

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ribavirin Mylan 200 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg ribavirin kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok): 15 mg laktóz-monohidrát kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

A kapszula alsó része fehér, átlátszatlan, zöld „riba/200” jelöléssel, felső része fehér, átlátszatlan, zöld „riba/200” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ribavirin Mylan a krónikus hepatitis C vírusfertőzés (HCV) kezelésére javasolt és csak interferon alfa-2b-vel való kombinált kezelés részeként alkalmazható (felnőtteknél, 3 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél). A ribavirint monoterápiában tilos alkalmazni.

A Ribavirin és más típusú (azaz nem alfa-2b) interferon együttes alkalmazásának biztonságosságára illetve hatásosságára vonatkozó információ nem áll rendelkezésre.

Tekintse át az interferon alfa-2b alkalmazási előírását is, annak a gyógyszernek a felírására vonatkozó információkért.

Terápia-naiv betegek

Felnőtt betegek (18 éves és annál idősebb): A Ribavirin Mylan interferon alfa-2b kombináció alkalmazása a krónikus hepatitis C bármely típusának kezelésére javasolt – az 1-es genotípus kivételével –, az előzőleg kezelésben nem részesült olyan felnőtt betegek esetében, akiknek a májműködése nem dekompenzálódott, az alanin-aminotranszferáz (ALT) értéke emelkedett és szérumban HCV-RNS-e pozitívak (lásd 4.4 pont).

Gyermekek (3 éves és ennél idősebb gyermekek és serdülők): A Ribavirin Mylan az interferon alfa-2b-vel végzett kombinációs kezelés részeként azoknak a 3 éves vagy ennél idősebb gyermekeknek és serdülőknél a kezelésére javallt, akik krónikus hepatitis C-ben szenvednek - az 1-es genotípus kivételével -, akiket korábban nem kezeltek, a májműködésük kompenzált, és akiknél a HCV-RNS pozitív. Annak eldöntésekor, hogy a kezelést ne halasszák a felnőttkorra fontos figyelembe venni azt, hogy a kombinációs terápia gátolhatja a növekedést, amely néhány betegnél visszafordíthatatlan lehet. A kezelés eldöntését esetenként kell megítélni. (lásd 4.4 pont).

Korábban sikertelenül kezelt betegek

Felnőtt betegek: A Ribavirin Mylan interferon alfa-2b-vel kombinációban azoknak a krónikus hepatitis C-ben szenvedő felnőtteknek a kezelésére javasolt, akik korábban reagáltak az interferon alfa

monoterápiára (a kezelés végére az ALT normalizálódásával), de a későbbiekben visszaestek (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a krónikus hepatitis C kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és monitoroznia.

A Ribavirin Mylan-t interferon alfa-2b-vel kombinációban kell alkalmazni!

Az interferon alfa-2b felírásával kapcsolatos információ tekintetében kérjük, vegye figyelembe a kérdéses termékre vonatkozó alkalmazási előírást is.

Adagolás

A Ribavirin Mylan adagja a beteg testtömegétől függ (**1. táblázat**). A Ribavirin kapszulákat szájon át, minden nap, két részletre osztva kell bevenni (reggel és este) étkezés közben.

Felnőtt betegek:

A Ribavirin Mylan-t interferon alfa-2b-vel (3 millió nemzetközi egység [MNE] hetente háromszor) kombinációban kell alkalmazni.

Az alkalmazott kezelési módot a várt hatásosság és a kombinációs kezelés biztonságossága alapján kell kiválasztani minden egyes beteg esetében (lásd 5.1 pont).

1. táblázat: Ribavirin Mylan adagja a testtömeg alapján		
Beteg testtömege (kg)	A Ribavirin Mylan kemény kapszula napi adagja	A 200 mg-os kapszulák száma
<65	800 mg	4 ^a
65 – 80	1000 mg	5 ^b
81 - 105	1200 mg	6 ^c
>105	1400 mg	8 ^d

a: 2 reggel, 2 este

b: 2 reggel, 3 este

c: 3 reggel, 3 este

d: 3 reggel, 4 este

Ribavirin és interferon alfa-2b kombinációja:

A klinikai vizsgálatok eredményei alapján a betegek legalább hat hónapos kezelése javasolt. Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol a betegeket egy évig kezelték, azt találták, hogy kevésbé valószínű, hogy azoknál a betegeknél, akik a hat hónapos kezelés után nem mutattak virológiai választ (HCV-RNS a kimutatási határ alatt), tartós virológiai válasz alakul ki (HCV-RNS a kimutatási határ alatt a kezelés leállítása után hat hónappal).

Kezelés időtartama – Terápia-naiv betegek

- Nem 1-es genotípus: Egyéb prognosztikai faktorok (pl. életkor >40 év, férfi nem, áthidaló fibrosis) alapján kell eldönteni, hogy kiterjesztik-e a kezelést egy évre a hat hónapos kezelés után HCV-RNS negatív betegeknél.

Kezelés időtartama-ismételt kezelés

- 1-es genotípus: A kezelést további hat hónapig kell folytatni (azaz, összesen egy évig) azoknál a betegeknél, akik HCV-RNS negatívvá váltak hat hónapos kezelés után.

- Nem 1-es genotípus: Egyéb prognosztikai faktorok (pl. életkor >40 év, férfi nem, áthidaló fibrosis) alapján kell eldönteni, hogy kiterjesztik-e a kezelést egy évre a hat hónapos kezelés után HCV-RNS negatív betegeknél.

Gyermekek (Három éves, vagy annál idősebb gyermekek és serdülők):

Figyelem! Olyan betegek esetében, akiknek testtömege 47 kg-nál kisebb, vagy nem tudják lenyelni a kapszulát, ribavirin belsőleges oldat áll rendelkezésre és alkalmazandó megfelelően.

A gyermekek és serdülők adagját a Ribavirin Mylan esetében a testtömeg, az interferon alfa-2b esetében a testfelület alapján kell meghatározni.

