuisilla potilailla ribaviriiniannoksen 1. vähennys on 200 mg/vrk lukuun ottamatta 1400 mg saavia potilaita, joiden annosvähennyksen tulee olla 400 mg/vrk). Tarvittaessa ribaviriiniannoksen 2. vähennyksen tulee lisäksi olla 200 mg/vrk. Potilaille, joiden ribaviriiniannosta vähennetään tasolle 600 mg/vrk, annetaan yksi 200 mg:n kapseli aamulla ja kaksi 200 mg:n kapseli illalla. Lapsilla ja nuorilla, jotka saavat ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa, ribaviriiniannos vähennetään tasolle 7,5 mg/painokilo/vrk.

Huomautus 2. Aikuisilla potilailla ja nuorilla sekä lapsipotilailla, jotka saavat ribaviriinia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa interferoni alfa-2b:n annos vähennetään puoleen.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Ribaviriinin farmakokinetiikka on muuttunut potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jolloin kreatiniinin poistuma pienenee (ks. kohta 5.2). Siksi on suositeltavaa, että kaikilla potilailla määritetään munuaisfunktion ennen Ribavirin Mylan -hoidon aloittamista. Potilaille, joilla kreatiniinin ppoistuma on alle 50 ml/min, ei tule antaa Ribavirin Mylan -hoitoa (ks. kohta 4.3). Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on tarkkailtava huolellisesti anemian kehittymisen varalta. Ribavirin Mylan- 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 Ribavirin Mylan -annosta potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Ribaviriinia 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 Ribavirin Mylan -hoidon aloittamista (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat (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 pegyloidun tai muiden interferonimuotojen (ts. muiden kuin alfa-2b) kanssa ei ole arvioitu tässä ikäryhmässä.

Potilaat, joilla on samanaikainen HCV- ja HIV-infektio: Mitokondriotoksisuuden, maitohappoasidoosin ja maksan dekompensointiriski voi olla lisääntynyt potilailla, jotka saavat NRTI-hoitoa yhdistettynä ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n kanssa (ks. kohta 4.4). Tutustu myös retroviruslääkkeiden asiaankuuluvaan tuotetietoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaana olevat naiset (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 5.3). Ribavirin Mylan -hoitoa ei tule aloittaa, ennen kuin raskauden mahdollisuus on suljettu pois testin juuri ennen hoidon aloittamista.
- Imetys.
- Vaikea sydänsairaus anamneesissa, mukaan lukien epävakaata tai kontrolloimatonta sydänsairautta, viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana (ks. kohta 4.4).
- Vaikeat, potilasta heikentävät tilat.
- Krooninen munuaisten vajaatoiminta, alle 50 ml/min oleva kreatiniinin poistuma ja/tai hemodialyysi.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B tai C) tai vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Hemoglobiнопатiat (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:

- Nykyinen tai aiempi vaikea mielenterveyden häiriö, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatukset tai itsemurhayritys.

Interferoni alfa-2b:n samanaikaisen käytön johdosta:

- Autoimmuunihepatiitti tai aikaisempi autoimmuunisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset:

Vaikeita keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla ribaviriinin ja peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääosin kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Ribaviriinihoitoa yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavilla lapsilla ja nuorilla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla (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). Alfainterferonilla on havaittu muitakin keskushermostohäiriöitä, kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan suuntaa ihmisiin kohdistuvaa, kuten murhanhimoisia ajatuksia), kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa, sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli edellä mainittuja oireita ilmenee, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulevaisuudessa. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat, tai havaitaan itsetuhoajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää ribaviriini- ja peginterferoni alfa-2b- tai interferoni alfa-2b -hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Potilaat, joilla on aiempi tai nykyinen vaikea psyykkinen sairaus: Jos hoito ribaviriinilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa katsotaan välttämättömäksi aikuiselle potilaalle, jolla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito. Ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille potilaille, joilla on nykyinen tai aiempi vaikea mielenterveyden häiriö (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 huumaaivien aineiden 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 päihteenkäytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Pediatristen potilaiden pituuskasvu ja kehitys:

Interferonin (tavallinen ja pegyloitu) ja ribaviriinin jopa 48 viikkoa kestäneen yhdistelmähoidon aikana painon aleneminen ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3–17-vuotiailla potilailla. Käytettävissä olevat pitkäaikaiset tiedot pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä hoidetuista lapsista viittaavat huomattavaan kasvun hidastumiseen. Potilaista 32 %:lla (30/94) todettiin 5 vuoden kuluessa hoidon lopettamisesta yli 15 prosenttiin pieneminen iänmukaisen pituuden persentiilissä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Käytettävissä olevat pitempiäaikaiset tiedot lapsista, jotka saivat tavallisen interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, viittaavat myös huomattavaan kasvun hidastumiseen (> 15 prosenttiin pieneminen pituuden persentiilissä verrattuna lähtötasoon) 21 %:lla (n = 20) lapsista, vaikka hoidon lopettamisesta oli kulunut yli 5 vuotta. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli yli 15 prosenttia, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tapauskohtainen hyöty/riskisuhteen arvioiminen lapsilla:

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

- On tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheuttaa kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen.
- 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 neuherteetin kasvupyrähdysten jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Vaikka hoidon on vain vähän, 5 vuotta kestäneessä havainnoivassa seurantatutkimuksessa ei todettu näyttöä pitkäaikaisesta vaikutuksesta seksuaaliseen kypsyymiseen.

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

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

Hemoglobiini: Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin ribaviriinia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa, havaittiin enintään 14 %:lla aikuisista potilaista ja 7 %:lla lapsista ja nuorista potilaista hemoglobiiniarvojen laskevan alle tason 10 g/dl. Vaikka ribaviriinilla ei ole suoria kardiovaskulaarisia vaikutuksia, ribaviriinihoitoon liittyvä anemia saattaa heikentää sydämen toimintaa ja/tai voimistua sepelvaltimotaudin oireita. Ribavirin Mylaniä 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. Tietoja ei ole käytettävissä lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

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

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 raportoitu harvinaisina yhdistelmähoitossa alfainterferonien kanssa. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas valittaa näkökyvyn heikkenemistä tai menetystä, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden yhdistelmähoitoa alfainterferonien kanssa saavien potilaiden silmät, joilla on aiemmin ollut silmäsairauksia (esim. diabeettinen tai hypertensiivinen retinopatia). Yhdistelmähoito alfainterferonien kanssa on lopetettava potilailla, joille ilmaantuu uusi tai paheneva silmäsairaus.

Maksan toiminta: Potilaita, joille kehittyy hoidon aikana merkittävää maksan toiminnan poikkeavuutta, on seurattava tarkoin. Hoito on keskeytettävä potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyyttymisaikojen 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 lääkehoidon keskeyttämisen jälkeen (HCV:n antiviraalinen hoito yhdessä atsatiopriinin kanssa) eikä uusiutunut kummallakaan lääkellä kun niitä annettiin myöhemmin monoterapiana (ks. kohta 4.5).

Kilpirauhasen ylimääräinen seuranta erityisesti lapsilla ja nuorilla:

Noin 12–21 %:lla ribaviriinia ja interferoni alfa-2b:tä (pegyloitua ja pegyloimatonta) saaneista lapsista kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuus kohosi. Toisella noin 4 %:lla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen interferoni alfa-2b -hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. Interferoni alfa-2b (pegyloitua ja pegyloimatonta) -hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viiterajoissa. 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 pitää seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio:

Mitokondriotoksisuus ja maitohappoasidoosi:

Väsymystä tulee noudattaa HIV-positiivisilla HCV-tartunnan saaneilla potilailla, joita hoidetaan nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien 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:

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

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

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat antiretroviraalista

yhdistelmälääkehoitoa (HAART-hoito, highly active anti-retroviral therapy), saattaa hepatiitin dekompensoitumisen 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 dekompensoitumisen vaaraan, ovat didanosinihoito sekä kohonnut seerumin bilirubiinipitoisuus.

Samanaikaista infektiota sairastavia potilaita, jotka saavat sekä antiretroviraalista hoitoa että hepatiittihoitoa, tulee tarkkailla huolellisesti määrittäen heidän Child-Pugh-pisteensä hoidon aikana. Jos potilaan tila etenee maksan dekompensoitumiseen, 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/ribaviriini- 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 ribaviriinia ja tsidovudiinia, anemian riski on lisääntynyt. Ribaviriinin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on 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-hoidon kanssa samanaikaisesti käytettävien antiretroviruslääkkeiden valmisteyhtenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteeille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista ribaviriinin ja peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriöt: Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu ribaviriinia ja peginterferoni alfa-2b:tä tai interferoni alfa-2b:tä yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä ribaviriinia 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 oksennuslöhäyksen jälkeen.

Laboratoriokokeet: Tavalliset verikokeet ja veren kemialliset testit (täydellinen verenkuva [TVK] ja erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, seerumin kreatiniini, maksan toimintakokeet, virtsahappo) tulee tehdä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Hyväksyttävät lähtöarvot, joita voidaan käyttää ohjeavaruusarvoina ennen Ribavirin Mylan -hoidon aloittamista, ovat:

Hemoglobiini	Aikuiset: ≥ 12 g/dl (naiset), ≥ 13 g/dl (miehet)
	Lapset ja nuoret: ≥ 11 g/dl (tytöt), ≥ 12 g/dl (pojat)
Trombosyytit	$\geq 100\,000/\text{mm}^3$
Neutrofiilit	$\geq 1500/\text{mm}^3$

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 rutiininomainen raskaustesti kuukausittain hoidon kestäessä ja neljän kuukauden ajan sen päättymisen jälkeen. Miespotilaiden naispartnereille tulee tehdä rutiininomainen raskaustesti kuukausittain hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Virtsahappo saattaa lisääntyä Ribavirin Mylan -hoidon aikana hemolyysistä johtuen. Siksi kihdin mahdollista kehittymistä tulee seurata huolellisesti siihen taipuvaisilla potilailla.

Potilaat, joilla on harvinainen, perinnöllinen häiriö: Yksi Ribavirin Mylan -kapseli sisältää 15 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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 aiheuttaisi maksaentsyymejä. Siten P450-entsyymivälitteisten interaktioiden mahdollisuus on vähäinen.

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

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

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

Antasidit: 600 mg ribaviriinin biologinen hyötyosuus pieneni, kun se otettiin samanaikaisesti magnesiumia, alumiinia tai simetikonin sisältävän antasidin kanssa; AUC₀₋₁₂ pieneni 14 %. On mahdollista, että hyötyosuuden pieneneminen tässä tutkimuksessa johtui ribaviriinin kulkeutumisen viivästyemisestä tai pH:n muutoksesta. Tätä yhteisvaikutusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

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. didanosiiini tai abakaviiri) aiheuttaman maitohappoasidoosin vaaraa. Ribavirin Mylan ja didanosiiinin 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-hoidosta, vaikkakin sen tarkka mekanismi vaatii vielä selvittämistä. Ribaviriinin samanaikainen käyttö tsidovudiinin kanssa ei ole suositeltavaa lisääntyneen anemiariskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Mikäli anemia on jo kehittynyt, tulee harkita tsidovudiinin korvaamista antiretrovirushoidossa. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla on aiemmin havaittu tsidovudiinin aiheuttama anemia.

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

Ei ole merkkejä siitä, että ribaviriinilla olisi yhteisvaikutuksia 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naispotilaat: Ribavirin Mylan-valmistetta ei saa antaa raskaana oleville naisille (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Naispotilaiden tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä (ks. kohta 5.3). Ribavirin Mylan-hoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin raskauden mahdollisuus on suljettu pois testin juuri ennen hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja neljä kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. 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 Ribavirin Mylan-valmistetta 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 prospektiivisesti seuratussa raskaudesta, jossa isä on altistunut ribaviriinille, eivät osoita lisääntynyttä epämuodostumien vaaraa verrattuna normaaliin raskauteen eivätkä myöskään minkään tietyn epämuodostumatyyppin riskin lisääntymistä, joko miespotilaita tai heidän hedelmällisessä iässä olevia naispartnereitaan on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä Ribavirin Mylan-hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miespotilaita, joiden partneri on raskaana, tulee neuvoa käyttämään kondomia, jotta minimoitaisiin ribaviriinin kulkeutuminen partneriin.

Raskaus

Ribavirin Mylan on kontraindisoitu raskauden aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliiniset tiedot:

- Hedelmällisyys: Eläinkokeissa ribaviriinilla oli korjautuvia vaikutuksia spermatogeneesiin (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).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ribavirin Mylan -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai sen vaikutus on vähäinen. 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 ribaviriinikapseleilla yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa ja kaksi ribaviriinikapseleilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

Potilailla, joita hoidetaan interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla aiempaan interferonihoitoon 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 valmisteyhteenvedosta haittavaikutukset, jotka voivat johtua hoidosta pelkillä interferoneilla. Elinjärjestelmissä haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavia yleisyysluokkia: 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4 Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana ribaviriinilla 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, vähengitystieinfektio, bronkiitti, herpes simplex, sinuiitti, välikorvatulehdus, riniitti, virtsatietulehdus
Melko harvinainen:	Distrikohdan infektio, alahengitystieinfektio
Harvinainen:	Leikkokuume*
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, neutropenia
Yleinen:	Hemolyyttinen anemia, leukopenia, trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia
Hyvin harvinainen:	Aplastinen anemia*
Tuntematon:	Puhdas punasoluplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen 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, unihäiriöt, libidon aleneminen, apatia, epänormaali unet, itkeminen
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:	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, pyörtäminen, migreeni, ataksia, parestesia, dysfonia, makuaistin menetys, hypoestesia, hyperestesia, hypertonia, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriintyminen, vapina, makuhäiriö
Melko harvinainen:	Neuropatia, perifeerinen neuropatia
Harvinainen:	Kouristuskohaus*
Hyvin harvinainen:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto*, serebrovaskulaarinen iskemia*, enkefalopatia*, polyneuropatia*
Tuntematon:	Kasvohalvaus, mononeuropatia
Silmät	
Yleinen:	Näkökyvyn häiriöt, näönsumentuminen, sidekalvotulehdus, silmän ärsytys, kipu silmissä, epänormaali näkökyky, kyynelrahasen häiriö, kuivasilmäisyys
Harvinainen:	Verkkokalvon verenvuodot*, retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema)*, verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma*, optikusneuriitti*, papilloedeema*, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset*, verkkokalvon eksudaatit
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, kuulon heikkeneminen/menetys, 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, kielen pigmentaatio
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, ihonhäiriö, mustelmat, lisääntynyt hikoilu, epänormaali karvan kasvu, kynnen häiriö*
Harvinainen:	Ihosarkoidoosi
Hyvin harvinainen:	Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, erythema multiforme**
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, tihalsin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus, selkärangan 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)*
Yleisoreet 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
Yhteiset vaikutukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen
Yleinen:	Sydämen sivuääni

*Koska ribaviriinia määrätään aina yhdessä alfainterferoni-valmisteen kanssa, ja yllä luetellut haittavaikutukset sekä kokemukset markkinoillaoloajalta 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 %:lla potilaista, jotka saivat ribaviriinia ja peginterferoni alfa-2b:tä, ja 37 %:lla potilaista, jotka saivat ribaviriinia ja interferoni alfa-2b:tä. Hemoglobiiniarvot putosivat alle tason 10 g/dl jopa 14 %:lla aikuisista potilaista ja 7 %:lla 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 ribaviriinikapseleita yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa, havaittiin joitakin vaikeampia 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 %:lla 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 %), hankittu lipodystrofia (13 %), CD4-lymfosyyttien määrän väheneminen (8 %), ruokahalun väheneminen (8 %), gamma-glutamyltransferaasin lisääntyminen (9 %), selkäkipu (5 %), amylaasin lisääntyminen veressä (6 %), maitohapon lisääntyminen veressä (5 %), sytolyyttinen maksatulehdus (6 %), hepatiitin lisääntyminen (6 %) ja raajakipu (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 ennenaikaista 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 solua/mm³ todettiin 4 %:lla (8/194) ja trombositien määrän laskua alle tason 50 000/mm³ todettiin 4 %:lla (8/194) ribaviriinikapselit yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa saaneilla. Anemiaa (hemoglobiini < 9,4 g/dl) raportoitiin 12 %:lla (23/194) potilaista, jotka saivat ribaviriinia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

CD4-lymfosyyttien määrän väheneminen:

Ribaviriinin käyttöön yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa liittyi CD4+-solujen absoluuttisen määrän väheneminen ensimmäisten 4 viikon aikana ilman, että CD4+-solujen prosentuaalisessa määrässä tapahtui vähenemistä. CD4+-solujen määrän väheneminen 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).