Az interferon alfa-2b-vel végzett kombinációs kezelésnél alkalmazandó adag gyermekeknél:

Ebben a populációban végzett klinikai vizsgálatokban a ribavirint és az interferon alfa-2b-t 20 mg/ttkg/nap, illetve hetente háromszor 3 millió nemzetközi egység (MNE)/m² adagban alkalmazták (2. táblázat).

2. táblázat: A Ribavirin Mylan testtömeg alapján számított adagja gyermekeknél, interferon alfa-2b-vel kombinációban alkalmazva.		
Beteg testtömege (kg)	Napi Ribavirin adag	20 mg-s kapszulák száma
47 - 49	600 mg	3 kapszula ^a
50 - 65	800 mg	4 kapszula ^b
>65	Lásd a felnőtt adagolási táblázatot (1. táblázat)	

^a 1 reggel, 2 este

^a 2 reggel, 2 este

A kezelés időtartama gyermekeknél és serdülőknél

2-es vagy 3-es genotípus: A kezelés javasolt időtartama 24 hét.

Adagmódosítás minden betegnél

Ha súlyos mellékhatások vagy kóros laboratórium értékek jelentkeznek a Ribavirin Mylan és interferon alfa-2b-vel történő kezelés alatt, mindkét szer adagját - ha ez megfelelő - módosítani kell a mellékhatások megszűnéséig. A klinikai vizsgálatokban kidolgoztak iránymutatókat a dózismódosításra (lásd 3. táblázat) irányelvek az adag módosítására). Mivel a feltételek pontos betartása fontos a kezelés kimenetel szempontjából az adagokat annyira közel kell tartani a javasolt dózisokhoz amennyire csak lehetséges. Nem zárható ki a ribavirin adag csökkentésének potenciális negatív hatása a hatásosságra.

3. táblázat: Az adag módosítására vonatkozó, a laboratóriumi eredményeken alapuló irányelvek kombinációs kezelésben

<u>Laboratóriumi értékek</u>	Csak a Ribavirin Mylan napi adagját csökkentse (lásd 1. megjegyzés), ha:	Csak az interferon alfa-2b adagját csökkentse (lásd 1. megjegyzés), ha:	A kombinációs kezelést abba kell hagyni, az alábbi vizsgálati eredmény esetén: **, ha:
Hemoglobin	<10 g/dl	-	<8,5 g/dl
Felnőtt: Hemoglobin olyan betegeknél, akiknek anamnézisében stabil szívbetegség szerepel Gyermekgyógyászati betegek: nem vonatkozik (lásd 4.4 pont)	≥ 2 g/dl csökkenés a hemoglobin értékében a kezelés bármely 4 hetes időszakában (tartós dóziscsökkentés)		<12 g/dl a dóziscsökkentés után 4 héten belül
Leukocytaszám	-	$<1,5 \times 10^9/l$	$<4 \times 10^9/l$
Neutrofilszám	-	$<0,75 \times 10^9/l$	$<0,5 \times 10^9/l$
Thrombocytaszám	-	Felnőtt $<50 \times 10^9/l$ Gyermek $<80 \times 10^9/l$	Felnőtt $<25 \times 10^9/l$ Gyermek $<50 \times 10^9/l$
Bilirubin – Direkt	-	-	$2,5 \times \text{NTFH}^{**}$
Bilirubin – Indirekt	$>5\text{mg/dl}$	-	Felnőtt >4 mg/dl Gyermek >5 mg/dl (több mint 4 hétig)
Szérum kreatinin	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Kreatinin-clearance	-	-	Hagyja abba a Ribavirin Mylan-t, ha a CrCl < 50 ml/perc
Alanin-amino-transzferáz (ALT) vagy aszparát -amino-transzferáz (AST)	-	-	2 –szerese a kiindulási értéknek és $>10 \times \text{NTFH}^{**}$ vagy 2 –szerese a kiindulási értéknek és $>10 \times \text{NTFH}^*$

* Normál tartomány felső határa

** Lásd az interferon alfa-2b alkalmazási előírását az adag módosítására és a kezelés megszakítására vonatkozóan

1. Megjegyzés: Felnőtt betegeknél a Ribavirin Mylan adagjának első dóziscsökkentése 200 mg/nap (kivéve, ha a beteg 1400 mg-s adagot kap, akkor a csökkentés 400 mg/nap kell, hogy legyen). Amennyiben szükséges, a Ribavirin Mylan második dóziscsökkentése további 200 mg/nap legyen. Azok a betegek, akiknek a Ribavirin Mylan adagját napi 600 mg-ra csökkentették, egy 200 mg-os kapszulát kapnak reggel és két 200 mg-os kapszulát este.
A Ribavirin Mylan-szel és interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél és serdülőknél a Ribavirin Mylan adagját 7,5 mg/ttg/napra kell csökkenteni.
2. Megjegyzés: Ribavirin Mylan-szel és interferon alfa-2b-vel kezelt felnőtt, valamint gyermek és serdülő betegeknél az interferon alfa-2b adagját felére kell csökkenteni.

Különleges betegcsoportok

Alkalmazás károsodott veseműködés esetén: A ribavirin farmakokinetikája a károsodott veseműködésű betegeknek a látszólagos kreatinin-clearance csökkenés következtében változik meg (lásd 5.2 pont). Ezért minden beteg esetében javasolt a veseműködés ellenőrzése a Ribavirin Mylan-szel történő kezelés megkezdése előtt. Azok a betegek, akiknél a kreatinin clearance <50 ml/perc, nem kezelhetők Ribavirin Mylan-szel (lásd 4.3 pont). A károsodott vesefunkciójú betegeket szorosabban kell monitorozni anémia kialakulását illetően. Ha a szérum kreatinin értéke >2 mg/dl fölé emelkedik (**3. táblázat**) a Ribavirin Mylan és interferon alfa-2b adása nem folytatható.