Yhdistelmähoitoon samanaikaisesti käytettävien antiretroviraalilääkkeiden valmisteyhteenvetoihin, josta löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista ribaviriinin ja peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhdistelmähoito peginterferoni alfa-2b:n kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa 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 painonlaskun 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, joka vähensi joidenkin potilaiden lopullista pituutta (ks. kohta 4.4). Painonlasku 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). 94 lasta 107:stä osallistui 5 vuotta kestäneeseen pitkäaikaissuranta-tutkimukseen. Vaikutukset kasvuun olivat vähäisempiä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan kuin lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Iänmukainen pituuden persentiili pieneni hoidon aloittamisesta pitkäaikaissurannan päättymiseen 1,3 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan, ja 9,0 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Hoitoa 24 viikon ajan saaneista lapsista 24 %:lla (11/46) ja 48 viikon ajan saaneista 40 %:lla (19/48) todettiin iänmukaisen pituuden persentiilin pienentyneen 5 vuoden pitkäaikaissurannan päättyessä yli 15 persentiiliä ennen hoidon aloittamista mitattuun lähtötilanteen persentiiliin nähden. Hoitoa 24 viikkoa saaneista lapsista 11 %:lla (5/46) ja 48 viikon ajan saaneista 13 %:lla (6/48) havaittiin 5 vuoden pitkäaikaissurannan päättyessä pituuden iänmukaisen persentiilin yli 30 persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta. Pitkäaikaissurannan päättyessä painon iänmukaiset persentiilit olivat pienentyneet hoitoa 24 viikkoa saaneilla 1,3 persentiiliä lähtötilanteesta ja hoitoa 48 viikkoa saaneilla 5,5 persentiiliä lähtötilanteesta. Painoindeksin iänmukainen persentiili pieneni lähtötilanteesta pitkäaikaissurannan päättymiseen 1,8 persentiiliä hoitoa 24 viikkoa saaneilla ja 7,5 persentiiliä hoitoa 48 viikkoa saaneilla. Pitkäaikaissurannan ensimmäisenä vuonna keskimääräinen pituuskasvun persentiilin pieneneminen oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla. Hoitovaiheen aikana normaaliväestöön nähden todettu pituuden, painon ja painoindeksin Z-arvojen pienenemä ei ollut täysin korjautunut pitkäaikaissurannan aikana lapsilla, jotka saivat hoitoa 48 viikon ajan (ks. kohta 4.4).

Tämän tutkimuksen hoitovaiheessa yleisimmät haittavaikutukset olivat kuume (80 %), päänsärky (62 %), neutropenia (33 %), väsymys (30 %), ruokahaluttomuus (29 %) ja pistokohdan punoitus (29 %). Ainoastaan yksi koehenkilö keskeytti hoidon haittavaikutukseen vuoksi (trombosytopenia). Suurin osa tässä tutkimuksessa raportoiduista haittavaikutuksista oli väkävuodeltaan 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/alakuloisuus (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 haittavaikutuksien vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli tässä rajatussa lasten ja nuorten ryhmässä samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen, kuten pituuskasvun persentiilin (keskimääräinen pieneneminen 9 persentiiliä) ja painon persentiilin (keskimääräinen pieneneminen 13 persentiiliä) pieneneminen hoidon aikana. Viisi vuotta kestäneessä hoidon jälkeisessä pitkäaikaissurannassa 44. persentiiliä lapsista oli saavuttanut keskipituuden, joka oli alle normaaliväestön median ja pienempi kuin normaaliväestön lähtötilanteen keskipituus (48. persentiiliä).

Kannella kymmenellä lapsella 97:stä (21 %) pituuskasvu hidastui yli 15 persentiiliä ja näistä 10 lapsella 26 %:lla pituuskasvu hidastui yli 30 persentiiliä hoidon aloittamisen ja pitkäaikaissurannan (jopa 5 vuotta) loppuun välillä. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun nopeus oli yli 15 persentiiliä, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen. Interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoito (jopa 48 viikkoa) aikana havaittiin kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Erityisesti keskipituuden persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta pitkäaikaissurannan 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 haittavaikutuksia (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 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

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

Taulukko 5 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa ribaviriinilla yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus
Yleinen:	Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, nasofaryngiitti, streptokokkinielutulehdus, välikorvatulehdus, sinuiitti, hampaanabsessi, influenssa, herpes suussa, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Melko harvinainen:	Pneumonia, askariaasi, kryptosporidioosi, kryptosporiditauti, vyöruusu, selluliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polypit)	
Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, neutropenia
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, kyynelrauhan häiriö
Melko harvinainen:	Sidekalvon verenvuoto, silmän kutina, keratiitti, näön sumumentuminen, 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, haavainen suutulehdus, dyspepsia, keiloosi, kietutulehdus, gastroesofageaalinen refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolikanavan häiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö, epämiellyttävät tuntemukset mahassa, kipu suussa
Melko harvinainen:	Ientulehdus
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Melko harvinainen:	Hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Alopesia, ihottuma
Yleinen:	Kutina, valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, liikkahikoilu, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat
Melko harvinainen:	Pigmenttihäiriö, atooppinen ihottuma, ihon hilseily
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Liiveliivikipu, 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
Yleisoreet 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
Kutkimukset	
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 ribaviriini/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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

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 kapselia) ja 39 MIU (13 ihonalaista injeksiota á 3 MIU) interferoni alfa-2b-injektionestettä saman vuorokauden aikana itsemurhayrityksen yhteydessä. Potilasta tarkkailtiin kahden päivän ajan ensiapupoliklinikalla, eikä yliannostuksesta johtuvia haittavaikutuksia havaittu tällä aikana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virukseen vaikuttavat lääkkeet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänneiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05A-B04.

Vaikutusmekanismi

Ribaviriini (Ribavirin Mylan) on syntetisoidun nukleosidianalogi, jonka on osoitettu tehoavan joihinkin RNA- ja DNA-viruksiin *in vitro*. Mekanismi, jolla ribaviriini yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa tehoaa HCV:lle, ei ole tunnettu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Suun kautta otettavaa ribaviriini-monoterapiaa 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 6 kuukautta kestävässä seurantaajakson aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuiset

Ribaviriinin käyttöä yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa on selvitetty useissa kliinisissä tutkimuksissa. Näihin tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, jotka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (≥ 30 IU/ml), maksabiopsia, joka sopi kroonisen hepatiitin histologiaan, kun krooniselle hepatiitille ei ollut 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-2b-hoitoon lisättiin ribaviriinikapselit (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. Tämä todettiin kaikissa HCV:n genotyypeissä, erityisesti genotyypissä 1, jossa relapsien ilmaantuminen aleni 30 % verrattuna hoitoon pelkällä interferoni alfa-2b:llä.

Kliinisessä tutkimuksessa C/I98-580 1530 aiemmin hoitamaton 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 vasteeseen vaikuttavia ennustekijöitä. Tässä tutkimuksessa hoitovasteet kuitenkin riippuivat myös ribaviriinin ja samanaikaisesti annettavan peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n annoksesta. Niillä potilailla, joiden ribaviriiniannos oli yli 10,6 mg/kg (800 mg:n annos tyypillisellä 75 kg:n painoisella potilaalla) riippumatta viruksen genotyypistä tai virusmääristä, hoitovasteet olivat merkitsevästi paremmat kuin potilailla, joiden ribaviriiniannos oli enintään 10,6 mg/kg (**taulukko 6**). Hoitovaste oli vieläkin parempi niillä potilailla, joiden ribaviriiniannos oli yli 13,2 mg/kg.

Taulukko 6 Pitkäkestoinen hoitovaste yhdistelmällä ribaviriini + peginterferoni alfa-2b (ribaviriinin annos [mg/kg], genotyyppi ja virusmäärä)				
HCV genotyyppi	Ribaviriinin 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 %

P 1,5/R
P 0,5/R
I/R

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

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

Ribaviriini (1 000/1 200 mg) + interferoni alfa-2b (3 MIU)

Yksittäiseen tutkimukseen otettiin 224 genotyypin 2 tai 3 potilasta. He saivat peginterferoni alfa-2b:tä 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti Ribaviriinia 800 mg-1 400 mg suun kautta 6 kuukauden ajan (annos painon mukaan, vain kolme yli 105 kg:n painoista potilasta sai 1 400 mg:n annoksen) (**taulukko 7**). 24 %:lla potilaista oli bridging-tyyppinen fibroosi tai kirroosi (Knodell 3/4).

Taulukko 7. Virologinen vaste hoidon lopussa, pitkäkestoinen virologinen vaste ja relapsi

HCV-genotyyppin ja virusmäärän mukaan*			
	Ribaviriini 800–1 400 mg/vrk ja peginterferoni alfa-2b 1,5 µg/kg kerran viikossa		
	Vaste hoidon lopussa	Pitkäkestoinen virologinen vaste	Relapsi
Kaikki potilaat	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	15 % (17/75)

* Koehenkilön, jolla HCV-RNA:n taso oli alle havaitsemisrajan seurantaviikon 12 käynnillä ja tiedot puuttivat seurantaviikon 24 käynnillä, katsottiin saaneen pitkäkestoisen vasteen. Koehenkilön, jolta puuttuivat tiedot sekä seurantaviikon 12 käynnillä että sen jälkeen, ei katsottu saaneen vastetta viikon 24 seurantakäynnillä.