Alkalmazás károsodott májműködés esetén: A ribavirin és a májfunkció között farmakokinetikai interakció nem valószínű (lásd 5.2 pont), ezért a károsodott májműködés esetén a Ribavirin Mylan adagjának módosítás a nem szükséges. A ribavirin alkalmazása ellenjavallt súlyosan károsodott májműködésű vagy dekompenzált cirrózisos betegeknek (lásd 4.3 pont)

Alkalmazás időseknél (≥ 65 év): A ribavirin farmakokinetikáját az életkor valószínűleg nem befolyásolja jelentős mértékben. Azonban a fiatalabb betegekhez hasonlóan a vesefunkciót a Ribavirin Mylan adása előtt meg kell határozni (lásd 5.2 pont).

Gyermekek (18 év alatti betegek): A Ribavirin Mylan alkalmazható interferon alfa-2b-vel kombinációban 3 éves, vagy idősebb gyermekeknek és serdülőknek. A gyógyszerforma megválasztása a beteg egyéni jellemzőitől függ (lásd 4.1 pont). A Ribavirin Mylan és a nemilált, vagy más típusú interferon (azaz nem alfa-2b) együttes alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát ezeknél a betegeknek nem vizsgálták.

HCV/HIV társfertőzött betegek: Azoknál a betegeknek, akik ARTI kezelés mellett egyidejűleg ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelést kapnak, fokozott lehet a mitokondriális toxicitás, laktacidózis és májdekompensáció kialakulásának kockázata (lásd 4.4 pont). Tanácsos a retrovírus-ellenes készítmények releváns alkalmazási előírásainak áttanulmányozása.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhes nők (lásd 4.4, 4.6 és 5.3 pont). A Ribavirin Mylan alkalmazása nem kezdhető el a kezelés előtt közvetlenül végzett, negatív eredményű terhességi teszttel.
- Szoptatás.
- Az anamnézisben szereplő, korábban fennálló súlyos szívbetegségek, ide értve az instabil vagy kezeletlen szívbetegséget az előző hat hónapban (lásd 4.4 pont).
- Súlyos, megengedhetetlen egészségi állapotú betegek.
- Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek, azok a betegek, akiknek a kreatinin-clearance-e ≤ 50 ml/perc és/vagy akik művese kezelést kapnak.
- Súlyos májkárosodás (Child-Pugh klasszifikáció: B vagy C) vagy dekompenzált májcirrózis.
- Haemoglobinopathiák (pl. thalassaemia, sarlósejtes anémia).
- A peginterferon alfa-2b-vel történő kezelés megkezdése ellenjavallt olyan HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknek, akiknek cirrhosisa van és Child-Pugh pontszáma ≥ 6

Gyermekek és serdülők:

- Fennálló vagy az anamnézisben szereplő súlyos pszichiátriai állapot, különösen a súlyos depresszió, öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérlet.

A peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel történő együttes kezelés miatt:

- Autoimmun hepatitis; vagy autoimmun betegség az anamnézisben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Pszichiátriai és központi idegrendszeri (KIR) hatások:

A ribavirin és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációjával kezelt néhány betegnél súlyos KIR-i hatásokat, különösen depressziót, öngyilkossági gondolatokat és öngyilkossági kísérletet észleltek a kezelés idején, valamint még a kezelés befejezését követően is, főleg a 6 hónapos követés alatt. Ribavirin és interferon alfa-2b kombinációjával kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági gondolatokat vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknek (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan gyermekeknél és serdülőknél is észleltek egyéb pszichiátriai mellékhatásokat (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság). Az alfa interferonokkal megfigyelt további KIR-i hatások közé tartozik az agresszív viselkedés (ami olykor mások ellen irányuló, pl. gyilkossági gondolatok), bipoláris zavarok, mánia, zavartság és a megváltozott elmeállapot. A betegeknek gondosan figyelni kell bármilyen, pszichés zavarokra utaló jeleket vagy tüneteket. Ha ilyen tünetek jelentkeznek, az ilyen nemkívánatos hatások potenciális súlyosságára a gyógyszert felíró orvosnak gondolnia kell, és a megfelelő terápia bevezetésének szükségessége megfontolandó. Ha a pszichiátriai tünetek tartósan fennállnak vagy romlanak, illetve öngyilkossági készlet állapítható meg, javasolt a ribavirin és a peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b leállítása és a beteg követése, és ha szükséges, pszichiátriai kezelés megkezdése.

Súlyos pszichiátriai állapotban szenvedő, vagy ilyen kórelőzménnyel rendelkező betegek: Ha ribavirin és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációjával a kezelést szükségesnek tartják olyan felnőtt betegeknek, akiknél súlyos pszichiátriai állapot van jelen, vagy ilyen szerepel a kórelőzményben, a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a pszichiátriai állapot megfelelő szakemberre szabott diagnosztikája és terápiás ellátása biztosított.

A ribavirin és interferon alfa-2b, vagy peginterferon alfa-2b alkalmazása ellenjavallt olyan gyermekek és serdülők esetében, akiknél a súlyos pszichiátriai állapot fennáll vagy az anamnézisben szerepel (lásd 4.3 pont).

Szerhasználatban/abúzusban szenvedő betegek:

Azoknál a HCV-fertőzött betegeknek, akiknél egyidejűleg szerhasználati (alkohol, kannabis, stb.) betegség áll fenn, alfa interferon-kezelés alatt nagyobb a pszichiátriai betegségek kialakulásának vagy a már meglévő pszichiátriai kórképek exacerbációjának a kockázata. Ha az alfa interferon-kezelést szükségesnek ítélik meg ezeknél a betegeknek, a pszichiátriai komorbiditások meglétét és egyéb szerhasználat potenciális lehetőségét a terápia megkezdése előtt gondosan értékelni és megfelelően kezelni kell. Amennyiben szükséges, megfontolandó egy mentálhigiénés gondozót vagy függőség-specialistát is bevonni a komplex megközelítés, a beteg értékelése, kezelése és követése céljából. A betegeket szorosan monitorozni kell a kezelés alatt és a kezelés befejezése után is. Pszichiátriai kórképek és a szerhasználat újbóli megjelenésekor vagy kialakulásakor korai beavatkozás ajánlott.

Gyermekek: Növekedés és fejlődés:

A legfeljebb 48 hétig tartó interferon (standard és pegilált)/ribavirin kombinációs terápia ideje alatt a 3 és 17 év közötti betegeknek gyakran figyeltek meg fogyást és növekedés gátlást. Gyermekeknek a kombinált pegilált interferon/ribavirin terápiával végzett hosszú távú vizsgálatok rendelkezésre álló adatai jelentős növekedésbeli visszamaradást jeleznek. A kezelés befejezése után 5 évvel a vizsgálati alanyok 32%-a (30/94) mutatott az életkoruknak megfelelő magassághoz viszonyított, 15 percentilis-értéket meghaladó magasságcsökkenést (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A standard interferon/ribavirin kombinációs terápiában részesített gyermekek hosszabb távú adatai is jelzik a növekedés jelentős visszamaradását (a magasság percentil kiindulási értékéhez képest 15 percentilt meghaladó csökkenését) a gyermekek 21%-ánál (n = 20), annak ellenére, hogy esetükben a kezelés több mint 5 éve befejeződött. E gyermekek közül 14-nek állt rendelkezésre a végleges felnőttkori testmagasság adata, mely azt mutatja, hogy 10-12 évvel a kezelés befejezése után közülük 12-nél továbbra is fennáll a 15 percentilis-értéket meghaladó testmagasság deficit.

Az esetek egyenkénti előny/kockázat értékelése gyermekeknek:

A kezelés várható előnyeit alaposan mérlegelni kell a gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt biztonságossági eredmények figyelembe vételével (lásd 4.8 and 5.1 pont).

- Fontos figyelembe venni, hogy a kombinációs kezelés növekedés gátlást okozott, mely egyes betegek esetében alacsonyabb testmagasságot eredményezett.
- Ezt a kockázatot össze kell vetni a gyermek betegségének sajátosságaival, úgymint a betegség progressziójának bizonyítékával (nevezetesen fibrosis), a betegség progresszióját hátrányosan befolyásoló társbetegségekkel (mint pl. HIV társfertőzés), csakúgy, mint a válaszadás prognosztikai faktoraival (HCV genotípus és vírus terheltség).

Amennyiben lehetséges, a gyermeket a pubertáskori hirtelen növekedés időszaka után kell kezelni, a növekedésgátlás veszélyének csökkentése érdekében. Bár az adatok mennyisége korlátozott, az 5 évi tartó megfigyeléses követéses vizsgálat nem bizonyított nemi érése kifejtett hosszú távú hatásokat.

A klinikai vizsgálatok eredményei szerint a ribavirin monoterápiában történő alkalmazás esetén nem hatásos, és a ribavirin önmagában nem alkalmazható. A kombináció biztonságosságát és hatásosságát csak a ribavirin kapszulák peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b injekciós oldattal történő együttes alkalmazása esetén igazolták.

A válogatott krónikus hepatitis C vizsgálatokban résztvevő minden betegnél májbiopsziát végeztek a vizsgálatba való bekerülés előtt, de bizonyos esetekben (azaz 2-es és 3-as genotípusú betegeknek) a kezelés szövettani megerősítés nélkül is lehetséges. Az érvényben lévő kezelési irányelvek alapján kell eldönteni, hogy szükséges-e májbiopszia a kezelés megkezdése előtt.

Hemolízis: A klinikai vizsgálatokban a hemoglobinszint 10 g/dl alá történő csökkenését észlelték ribavirin és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációjával kezelt felnőtt betegek legfeljebb 14%-ánál, illetve gyermekek és serdülők 7%-ánál. Bár a ribavirinnek nincs direkt szív-érrendszeri hatása, a ribavirin alkalmazásával összefüggésben kialakuló anémia a szív-érrendszeri romlást vagy a koszorúér-betegség tüneteinek súlyosbodását, illetve mindkettőt eredményezheti. Ezért a Ribavirin Mylan csak elővigyázatossággal adható fennálló szívbetegség esetén (lásd 4.3 pont). A kardiális állapotot a kezelés kezdete előtt fel kell mérni, és a kezelés alatt klinikailag monitorozni kell; romlás jelentkezése esetén a kezelést le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Szív-ér rendszer: Azokat a felnőtt betegeket, akiknek az anamnézisében pangásos szívelégtelenség, szívizominfarktus és/vagy korábbi vagy jelenleg fennálló ritmuszavar szerepel, szorosan kell monitorozni. Azoknál a betegeknek, akiknek fennálló szívbetegsége van, a kezelés előtt és alatt elektrokardiogram készítése javasolt. A szívritmuszavarok (elsősorban a supraventricularis eredetűek) rendszerint jól reagálnak a szokásos kezelésre, de kezelés leállítása is szükséges lehet. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre és serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Akut túlérzékenység: Ha akut túlérzékenységi reakció jelentkezik (pl. urticaria, angiooedema, bronchoconstrictio, anaphylaxia), a Ribavirin Mylan alkalmazását azonnal le kell állítani, és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni. Átmeneti bőrkiütések jelentkezése nem teszi szükségessé a kezelés megszakítását.

Szemészeti változások: A ribavirint alfa-interferonokkal, kombinációs terápiában alkalmazzák.

Alfa-interferonokkal történt kombinációs kezelés után ritkán retinopathiát, beleértve a retinabevérzést, retinalis exudatumokat, papillaödémát, opticus neuropathiát és akár vaksághoz is vezető arteria, ill. vena retinalis elzáródást jelentettek. A kezelés elkezdése előtt minden betegnél szemészeti vizsgálatot kell végezni. Minden, látásélesség-csökkenést vagy látásvesztést panaszoló beteg esetén azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. A kezelés előtt már szembetegségekkel bíró betegeknek (pl. diabeteses vagy hypertensiv retinopathia) az alfa-interferonokkal történő kombinációs kezelés ideje alatt rendszeres időközönként szemészeti ellenőrzést kell végezni. Az alfa-interferonokkal végzett kombinációs kezelést le kell állítani azoknál a betegeknek, akiknél új keletű vagy súlyosbodó szembetegség jelentkezik.