Potilaat sietivät kuuden kuukauden pituisen hoidon tässä tutkimuksessa paremmin kuin vuoden pituisen hoidon keskeisessä yhdistelmähoitotutkimuksessa: keskeyttämisiä 5 % vs. 14 %, annosmuutoksia 18 % vs. 49 %.

Avoimessa tutkimuksessa 235 potilasta, joilla oli genotyyppi 1:n virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml), saivat peginterferoni alfa-2b:tä 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti ribaviriinia painon mukaan. Hoitovaste 48 viikon hoidon jälkeen oli 50 %. 41 prosentilla potilaista (97/235) plasman HCV-RNA:tasot olivat alle havaitsemisrajan hoitoviikoilla 4 ja 24. Tässä alaryhmässä hoitovaste oli 92 % (89/97). Hyvä hoitovaste todettiin tämän potilasryhmän välialalyysissä (n = 49) ja tulos vahvistettiin prospektiivisessä seurannassa (n = 48).

Alustavien tietojen mukaan 48 viikon pituiseen hoitoon saattaa liittyä parempi hoitovaste (11/11) ja alhaisempi taudin uusiutumisen riski (0/11 vs. 7/96 verrattuna 24 viikon hoitoon).

Laajassa satunnaistetussa tutkimuksessa oli 3070 aiemmin hoitamaton, genotyyppi 1:n kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta. Tutkimuksessa verrattiin kahden peginterferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa 48 viikon hoidon ajan [peginterferoni alfa-2b 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg ihon alle kerran viikossa yhdessä päivittäin suun kautta otettavan 800–1400 mg ribaviriiniannoksen (jaettuna kahteen osa-annokseen) kanssa ja peginterferoni alfa-2a:tä 180 µg ihon alle kerran viikossa yhdessä päivittäin suun kautta otettavan 1000–1200 mg ribaviriiniannoksen kanssa (jaettuna kahteen osa-annokseen)]. Hoitovaste mitattiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena (SVR), joka määritettiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 24 viikkoa hoidon jälkeen (ks. taulukko 8).

Taulukko 8. Virologinen hoitovaste viikolla 12, vaste hoidon lopussa, taudin uusiutuminen* ja pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR)

Potilasryhmä	% (määrä) potilaista		
	peginterferoni alfa-2b 1,5 µg/kg + ribaviriini	peginterferoni alfa-2b 1 µg/kg + ribaviriini	peginterferoni alfa-2a 180 µg + ribaviriini
HCV-RNA alle havaitsemisrajan viikolla 12	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Vaste hoidon lopussa	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Taudin uusiutuminen	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR potilailla, joilla HCV-RNA oli alle			

havaitsemisrajan viikolla 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)
---------------------------------	--------------	--------------	--------------

*(HCV-RNA PCR-määritys, havaitsemisen alaraja 27 IU/ml)

Varhaisen virologisen hoitovasteen puuttuminen viikolla 12 (havaittavan HCV-RNA:n alenema < 2 log₁₀ lähtötasoon verrattuna) oli hoidon lopettamisen kriteeri.

Kaikissa kolmessa hoitoryhmässä pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen saaneiden määrä oli samanlainen. Afroamerikkalaisen syntyperän (jonka tiedetään olevan ennustetta huonontava tekijä HCV:n häätämisessä) omaavat potilaat, joita hoidettiin peginterferoni alfa-2b:llä (1,5 µg/kg) yhdessä ribaviriinin kanssa, saivat useammin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen verrattuna peginterferoni alfa-2b:tä 1 µg/kg annoksen saaneisiin. Potilaat, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:tä 1,5 µg/kg yhdessä ribaviriinin kanssa ja joilla oli kirroosi, normaalit ALAT-arvot, lähtötilanteen virusmäärä > 600 000 IU/ml tai jotka olivat yli 40-vuotiaita, saivat harvemmin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen. Valkoihoiset potilaat saivat useammin pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen kuin afroamerikkalaiset. Tauti uusiutui 24 %:lla potilaista, jilla HCV-RNA oli hoidon lopussa alle havaitsemisrajan.

Pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen ennustettavuus aiemmin hoitamattomilla potilailla
Viikolla 12 saavutettu virologinen hoitovaste määritettiin virusmäärän vähintään 2 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena ja viikolla 4 saavutettu virologinen hoitovaste virusmäärän vähintään 1 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena. Naisen ajankohtien (viikko 4 ja 12) on osoitettu ennustavan pitkäkestoista hoitovastetta (ks. Taulukko 9).

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Taulukko 9. Hoidon aikaisen virologisen hoitovasteen ennustava arvo annettaessa yhdistelmähoitona 1,5 µg/kg peginterferoni alfa-2b:tä ja 800–1 400 mg ribaviriinia.

	Negatiivinen			Positiivinen		
	Ei vastetta hoitoviikolla	Ei pitkäkestoista vastetta	Ennustearvo	Vaste hoitoviikolla	Pitkäkestoinen vaste	Ennustearvo
Genotyyppi 1*						
Viikkoon 4 mennessä*** (n=950)						
HCV-RNA negatiivinen	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥1 logaritmin alenema	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Viikkoon 12 mennessä*** (n=915)						
HCV-RNA negatiivinen	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥2 logaritmin alenema	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Genotyyppi 2,3**						
Viikkoon 12 mennessä (n=215)						
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥2 logaritmin alenema	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotyyppi 1: Hoidon kesto 48 viikkoa

** Genotyyppi 2, 3: Hoidon kesto 24 viikkoa

*** Esikokeen tulokset ovat yhdestä ajankohdasta. Yksittäinen potilas voi puuttua tai hänellä on voinut olla erilainen tulos viikoilla 4 tai 12.

[†] Tutkimussuunnitelmassa käytettiin näitä kriteereitä: Jos viikolla 12 HCV-RNA on positiivinen ja < 2log₁₀ alenema lähtötasoon verrattuna, potilaan hoito pitää lopettaa. Jos viikolla 12 HCV-RNA on positiivinen ja ≥2 log₁₀ alenema lähtötasoon verrattuna, HCV-RNA pitää mitata uudelleen viikolla 24 ja jos tulos on positiivinen, hoito pitää lopettaa.

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HCV-infektio. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 10**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamatonta, 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 hoitamatonta, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli

samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko ribaviriinia (800–1200 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 10 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyypin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu ribaviriinilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

	Tutkimus 1 ¹			Tutkimus 2 ²		
	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: Ribaviriiniannos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1 000 mg potilaille 60-75 kg, ja 1 200 mg potilaille > 75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(24): 2839-2848.

²Laguno 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-pisteitys 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. Genotyypin 3 HCV-infektiota sairastavilla potilailla maksan rasvoittuminen parani merkittävästi.

Aiemmin hoidetut potilaat

- Uusintahoito peginterferoni alfa-2b:llä yhdessä ribaviriinin kanssa potilailla, joilla aiempi hoito ei tehonnut (potilaat, joilla tauti uusiutui tai hoito ei tehonnut):

Ei-vertailevassa tutkimuksessa 2293 potilasta, joilla oli kohtalainen tai vaikea fibroosi ja joilla aiempi hoito alfainterferoni/ribaviriini -yhdistelmällä ei tehonnut, saivat uusintahoitona peginterferoni alfa-2b:tä, 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti painon mukaan annosteltua ribaviriinia. Aiemman hoidon epäonnistuminen määriteltiin taudin uusiutumisena tai hoidon tehottomuutena (HCV-RNA positiivinen vähintään 12 viikon pituisen hoidon jälkeen).

Potilaat, joilla HCV-RNA oli negatiivinen hoitoviikolla 12, jatkoivat hoitoa 48 viikkoa, jonka jälkeen oli vielä 24 viikon seurantavaihe. Hoitovaste viikolla 12 määriteltiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon pituisen hoidon jälkeen. Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste (SVR) määritettiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 24 viikkoa hoidon jälkeen (**taulukko 11**).