Májfunkció: Azokat a betegeket, akiknél a kezelés alatt jelentős májfunkció-eltérés alakul ki, szorosan kell monitorozni. A kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél az alvadási paraméterek megnyúlnak, mivel ez a máj dekompenzációjának jele lehet.

Immunszuppressziót fokozó képesség: Peginterferon és ribavirin azatioprinnel történő együttadását követően a 3. és 7. hét között pancytopeniát és csontvelő-szuppresszió előfordulását ismertették az irodalomban. Ez a myelotoxicitás 4-6 héten belül reverzibilis volt a HCV antivirális terápia és azatioprin együttadásának felfüggesztése után, és nem jelentkezett egyik terápia önálló újraadásakor sem (lásd 4.5 pont).

Kiegészítő pajzsmirigy ellenőrzések kifejezetten gyermekek és serdülők esetében:

Az interferon alfa-2b-vel (pegilált és nem pegilált) és ribavirinnel kezelt gyermekek körülbelül 12-21%-ánál alakult ki thyreoidea stimuláló hormon (TSH)-emelkedés. További körülbelül 4%-ánál a normál tartomány alsó szintje alá eső átmeneti csökkenés volt tapasztalható. Az interferon alfa-2b-kezelés megkezdése előtt a TSH-szintet meg kell határozni, és az ekkor felfedezett bármilyen pajzsmirigy-rendellenességet a szokásos módon kezelni kell. Az interferon alfa-2b -kezelés (pegilált és nem pegilált) abban az esetben kezdhető meg, ha a TSH-szintje gyógyszeresen a normál tartományban tartható. A ribavirin és interferon alfa-2b valamint a ribavirin és a peginterferon alfa-2b együttes alkalmazása során pajzsmirigy-működési zavart figyeltek meg. Pajzsmirigy-rendellenesség észlelésekor a pajzsmirigy állapotát ki kell vizsgálni, és a klinikumnak megfelelően kezelni kell. A pajzsmirigy-működési zavar kizárása érdekében a gyermekeket és serdülőket 3 havonta monitorozni kell (pl. TSH).

HCV/HIV társfertőzés:

Mitokondriális toxicitás és laktacidózis:

Elővigyázatosság szükséges azoknál a HCV-vel egyidejűleg fertőződött HIV-pozitív betegeknél, akik nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) (főleg ddI és ddT) kezelést és egyidejűleg interferon alfa-2b/ribavirin kezelést kapnak. Az NRTI kezelést kapó HCV-pozitív betegcsoportban az orvosnak gondosan kell monitoroznia a mitokondriális toxicitás markereit és a laktacidózist ribavirin egyidejű alkalmazása esetén. Főleg:

- a Ribavirin Mylan és a didanozin együttes használata nem javasolt a mitokondriális toxicitás veszélye miatt (lásd 4.5 pont).
- a Ribavirin Mylan és a stavudin együttes alkalmazását kerülni kell az átfedő mitokondriális toxicitás veszélyének csökkentése érdekében.

Májdekompenzáció HCV/HIV társfertőzésben és előrehaladott cirrhosisban szenvedő betegeknél:

Társfertőzés esetén az előrehaladott cirrhosisban szenvedő és magas aktivitású antiretrovirális kezelésben („highly active anti-retroviral treatment” = HAART) részesülő betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálozásnak a kockázata. A kezelést alfa-interferonnal önállóan vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában. Egyéb, a májműködés dekompenzációjának fokozott veszélyével esetleg összefüggésbe hozható kiindulási tényezők társfertőzésben szenvedő betegeknél a didanozin-kezelés és az emelkedett szérumbilirubinszint.

A retrovírus-ellenes (ARV) és hepatitis ellenes kezelésben egyaránt részesülő, társfertőzésben szenvedő betegeknél szoros ellenőrzés alatt kell tartani, meg kell határozni a Child-Pugh pontszámukat a kezelés alatt. A hepatitis ellenes kezelést a májdekompenzáció irányában haladó betegeknél haladéktalanul le kell állítani, és az ARV-kezelést újra kell gondolni.

Hematológiai eltérések HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél:

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő peginterferon alfa-2b/ribavirin-kezelésben és HAART kezelésben részesülő betegeknél a hematológiai eltérések (neutropenia, thrombocytopenia és anaemia) kialakulásának a kockázata fokozott lehet a csak HCV-vel fertőzött betegekhez képest. Bár az eltérések nagy része dóziscsökkentéssel megoldható, a betegek e csoportja esetében javasolt a hematológiai paraméterek szoros ellenőrzése (lásd 4.2, alább a „Laboratóriumi vizsgálatok” és a 4.8 pont). A ribavirinnel és zidovudinnal kezelt betegeknél fokozott az anaemia kialakulásának kockázata, ezért a ribavirin és zidovudin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Alacsony CD4-sejtszámmal rendelkező betegek:

A HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek körében a 200 sejt/ μ l-nél alacsonyabb CD4-sejtszámmal rendelkező betegekkel kapcsolatosan a hatásosságot és biztonságosságot illetően a rendelkezésre álló adatok mennyisége korlátozott (N= 25). Az alacsony CD4-sejtszámú betegeknél ezért indokolt az elővigyázatosság.

Tanácsos a HCV kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus ellenes készítmények alkalmazási előírását áttanulmányozni a termékspecifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a ribavirin és a peginterferon alfa-2b-vel esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

Fog- és fogágybetegségek: Akár a fog elvesztésével is járó fog- és fogágybetegségeket észleltek a ribavirin és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációban részesülő betegeknél. A ribavirin és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációval történő tartós kezelés során emellett a szájszárazság is károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyálkahártyára. A betegeknél napi kétszer alaposan fogat kell mosniuk, és rendszeres fogászati ellenőrzésre kell járniuk. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ilyen esetre a betegnek azt kell javasolni, hogy utána alaposan öblítse ki a száját.

Laboratóriumi vizsgálatok: A kezelés megkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a standard hematológiai és vérkémi vizsgálatokat (teljes vérsejtszám, minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, szérumkreatinin, májfunkciós vizsgálatok, húgysav). Irányelvként a Ribavirin Mylan kezelés előtt a következő kiindulási értékek fogadhatók el:

- Hemoglobin Felnőttek: ≥ 12 g/dl (nők); ≥ 13 g/dl (férfiak)
Gyermekek és serdülők: ≥ 11 g/dl (lányok); ≥ 12 g/dl (fiúk)
- Thrombocytaszám $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofilszám $\geq 1500/\text{mm}^3$

A laboratóriumi vizsgálatokat a kezelés 2. és 4. hetében, majd ezt követően a klinikai állapottól függően rendszeresen meg kell ismételni. A HCV-RNS-t a kezelés során periodikusan ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

Fogamzóképes nők: Nőbetegeknél rutinszerűen, havonta terhességi tesztet kell végezni a kezelés alatt és az azt követő négy hónapban. A férfi betegek partnerneinél a kezelés alatt és az azt követő hét hónapban kell havonta rutin terhességi tesztet végezni (lásd 4.6 pont).

A hemolízis következtében a ribavirin Mylan kezelés alatt a húgysavszint nőhet; ezért a köszvény kialakulásának lehetőségét a hajlamos betegeknél gondosan monitorozni kell.

Alkalmazás ritka örökletes betegségben szenvedőknél: A Ribavirin Mylan kapszula 15 mg laktózt tartalmaz. Ne adjuk ezt a gyógyszert olyan beteg, aki ritka, örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenved.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek

Emberi és patkánymáj-mikroszómapreparátumot is használó *in vitro* vizsgálatok eredményei nem igazolták a ribavirin citokróm P450 enzim által mediált metabolizmusát. A ribavirin nem gátolja a citokróm P450 enzimeket. A toxicitási vizsgálatokból nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a ribavirin indukálja a májenzimeket. Ezért minimális a P450 enzimen alapuló interakció lehetősége.

A ribavirin inozin-monofoszfát-dehidrogenázra gyakorolt inhibitor hatása gátolhatja az azatioprin metabolizmusát, amely a 6-metilinozin monofoszfát (6-MTIMP) lehetséges felhalmozódásához vezethet, ami az azatioprinnal kezelt betegeknél myelotoxicitással társult. A pegilált alfa interferonok és ribavirin azatioprinnal történő együttadása kerülendő. Olyan egyedi esetekben, amikor a ribavirin

azatioprin együttadásának előnye indokolja a lehetséges kockázatot, akkor az azatioprin egyidejű alkalmazása alatt a myelotoxicitás jeleinek felismerése érdekében szoros hematológiai monitorozás szükséges, és ekkor az ezekkel a gyógyszerekkel végzett kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek a ribavirin és más gyógyszerekkel, kivéve a peginterferon alfa-2b-t, az interferon alfa-2b-t és az antacidákat.

Interferon alfa-2b: Nem észleltek farmakokinetikai interakciókat a ribavirin és a peginterferon alfa-2b vagy az interferon alfa-2b között egy többszörös adagú farmakokinetikai vizsgálatban.

Antacidák: 600 mg ribavirin biohasznosulását a magnézium, alumínium és szimetikon tartalmú antacidákkal történő együttadása csökkentette; az AUC₀₋₁₂ 14%-kal csökkent. Lehetséges, hogy a biohasznosulás csökkenése ebben a vizsgálatban a ribavirin csökkent passzázsa vagy a megváltozott pH miatt következett be. Ez a kölcsönhatás nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Nukleozid-analógok: A nukleozid-analógok önmagukban vagy más nukleozidokkal kombinációban történő alkalmazása laktacidózist eredményezett. Farmakológiailag, a ribavirin emeli a purinnukleozidok foszforilált metabolitjainak mennyiségét *in vitro*. Ez az aktivitás fokozhatja a purinnukleozid-analógok (pl. didanozin vagy abakavir) által indukált laktacidózis kockázatát. A Ribavirin Mylan és a didanozin együttadása nem javasolt. Mitokondriális toxicitást, főleg tejsavas acidózist és pancreatitist jelentettek, mely olykor halálos kimentelű volt (lásd 4.4 pont). Az anémia ribavirin hatására történő súlyosbodását jelentették, amikor a zidovudin a HIV-ellenes kezelési séma részét képezte, azonban a pontos mechanizmus még nem tisztázott. A ribavirin és zidovudin együttes alkalmazása az anémia kialakulásának fokozott kockázata miatt nem javasolt (lásd 4.4 pont). A már beállított retrovírus-ellenes (ARV) kombinációs kezelés esetén a zidovudin helyettesítése megfontolandó. Ez főleg olyan betegeknél lenne fontos, akiknek az anamnézisében zidovudin kiváltotta anémia szerepel.

A hosszú felezési idő miatt a Ribavirin Mylan kezelés leállítását követően két hónapig (a ribavirin ötszörös felezési idejéig) állhat fenn az interakciók lehetősége (lásd 5.2 pont).

Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a ribavirin kölcsönhatásba lép a nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal vagy a proteáz inhibitorokkal.

Ellentmondásos eredmények jelennek meg a szakirodalomban az abakavir és a ribavirin együttes alkalmazásával kapcsolatban. Néhány adat arra enged következtetni, hogy az abakavir tartalmú antiretrovirális kezelésben (ARV) részesülő, HIV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknél fennállhat a veszélye annak, hogy a pegilált interferon/ribavirin-kezelésre adott válaszarányuk alacsonyabb lesz. E két gyógyszer együttes alkalmazása óvatosságot igényel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Nőbetegek: A Ribavirin Mylan terhes nők nem alkalmazhatják (lásd 4.3 és 5.3 pont). Mindent meg kell tenni a nőknél a terhesség elkerülésére (lásd 5.3 pont). A Ribavirin Mylan alkalmazása nem kezdhető el a kezelés előtt közvetlenül végzett, negatív eredményű terhességi teszttel. A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követően négy hónapig, és ez alatt az idő alatt rutinszerűen terhességi tesztet kell végezni havonta. Ha terhesség jön létre a kezelés alatt, vagy annak befejezését követő négy hónapban, a beteget tájékoztatni kell a ribavirin magzatra kifejtett jelentős teratogén veszélyéről.