Taulukko 11 Uusintahoitovasteet potilailla, joilla aiempi hoito ei tehonnut

Potilaat, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan viikolla 12 ja SVR uusintahoidon jälkeen					
	interferoni alfa/ribaviriini		peginterferoni alfa/ribaviriini		Kaikki potilaat*
	Vaste viikko 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Vaste viikko 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Kaikki	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Aiempi vaste					
Relapsi	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyyppi 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyyppi 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 68,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	50,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotyyppi 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotyyppi 2/3	67,9 (54/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyyppi					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
MEASAVIR					
Fibroosipisteet					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Lähtötilanteen virusmäärä					
Korkea virusmäärä	32,4 (280/864)	56,1 (157/280)	26,5 (152/573)	41,4 (63/152)	16,6 (239/1441)

(> 600 000 IU/ml)		48,4; 63,7		31,2; 51,7	14,1; 19,1
Alhainen virusmäärä (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: (non-responder) Potilaat, joilla hoito ei tehonnut määritettynä seerumin/plasman HCV-RNA positiivisuutena vähintään 12 viikon pituisen hoidon jälkeen.

Plasman HCV-RNA mitattiin tutkimuspohjaisella kvantitatiivisella polymeerasiketjureaktiomäärityksellä keskuslaboratoriossa.

*Intent-to-treat -ryhmään sisältyy 7 potilasta, joiden aiemman hoidon tietoja vähintään edeltävältä 12 viikolta ei voitu varmistaa.

Kaiken kaikkiaan noin 36 %:lla (821/2286) potilaista plasman HCV-RNA-tasot olivat alle havaitsemisrajan viikolla 12 käytettäessä tutkimuspohjaista testiä (havaitsemisraja 125 IU/ml). Tästä alaryhmässä pitkäkestoisen virologisen vasteen sai 56 % (463/823). Potilailla, joilla aiempi hoito pegyloimattomalla interferonilla tai pegyloidulla interferonilla ei ollut tehonnut ja jotka olivat negatiivisia viikolla 12, pitkäkestoisen vasteen sai 59 % ja 50 %. Niistä 480 potilaasta, joilla havaittiin > 2 logaritmin virusmäärän alenema, mutta joilla virus oli havaittavissa viikolla 12, kaikkiaan 188 potilasta jatkoi hoidossa. Näillä potilailla pitkäkestoinen virologinen vaste oli 12 %.

Potilaat, joilla aiempi hoito pegyloidulla interferonialfalla ja ribaviriinilla ei ollut tehonnut, saivat pienemmällä todennäköisyydellä viikolla 12 vasteen uusintahoidolla kuin ne potilaat, joilla aiempi hoito pegyloimattomalla interferonialfalla ja ribaviriinilla ei ollut tehonnut (12,4 % vs. 28,6 %). Jos hoitovaste saavutettiin viikolla 12, pitkäkestoisessa hoitovasteessa oli kuitenkin pieni ero riippumatta aiemmasta hoidosta tai aiemmasta hoitovasteesta.

- Uusintahoito potilailla, joilla aiempi yhdistelmähoito ribaviriinilla ja interferoni alfa-2b:llä ei tehonnut:

Kahdessa tutkimuksessa selvitettiin ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmän käyttöä relapsoineille potilaille (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 yhdistelmähoito sai aikaan pitkäkestoisen virologisen vasteen, joka oli kolmenkertainen pelkällä interferoni alfa-2b:llä saatuaan vasteeseen verrattuna (49 % vs. 5 %, $p < 0.0001$). Tämä etu säilyi siitä riippumatta, millaisia olivat tavanomaiset interferoni alfa-2b:llä saavutettava hoitovaste ennustavat tekijät, kuten virustaso, HCV:n genotyyppi ja histologinen luokka.

Tiedot pitkäaikaistehosta – aikaisempi tutkimus

Kahteen laajaan pitkäaikaissuorittamattutkimukseen otettiin mukaan toiseen 1071 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 pyrkivyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. Ensimmäisessä tutkimuksessa 462 potilasta oli hoidon jälkeen pitkäaikaissuorannassa 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).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan interferoni alfa-2b:llä (pegyloidulla 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).

Pediatriset potilaat

Ribaviriini yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli määritettävissä, tehtiin kliininen monikeskustutkimus. Potilaat saivat ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa sekä pegyloitua interferoni alfa-2b:tä 60 µg/m² kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotyypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihoisia, 67 %:lla oli genotyyppi I ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttuvat lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, ribaviriinin ja pegyloidun 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 **taulukkoon 12**.

Taulukko 12. Pitkäkestoinen virologinen vaste (n ^{a,b} (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt n = 107		
	24 viikkoa	48 viikkoa
Kaikki genotyypit	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyyppi 1	-	38/72 (53 %)
Genotyyppi 2	14/15 (93 %)	-
Genotyyppi 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyyppi 4	-	4/5 (80 %)

a: HCV-RNA ei määritettävissä, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n =hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä (≥ 600 000 IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

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. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Kahdessa monikeskustutkimuksessa pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska näistä kahdesta monikeskustutkimuksesta puuttuvat tiedot 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 **taulukkoon 13**.

Taulukko 13. Pitkäkestoinen 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 – pediatriset potilaat

Ribaviriini yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

94 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen havainnoivaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Tutkittavista 63:ta todettiin 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 24 tai 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Viiden vuoden kuluttua 85 % (80/94) lasta mukaan otetuista tutkittavista ja 86 % (54/63) pitkäaikaisen vasteen saaneista tutkittavista päätti tutkimuksen. Viiden vuoden seuranta-aikana tauti ei uusiutunut yhdelläkään sellaisella pediatrisella tutkittavalla, jolla oli todettu pitkäkestoinen virologinen hoitovaste.

Ribaviriini yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

97 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui kahden edellä mainitun monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen havainnoivaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Tutkimuksen kävi loppuun 70 % (68/97) osallistuneista potilaista, joista 75 %:lla (42/56) todettiin 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 ribaviriinia. 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 interferoni alfa-2b:lla yhdessä ribaviriinin kanssa johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja saa aikaan maksainfektion häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu ribaviriinin 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

200–1200 mg. Jakautumistilavuus on noin 5000 litraa. Ribaviriini ei sitoudu plasman proteiineihin.

Jakautuminen

Ribaviriinin kulkeutuminen ei-plasma-aitioihin on tutkittu eniten punasoluissa, ja sen on todettu kulkeutuvan pääasiassa tyypin e_s 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 ribaviriinipitoisuutta esiintyy ribaviriininukleotideina, jotka erottautuvat veren punasoluihin.

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

Toistuvan annon jälkeen ribaviriini kertyy voimakkaasti plasmaan, jossa sen AUC_{12h} on kuusinkertainen verrattuna kerta-annokseen. Kun ribaviriinia annettiin 600 mg perorallisesti päivässä, vakaa tila saavutettiin noin neljän viikon kuluessa, jolloin keskimääräinen vakaa tilan ribaviriinipitoisuus plasmassa oli noin 2200 ng/ml. Kun anto keskeytettiin, puoliintumisaika oli noin 298 tuntia, mikä johtunee ribaviriinin hitaasta eliminoitumisesta ei-plasma-aitioista.

Kulkeutuminen siemennesteeseen: Ribaviriinin kulkeutuminen siemennesteeseen on tutkittu.

Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 3 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntä on ennen 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_{0-12h} ja C_{max} suurentuivat molemmat 70 %). On mahdollista, että hyötysuuden suureneminen tässä tutkimuksessa johtui ribaviriinin kulkeutumisen viivästyisestä tai pH:n muutoksesta. Tämän kerta-annostutkimuksen tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Keskeisessä kliinisessä teho selvittävässä tutkimuksessa potilaita neuvottiin ottamaan ribaviriini ruokailun yhteydessä, jotta saavutettaisiin suurimmat ribaviriinipitoisuudet plasmassa.

Munuaisten toiminta: Ribaviriinin kerta-annoksen farmakokinetiikka muuttui (suurentunut AUC_{0-12h} ja C_{max}) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrokkeihin nähden (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min). Tämä johtunee näillä potilailla lasketun puhdistuman vähentymisestä. 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.

Läkkäät 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 harvakseltaan kerättyjen seeruminäytteiden 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 jännösvaihtelun vuoksi, jota mallissa ei oteta huomioon.

Pediatriset potilaat:

Ribaviriini yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

Ribaviriinin ja peginterferoni alfa-2b:n toistuvan annoksen farmakokineettisiä ominaisuuksia kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla on arvioitu kliinisen tutkimuksen aikana. Lapsilla ja nuorilla, jotka saivat ihon pinta-alan mukaan määritetyn annoksen peginterferoni alfa-2b:tä 60 µg/m²/viikko, altistuksen log-muunnetun suhde-estimaatin annosteluajanjaksojen aikana on ennustettu olevan 58 % (90 % CI: 141 - 177 %) korkeampi kuin aikuisilla, jotka saivat 1,5 µg/kg/viikko. Ribaviriinin farmakokinetiikka (vakioituneet annokset) olivat tässä tutkimuksessa samanlaiset kuin aikaisemmassa ribaviriinitutkimuksessa raportoidut, jossa ribaviriinia annettiin yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa lapsille ja nuorille sekä aikuisille potilaille.

Ribaviriini yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

Ribaviriinikapselien ja interferoni alfa-2b:n toistuvan annoksen farmakokineettisiä ominaisuuksia kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5 - 16 -vuotiailla) on yhteystietä **taulukossa 14**. Ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n (vakioituneet annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 14. Ribaviriinikapselien 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/m² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) interferoni alfa-2b:lle

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ribaviriini: Ribaviriini on sitöönallinen ja/tai teratogeeninen annoksilla, jotka ovat huomattavasti ihmisen suositusannoksia suurempia kaikissa tutkituissa eläinlajeissa. Kallon, kitalaen, silmän, leuan, raajojen, luuston ja mahalaukanavan 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 eniten lievänä kehon painon, lakiperämitan sekä luiden pituuden vähentymisenä. Palautusvaiheen lopulla muutokset sääre- 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 päättyttyä.

Kun ribaviriinin 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 kivistöksiset 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), ribaviriini 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 ommallakummalla vaikuttavalla aineella yksinään. Tärkein hoidosta aiheutunut muutos oli palauttava, lievä tai kohtalainen anemia. Sen vaikeusaste oli suurempi kuin kummankaan vaikuttavan aineen yksinään aiheuttama.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa,
Laktoosimonohydraatti,
Kroskarmelloosinatrium,
Povidoni.

Kapselin kuori:

Liivate,
Titaanidioksidi (E171).

Kapselin merkinnät:

Sellakka,
Propyleeniglykoli,
Ammoniakki, väkevä,
Korkea rautaoksidi (E 172),
Indigotiini (E132),
Titaanidioksidi (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Pullot: 3 vuotta.

Läpipainopakkaukset: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Pullot: Säilytä alle 30°C.

Läpipainopakkaukset: Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ribavirin Mylan kapselit on pakattu:

HDPE-pulloon, joka on suljettu polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella kierrekorkilla.

Pakkauskoot ovat 84, 112, 140 ja 168 kapselia.

Läpipainopakkaukset:

Pahvikotelo, joka sisältää 56 tai 168 kovaa kapselia PVC/Aclar-alumiiniläpipainopakkauksessa.

Yksittäispakattu läpipainopakkaus:

Pahvikotelo, joka sisältää 56x1, 84x1, 112x1, 140x1 tai 168x1 kovaa kapselia PVC/Aclar-alumiini yksittäispakatussa läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 10 kesäkuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI
RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

• Myyntiluvan haltijaa koskevat toimittamiseen ja käyttöön liittyvät ehdot tai rajoitukset

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.5.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLISYYKSET

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntiluvassa 1.8.1. kuvattu lääketurvajärjestelmän olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin valmiste on markkinoilla.

PSUR:t

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei oleellinen.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA VAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Rasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ribavirin Mylan 200 mg kovat kapselit
Ribaviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg ribaviriinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56x1 kovaa kapselia
84x1 kovaa kapselia
112x1 kovaa kapselia
140x1 kovaa kapselia
168x1 kovaa kapselia
56 kovaa kapselia
84 kovaa kapselia
112 kovaa kapselia
140 kovaa kapselia
168 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TAVOITTAESSA 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

Pullot: Säilytä alle 30 °C.

Läpipainopakkaukset: Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO.

Erä

14. YLEINEN JOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ribavirin Mylan kovat kapselit

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ribavirin Mylan 200 mg kovat kapselit
ribaviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 200 mg ribaviriinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

84 kovaa kapselia
112 kovaa kapselia
140 kovaa kapselia
168 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuvikkeen näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSILLA**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

YKSITTÄISPAKATUISSA LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PVC/Aclar - Alumiini

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ribavirin Mylan 200 mg kovat kapselit
Ribaviriini

2. MYYNTILUVAN HATLIJAN NIMI

Generics [UK] Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ribavirin Mylan 200 mgovat kapselit ribaviriini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ribavirin Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ribavirin Mylania
3. Miten Ribavirin Mylania otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ribavirin Mylanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ribavirin Mylan on ja mihin sitä käytetään

Ribavirin Mylan kapselien vaikuttava aine on ribaviriini. Ribavirin Mylan estää monenlaisten virusten lisääntymisen, C-hepatiittiviruksen mukaan lukien.

Ribaviriinia ei saa käyttää ilman interferoni alfa-2b:tä, eli Ribavirin Mylania ei saa käyttää yksin.

Aikaisemmin hoitamattomat potilaat:

Ribavirin Mylania käytetään yhdistelmähoidossa interferoni alfa-2b:n kanssa injektiona 3 vuotta täyttäneillä ja sitä vanhemmilla lapsilla ja nuorilla, joilla on aikaisemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti. Alle 47 kg painaville lapsille lääke on saatavissa liuoksena.

Aikaisemmin hoitoa saaneet aikuispotilaat:

Ribavirin Mylanin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmää käytetään myös kroonisen C-hepatiitin hoitoon aikuisille potilaille, jotka ovat aiemmin hyötynet alfa-interferonihoidosta yksin, mutta joiden sairaus on uusiutunut.

Ribavirin Mylanin käytön turvallisuudesta tai tehosta yhdessä pegyloidun tai muiden interferonipreparaatien kanssa (alfa-2b:tä lukuun ottamatta) ei ole tietoa saatavissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ribavirin Mylania

Älä ota Ribavirin Mylania

Jos jokin seuraavista koskee sinua tai hoitamaasi lasta, **älä ota** Ribavirin Mylania ja **kerro lääkärille**, jos:

- olet **allerginen** ribaviriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- olet **raskaana tai suunnittelet raskautta** (ks. kohta ”Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”).
- **imetät**.
- sinulla on ollut **sydänvaivoja** viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana.
- sinulla on vaikeita terveysongelmia, joiden takia olet kovin heikossa kunnossa.
- sinulla on vaikea **munuaissairaus** ja/tai käyt hemodialyysissä.
- sinulla on jokin muu vaikea **maksasairaus** kuin krooninen C-hepatiitti.

- sinulla on jokin **veritauti** kuten anemia (veren punasolujen määrä alhainen), talassemia, sirppisoluanemia.
- sinulla on autoimmuuni-hepatiitti tai jokin muu **immuunijärjestelmän** ongelma.
- otat immuunijärjestelmää (joka suojaaa sinua tulehduksia ja joitain sairauksia vastaan) lamaavia lääkevalmisteita.

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

Muistutus: Lue kohta ”Älä ota” myös interferoni alfa-2b:n pakkausselosteesta ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tämän lääkkeen kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Ribavirin Mylanin.

Hakeudu **välittömästi** lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana vaikeaa yliherkkyyssreaktion oireita (kuten hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen tai nokkosihottuma).

Alle 47 kg:n painoiset lapset ja nuoret:

Ribavirin Mylan kovien kapselien käyttöä ei suositella. Ribaviriiniä sisältävä oraaliliuos on saatavana 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille, jotka painavat alle 47 kg.

Kerro lääkärille, jos sinä tai hoitamasi lapsi:

- olet aikuinen, jolla on tai on ollut vaikea **hermostollinen tai psyykinen häiriö**, sekavuutta, tajuttomuutta tai **itsetuhoajatuksia** tai olet **yrittänyt itsemurhaa** tai olet **väärinkäyttänyt** päihteitä (esim. alkoholi tai huumeet).
- olet joskus kärsinyt **masennuksesta** tai sinulle ilmaantuu masennukseen liittyviä oireita (esim. surullisuuden tai alakuloisuuden tunteita, jne.) tämän lääkkeen käytön aikana (ks. kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset).
- olet **hedelmällisessä** iässä oleva nainen (ks. kohta Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”).
- olet **mies** ja naispartnerisi on hedelmällisessä iässä (ks. kohta ”Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”).
- sinulla on ollut aiemmin **vakava sydänvaivoja** tai sinulla on sydänsairaus.
- olet yli **65-vuotias** tai es sinulla on **munuaisvaivoja**.
- sinulla on tai on ollut joku **vakava sairaus**.
- sinulla on **kilpirauhasongelmia**.

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

Ribavirin Mylanin 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.

Lapset ja nuoret

Ribavirin Mylanin käyttöä ei suositella alle 3-vuotiaille. Ribaviriinin oraaliliuos on saatavana 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille, jotka painavat alle 47 kg.

Muistutus: Lue kohta ”Varoitukset ja varotoimet” interferoni alfa-2b:n pakkausselosteesta ennen yhdistelmähoidon aloitusta.