Férfi betegek és nőpartnereik: Mindent meg kell tenni a Ribavirin Mylan szedő férfi betegek partnereinél a terhesség elkerülésére (lásd 4.3 és 5.3 pont). A ribavirin akkumulálódik intracellulárisan, és a szervezetből csak nagyon lassan ürül ki. Nem ismert, hogy a spermában levő ribavirin kifejti-e potenciális teratogén vagy

genotoxikus hatásait a humán embrió/magzaton. Annak ellenére, hogy hozzávetőlegesen 300 prospektíven követett terhesség során - ahol az apa szedett ribavirint - nem mutatkozott fokozott kockázat a fejlődési rendellenességekben az átlagpopulációhoz képest, illetve nem mutatkozott semmilyen specifikus fejlődési rendellenesség, a férfi betegeknek vagy fogamzóképes nőpartnereiknek tanácsolni kell, hogy használjanak hatásos fogamzásgátló módszert a Ribavirin Mylan kezelés alatt és a kezelést követő hét hónapig. Azoknak a férfiaknak, akiknek a partnere terhes, óvszert kell használniuk, hogy minimálisra csökkenjen a ribavirin átjutása a partnerbe.

Terhesség

A Ribavirin Mylan alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt.

Szoptatás:

Nem ismert, hogy a ribavirin kiválasztódik-e az anyatejbe. Mivel fennáll a lehetősége, hogy a szoptatott csecsemőnél mellékhatások alakulnak ki, a szoptatást a kezelés elkezdése előtt abba kell hagyni.

Termékenység

Preklinikai adatok:

- Fertilitás: Állatkísérletekben a ribavirin reverzibilis hatással volt a spermatozoidokra (lásd 5.3 pont).
- Teratogenitás: A ribavirin jelentős teratogén és/vagy embriotoxikus hatással észlelték minden olyan állatfajnál, amelynél megfelelő vizsgálatot folytattak, amely már a javított humán adag egy huszadánál jelentkezett (lásd 5.3 pont).
- Genotoxicitás: A ribavirin genotoxikus hatású (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ribavirin Mylan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket; azonban, a kombinációban használt peginterferon alfa-2b-nek vagy interferon alfa-2b-nek lehet ilyen hatása. Ezért azokat a betegeket, akiknél a kezelés alatt fáradtság, aluszékonyság vagy zavartság alakul ki, figyelmeztetni kell, hogy kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Felnőtt betegek:

A ribavirin kapszula biztonságosságát négy olyan klinikai vizsgálat adatai alapján értékelték, amelyekben a betegek korábban nem kaptak interferont (korábban interferonnal nem kezelt betegek): két vizsgálat a ribavirin kapszula interferon alfa-2b-vel kombinációban vizsgálta, két vizsgálatban pedig a ribavirin kapszula peginterferon alfa-2b-vel kombinálták.

Azoknál a betegeknél, akiket interferon-kezelést követő korábbi relapsus után kezelnek interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel, vagy akiket rövidebb ideig kezelnek, valószínűleg jobb a biztonságossági profil, mint az alább ismertetett.

A 4. táblázatban felsorolt mellékhatások az 1 éven keresztül kezelt felnőtt naiv betegekkel végzett klinikai vizsgálatokból szerzett, valamint a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján alakultak ki. Bizonyos mellékhatások, melyeket általánosságban az interferon terápiának tulajdonítanak, de a hepatitis C terápiájával kapcsolatosan jelentettek (ribavirinnel kombinációban), tájékoztatásul szintén felsorolásra kerültek a 4. táblázatban. Az interferon monoterápiának tulajdonítható mellékhatásoknak a peginterferon alfa-2b és interferon alfa-2b alkalmazási előírásában is utána lehet nézni. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatal követően a ribavirin és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszer	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori:	Vírusinfekció, pharyngitis
Gyakori:	Bakteriális fertőzés (a szepszist is beleértve), gombafertőzés, influenza, légúti fertőzés, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rhinitis, húgyúti fertőzés
Nem gyakori:	Fertőzés az injekció beadásának helyén, alsólégúti fertőzés
Ritka:	Pneumonia*
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Gyakori:	Nem meghatározott neoplazma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia, neutropenia
Gyakori:	Haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia
Nagyon ritka:	Aplasticus anaemia*
Nem ismert:	Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Gyógyszer-túlérzékenység
Ritka:	Sarcoidosis*, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó)
Nem ismert:	Vasculitis, Koyanagi-Harada szindróma, szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angio-oedemát, bronchospasmust, anafilaxiát
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypothyreosis, hyperthyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia
Gyakori:	Hyperglykaemia, hyperuricaemia, hypocalcaemia, dehydratio, fokozott étvágy
Nem gyakori:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia*
Pszichiátriai problémák	
Nagyon gyakori:	Depresszió, szorongás, érzelmi labilitás, álmatlanság
Gyakori:	Öngyilkossági gondolatok, pszichózis, erőszakos viselkedés, zavartság, izgatottság, düh, hangulatváltozás, viselkedészavar, idegesség, alvászavar, libidócsökkenés, apathia, szokatlan álmok, sírás
Nem gyakori:	Öngyilkossági kísérlet, pánikroham, hallucináció
Ritka:	Bipoláris zavarok*
Nagyon ritka:	Öngyilkosság*
Nem ismert:	Gyilkossági gondolatok*, mania*, mentális status megváltozása
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés, szájszárazság, koncentrációs zavar
Gyakori:	Amnesia, memória-zavar, ájulás, migrén, ataxia,