Muut lääkevalmisteet ja Ribavirin Mylan

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä ja/tai:

- 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-lääkkeitä [nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä (**NRTI**) ja/tai erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (**HAART**-hoitoa)]:
 - Ribavirin Mylanin käyttö yhdessä alfainterferonin ja HIV-lääkkeiden kanssa saattaa lisätä maitohapposidoosin, 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 Mylan näiden lääkeaineiden vaikutustapaa. Siksi sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita, jotta varmistutaan, että HIV-infektio ei pahene. Siinä tapauksessa, että HIV-infektio pahenee, lääkäri päättää Ribavirin Mylan -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.
 - Maitohapposidoosin (maitohapon lisääntyminen elimistössä) ja haimatulehduksen riskin vuoksi **ribaviriinin ja didanosiinin** samanaikaista käyttöä ei suositella ja **ribaviriinin ja stavudiinin** samanaikaista käyttöä pitää välttää.
 - Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt maksasairaus ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoidoa (HAART-hoitoa), maksan vajaatoiminnan riski saattaa lisääntyä. Pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä tässä potilaiden alaryhmässä.

Muistutus: Lue kohta ”Muut lääkevalmisteet” myös interferoni alfa-2b:n pakkausselosteesta ennen Ribavirin Mylan yhdistelmähoidon aloitusta.

Ribavirin Mylanin ruuan ja juoman kanssa

Ribavirin Mylan tulee ottaa ruuan kanssa. Ks. kohta 3.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Jos olet **raskaana**, et saa ottaa Ribavirin Mylania. Ribavirin Mylan voi olla erittäin vahingollinen synnyttömälle lapselle (sikiölle).

Sikäi- 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 lääkärin kanssa.
- **Mies:**
Älä ole sukupuolisuhhteessa 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 Ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa (ks. kohta ”Älä ota Ribavirin Mylan”).

Imetys

Jos olet **imettävä** nainen, et saa käyttää Ribavirin Mylan. Lopeta imetys ennen Ribavirin Mylan käytön aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ribavirin Mylan 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 tämän hoito saa sinut väsyneeksi, uniseksi tai sekavaksi.

Ribavirin Mylan sisältää laktoosia

Jokainen Ribavirin Mylan-kapseli sisältää pienen määrän **laktoosia**.

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on **jokin sokeri-intoleranssi**, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Ribavirin Mylania otetaan

Yleistä tietoa Ribavirin Mylanin ottamisesta

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

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä ota suositeltua annosta enempää ja jatka hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Lääkäri on määrännyt Ribavirin Mylanin oikean annoksen painosi tai hoitamasasi 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 kovie kapselien määrää, määrätä erisuuruisen Ribavirin Mylanin pakkauskoon ja/tai muuttaa hoidon kestoa.
- Jos sinulla on tai sinulle kehittyy vaikea munuais- tai maksaongelma, tämä hoito lopetetaan.

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

1. Katso viivavaikutuksen tai lapsen/nuoren paino.

Muistutus: Jos lapsi on alle 3-vuotias, älä anna lääkettä hänelle.

2. Lue otettavien kapselien lukumäärä samalta riviltä.

Muistutus: Jos lääkärin ohjeet poikkeavat taulukossa annetuista määristä, noudata lääkärin ohjeita.

3. Jos sinulla on kysyttävää annoksesta, käänny lääkärin puoleen.

Ribavirin Mylanovat kapselit suun kautta otettavaksi – annos painon mukaan		
Aikuisen paino (kg)	Tavanomainen Ribavirin Mylanin vuorokausiannos	200 mg:n kapselien lukumäärä
< 65	800 mg	2 kapselia aamulla ja 2 kapselia illalla
65–80	1 000 mg	2 kapselia aamulla ja 3 kapselia illalla
81–105	1 200 mg	3 kapselia aamulla ja 3 kapselia illalla
> 105	1 400 mg	3 kapselia aamulla ja 4 kapselia illalla

Lapsen/nuoren paino (kg)	Tavanomainen Ribavirin Mylanin vuorokausiannos	200 mg:n kapsleiden lukumäärä
47–49	600 mg	1 kapseli aamulla ja 2 kapselia illalla
50–65	800 mg	2 kapselia aamulla ja 2 kapselia illalla
> 65	<i>katso aikuisen annos ja kovien kapsleiden lukumäärä</i>	

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

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

Jos otat enemmän Ribavirin Mylania kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat ottaa Ribavirin Mylania

Jos annostelet lääkettä itsellesi tai jos olet Ribavirin Mylan -hoidon yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa saavan lapsen hoitaja, ota/anna unohtunut annos mahdollisimman pian saman päivän aikana. Jos on kulunut jo kokonainen päivä, kysy neuvoa lääkäriltä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytössä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke käytettynä yhdessä alfainterferoni-valmisteen kanssa voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat kuitenkin vaatia lääkärin huomiota.

Psykykkiset 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. Makenon ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Makenon 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 Ribaviriiniilla a ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon 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 – 12 vuoden kuluessa.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee käytettäessä samanaikaisesti alfainterferoni-valmistetta:

- 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,
- vaikea mahakipu, musta tai tervamainen uloste, verta ulosteessa tai virtsassa, kipu alaselässä tai kyljessä,
- virtsaamisvaikeudet,
- vaikea nenäverenvuoto,
- kuume tai vilunväreet, jotka alkavat muutaman viikon hoidon jälkeen,
- ongelmia näössä tai kuulossa,
- vaikea ihottuma tai punoitus iholle.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Ribavirin Mylanin kovan kapsleiden ja alfainterferoni-valmisteen yhdistelmähoidon yhteydessä **aiheutumaan**:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- veren punasolujen määrän vähentyminen (saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistusta, heitehuimausta), valkosolujen määrän vähentyminen (herkkytesi saada erilaisia infektioita lisääntyä),
- keskittymisvaikeudet, tuskaisuus tai hermostuneisuus, mielialan muutokset, masentuneisuus tai ärtyneisyys, väsymyksen tunne, nukahtamisvaikeudet,
- yskä, suun kuivuminen, nielutulehdus (kipeä kurkku),
- ripuli, heitehuimaus, kuume, vilunväristyksen 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.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiihtaleiden) vähentyminen, mikä voi johtaa murehtimien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuviin verenvuotoihin, tulehduksia vastaan taistelevien tietynlaisten valkosolujen (lymfosyyttien) vähentyminen, vähentynyt immuunijärjestelmän 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, sien- tai bakteeri-infektiot, itkeminen, levottomuus, muistinmenetys, muistin heikkeneminen, hermostuneisuus, epänormaali käytös, aggressiivinen käytös, kiukkuisuus, sekavuuden tunne, kiinnostuksen puute, mielialahäiriö, mielialan muutos, epänormaalit 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, hampasongelma, 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, sydämentykytys, 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 (imusuonien turvotus), lihasjännitys, kasvain (määrittelemätön), epävaka kävely, nestehäiriö.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- epätodellisten mielikuvien näkeminen tai kuuleminen,
- sydänkohtaus, paniikkikohtaus,
- yliherkkyys lääkelle,
- haimatulehdus, luukipu, diabetes mellitus (sokeritauti),
- lihasheikkous.

Harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

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

Hyvin harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta)

- itsemurha.
- aivohalvaus (aivoverisuoniin liittyvä tapahtuma)
- Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) toisten henkeä uhkaavat ajatukset.
- mania (hämähäinen tai yletön toimeliaisuus), perikardiitti (sydäntä ympäröivän kalvon tulehdus), perikardiaalinen effuusio (nesteen kerääntyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille)
- iän värimuutos.

Muut haattavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Seuraavia haattavaikutuksia on raportoitu Ribavirin Mylanin ja interferoni alfa-2b-valmisteen yhdistelmähoidon yhteydessä **lapsilla ja nuorilla**:

- *Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)* 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.
- *Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)* veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiutaleiden) 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 hormostuneisuutta, kyvyttömyyttä sietää kuumuutta ja liiallista hikoilua, painon alenemista, sydämentykytystä, vapinaa),
- levottomuus, kiukkuisuus, aggressiivinen käytös, käytöshäiriö, keskittymisvaikeus, tunne-elämän epävakaisuus, pyörtyminen, levottomuuden tai hormostuneisuuden tunne, vilun tunne, sekavuuden tunne, rauhattomuuden tunne, unisuuden tunne, kiinnostuksen tai tarkkaavaisuuden puute, mielialan vaihtelut, kipu, huonolaatuinen uni, unissakävely, itsemurhaharkitus, univaikeudet, poikkeavat unet, halu vahingoittaa itseä,
- bakteeri-infektiot, vilustuminen, sieni-infektiot, epänormaali näkökyky, kuivat tai vetistävät silmät, infektiot korvassa, ärsytys, kipu tai infektiot silmässä, makuistilin muutos, muutos äänessä, yskänrokko, yskä, ikenien tulehdus, nenäverenvuoto, nenä-ärsytys, kipu suussa, nielutulehdus (kurkkukipu), nopea hengitys, hengityselinten infektiot, huulten röntuminen ja suupielten halkeamat, hengenahdistus, sivuontelotulehdus (sinuiitti), alustelu, suun haavaumat, kielen haavaumat, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, kurkkukipu, hammassärky, hampaan absessi, hampaan häiriö, huimaus, heikkous,
- rintakipu, punoitus, sydämentykytys, nopea sydämenlyönti, rintakipu,
- maksan toiminnan poikkeavuus,
- hapon nousu ruokatorveen, selkäkipu, vatsatauti, ummetus, maha-ruokatorven tai peräsuolen vaivat, virtsanpidätyskyvyttömyys, ruokahalun lisääntyminen, mahan ja suolen limakalvon tulehdus, vatsavaivat, löysä ulosteet,
- virtsaamisvaivat, virtsatieinfektio,
- vaikea tai epäsäännöllinen kuukautiskierron puuttuminen, epätavallisen runsas tai pitkittynyt kuukautiskierron häiriö, emättimen vaivat, emättimen tulehdus, kipu kiveksissä, miespuolisten ominaisuuksien kehittyminen,
- akne, mustelmat, ekseema-tyyppinen ihottuma (ihon tulehdus, punoitus, kutina ja kuivuminen sekä mahdollisesti myös leesioiden), lisääntynyt tai vähentynyt kosketustunto, lisääntynyt hikoilu, lihaskipujen lisääntyminen, lihaskrampit, ärsytys tai kutina pistokohdassa, kipu raajassa, kyynelhäiriöt, tunnottomuuden tai pistelyn tunne, kalpea iho, ihottuma, johon liittyy koholla olevia läiskäjä, käsien vapina, ihon punoitus tai ihohäiriö, ihon värjäytyminen, ihon herkistyminen auringonvalolle, ihon haavaumat, nesteen kertymisestä johtuva turvotus, rauhasten turvotus (mussolmukkeiden turvotus), vapina, kasvain (määrittelemätön).

Muut harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- poikkeava käytös, tunne-elämän häiriöt, pelko, painajaiset,
- silmäluomien sisäpuolta peittävien limakalvojen verenvuoto, näön sumentuminen, uneliaisuus, valoyliherkkyys, silmien kutina, kipu kasvoissa, ikenien tulehdus,
- epämiellyttävä tunne rinnassa, hengitysvaikeus, keuhkoinfektio, epämiellyttävä 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 Mylanin yhdessä alfainterferoni-valmisteen kanssa voi myös aiheuttaa seuraavaa:

- aplastinen anemia, puhdas punasoluaplasia (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 Ribavirin Mylanin 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),
- 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, verkkokalvonvaltioiden tukkeutuminen, näköhermon tulehdus, silmän turvotus ja pumpulipalloläikä (valkoinen kerrrostuma verkkokalvolla),
- vatsanalueen pullistuminen, närästys, suolen toimimattomuus tai suolen liikkeiden kivuliaisuus,
- äkilliset yliherkkyysoireet mukaan lukien urtikaria (hirkkosrokko), mustelmat, voimakas kipu raajoissa, kipu sääressä tai reidessä, liikelaajuuden väheneminen, jäykkyys, sarkoidoosi (sairaus, johon liittyy itsestään kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta).

Ribavirin Mylan yhdessä 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 sinulla on HCV/HIV-infektio ja saat Ribavirin Mylan ja peginterferoni alfa-2b:n yhdistelmähoitoa, maitohappoacidosisin, maksan vajaatoiminnan ja veren poikkeavuuksien (tulehduksia vastaan taistelevien punasolujen tai valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän väheneminen) vaara saattaa suurentua.

Seuraavia muita haittavaikutuksia on esiintynyt Ribavirin Mylan ja peginterferoni alfa-2b:n yhdistelmähoitoa aikana potilailla, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio: suun hiivatulehdus, ravintoaineenvaihdunnan muutokset, veren valkosolujen määrän vähentyminen, ruokahalun väheneminen, gammaglutamyyli-transferaasin nousu (maksan tuottama entsyymi, mikä paljastaa maksasoluvaurion), selkäkipu, amylaasin ja maitohapon lisääntyminen veressä, maksatulehdus, lipaasin nousu (ravintoaineiden imeytymiseen suolistossa ja ruuansulatukseen vaikuttava entsyymi) ja kipua raajoissa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen

turvallisuudesta.

5. Ribavirin Mylanin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pullot alle 30 °C.

Läpipainopakkauksiin pakatuille kapseleille ei ole erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset kovien kapselien ulkonäössä jonkin muutoksen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ribavirin Mylan sisältää

- Vaikuttava aine on ribaviriini. Yksi kova kapseli sisältää 200 mg ribaviriinia.
- Muut aineet ovat kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, povidoni. Kapselin kuori sisältää liivatetta ja titaanidioksidia (E171). Kapselin kuoren painatus sisältää sellakkaa, propyleeniglykolia, väkevää ammoniakkia, väriaineita (E172, E132, E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ribavirin Mylanin kova kapseli on valkoinen, lapinäkymätön ja siinä jossa on merkinnät vihreällä musteella.

Ribavirin Mylan on saatavana eri pakkauskokoina:

HDPE-pullo, joka on suljettu polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella kierrekorkilla. Pakkauskoot ovat 84, 112, 140 ja 168 kapselia.

Läpipainopakkaukset
Pahvikotelo, joka sisältää 56 tai 168 kovaa kapselia PVC/Aclar -alumiiniläpipainopakkauksessa.

Yksittäispakattu läpipainopakkaus:
Pahvikotelo, joka sisältää 56x1, 84x1, 112x1, 140x1 tai 168x1 kovaa kapselia PVC/Aclar -alumiini yksittäispakatussa läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Lääkärisi määrää sinulle parhaiten sopivan pakkauskoon.

Myyntiluvan haltija

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

Iso-Britannia.

Valmistaja

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnauback Industrial Estate
Tredegar
Gwent NP22 3AA
Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Ceská republika

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

Danmark

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

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9542 0

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

España

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

France

Mylan SAS
Tel: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Mylan Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

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

Slovenija

Generics [UK] Ltd

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

Tél: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ireland

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

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

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Lietuva

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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty liitteeksi

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Liite IV

Tieteelliset päätelmät ja perustelut suositukselle muuttaa myyntiluvan ehtoja

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Tieteelliset päätelmät

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) tieteelliset päätelmät, joissa on otettu huomioon arviointiraportti ribaviriinia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuuskatsauksesta (PSUR), ovat seuraavat:

Tämä turvallisuuskatsauksen arviointiprosessi (PSUSA) käsittelee vuoden pituista ajanjaksoa, jonka datalukituspiste on 24. heinäkuuta 2013.

Myyntiluvan haltija toimitti arvion kielen hyperpigmentaatioon liittyvästä signaalista, kuten Rebetolin edellisessä turvallisuuskatsauksessa pyydettiin. Ribaviriinin ja/tai peginterferoni alfa-2b:n käytön yhteydessä tähän mennessä raportoitujen kielen pigmentaatiotapausten lukumäärä on merkittävä, vaikkakin osassa tapauksista tiedot ovat puutteelliset. Kirjallisuusraporteissa mainitaan yleisesti antiviraalisen hoidon lopettamisen jälkeinen positiivinen dechallenge-vaihe (johon liittyy oireiden kädänsä häviäminen), mikä puhuu syysuhteen puolesta. Tämä arvio johti päätelmään, että kaksoishoito ribaviriinilla ja peginterferonilla voi aiheuttaa kielen pigmentaatiota. Siksi PRAC suosittelee, että tämä haittavaikutus lisätään suun kautta otettavien ribaviriinivalmisteiden valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8. Pakkausseloste pitää päivittää vastaavasti.

Lisäksi todettiin, että kaikkien ribaviriinia sisältävien valmisteiden tuotetiedoissa pitää olla seuraavat haittavaikutukset: tinnitus, hypotensio, vaskuliitti ja aivoverisuoni-iskemia. Siten PRAC suosittelee, että nämä haittavaikutukset lisätään niiden valmisteiden tuotetietoihin, joilla ne eivät vielä ole.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) tekemät tieteelliset päätelmät.

Perusteet suositukselle muuttaa myyntiluvan ehtoja

Ribaviriinia sisältäviä lääkevalmisteita koskeviin tieteellisiin päätelmiin perustuen lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että ribaviriinia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-suhde on myönteinen edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään esitetyt muutokset.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) suosittelee, että myyntiluvan ehtoja muutetaan.