	paraesthesia, dysphonia, ízérzés elvesztése, hypaesthesia, hyperaesthesia, hypertonia, aluszékonyság, figyelemzavar, tremor, ízérzés zavara
Nem gyakori:	Neuropathia, perifériás neuropathia
Ritka:	Konvulzió*
Nagyon ritka:	Cerebrovascularis vérzés*, cerebrovascularis ischaemia*, encephalopathia*, polyneuropathia*
Nem ismert:	Facialis paresis, mononeuropathiák
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Látászavar, homályos látás, conjunctivitis, szem irritáció, szemfájdalom, rendellenes látás, könnymirigy-rendellenesség, szemszárazság
Ritka:	Retinabevérzés*, retinopathia (beleértve a macula oedemát)*, arteria retinae elzáródás*, vena retinae elzáródás*, látóideg-gyulladás*, papillooedema*, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés*, retinalis exudátumok
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Szédülés, halláskárosodás/vesztés, tinnitus, fülfájás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Palpitatio, tachycardia
Nem gyakori:	Myocardialis infarctus
Ritka:	Cardiomyopathia, arrhythmia*
Nagyon ritka:	Cardialis ischaemia*
Gyakoriság nem ismert:	Pericardialis folyadékgyülem*, pericarditis*
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypotonia, hypertonia, kipirulás
Ritka:	Vasculitis
Nagyon ritka:	Perifériás ischaemia*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Dyspnoe, köhögés
Gyakori:	Orrvérzés, légzőszervi rendellenesség, légúti congestio, sinus congestio, nasalis congestio, rhinorrhea, fokozott felsőlégúti váladékozás, pharyngolaryngealis fájdalom, improduktív köhögés
Nagyon ritka:	Tüdőinfiltrátumok*, pneumonitis*, interstitialis pneumonitis*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom
Gyakori:	Stomatitis ulcerosa, stomatitis, szájfekélyek, colitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, gastroesophagealis reflux*, glossitis, cheilitis, abdominalis distensio, fogínyvérzés, gingivitis, laza széklet, fogrendellenesség, székrekedés, flatulentia
Nem gyakori:	Pancreatitis, szájüregi fájdalom
Ritka:	Ischaemiás colitis
Nagyon ritka:	Colitis ulcerosa*
Nem ismert:	Fogágybetegségek, fogbetegségek, a nyelv pigmentációja
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	
Gyakori:	Hepatomegalia, icterus, hyperbilirubinaemia*
Nagyon ritka:	Hepatotoxicitás (beleértve a halálos kimenetelt)*
A bőr és a bőralatti szövet betegségei	

és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, pruritus, bőrszárazság, bőrkéreg
Gyakori:	Psoriasis, súlyosbodó psoriasis, ekzema, fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkéreg, erythemás bőrkéreg, éjszakai izzadás, hyperhidrosis, dermatitis, acne, furunculus, erythema, urticaria, bőrelváltozás, bevezetések, fokozott verejtékezés, rendellenes hajszerkezet, körömmertérek*
Ritka:	Cutan sarcoidosis
Nagyon ritka:	Stevens Johnson-szindróma*, toxikus epidermalis necrolysis*, erythema multiforme*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Gyakori:	Arthritis, hátfájás, izomgörcsök, végtagfájdalom
Nem gyakori:	Csontfájdalom, izomgyengeség
Ritka:	Rhabdomyolysis*, myositis*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizelet, polyuria, káros vizelet
Ritka:	Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció*
Nagyon ritka:	Nephrosis szindróma*
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Nők: amenorrhea, menorrhagia, menstruációs zavarok, dysmenorrhea, emlőfájdalom, petefészek-rendellenesség, hüvely-rendellenesség. Férfiak: impotencia, prostatitis, erectilis dysfunctio. Szexuális zavarok (k.m.n.)*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, fáradtság, hidegrázás, lázas állapot, influenza-szerű megbetegedés, asthenia, ingerlékenység
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, mellkasi discomfort, perifériás oedema, rossz közérzet, fájdalom az injekció helyén, abnormális érzés, szomjúság
Nem gyakori:	Arcvizenyő
Nagyon ritka:	Szövetelhalás az injekció helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Fogyás
Gyakori:	Szívzörej

* Tekintettel arra, hogy a ribavirint mindig egy alfa interferon készítménnyel együtt adják, s a fenti lista a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatásokat is tartalmazza, melyeknél a gyakoriság pontos meghatározása nem lehetséges, a megadott gyakoriság a ribavirin és (pegilált vagy nem pegilált) interferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatokból származik.

A hemoglobin-koncentráció > 4 g/dl-es mértékű csökkenését a ribavirin és peginterferon alfa-2b-vel kezelt betegek 30%-ánál, a ribavirin és interferon alfa-2b-vel kezelt betegek 37%-ánál észlelték. A hemoglobinszint a ribavirin és peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban kezelt felnőtt betegek legfeljebb 14%-ánál, illetve gyermekek és serdülők 7%-ánál csökkent 10 g/dl alá.

A legtöbb esetben az anaemia, a neutropenia és a thrombocytopenia enyhe volt (WHO 1-es vagy 2-es fokozat). Néhány esetben súlyosabb neutropenia jelentkezett a ribavirin kapszulával és peginterferon alfa-2b-vel kombinációban kezelt betegeknél (WHO 3-as fokozat: 39 a 186 betegből [21%]; és WHO 4-es fokozat: 13 a 186 betegből [7%]); WHO 3-as fokozatú leukopeniát szintén jelentettek 7%-os gyakorisággal ebben a kezelési csoportban.

A hemolízissel összefüggésben a húgysav- és indirekt bilirubinértékek emelkedését figyelték meg néhány olyan betegnél, akiket ribavirin és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációjával kezeltek klinikai vizsgálatokban, de ezek az értékek visszatértek a kiindulási értékre a kezelés befejezését követő négy héten belül. Azok között a kombinációval kezelt betegek között, akiknek a húgysavszintje emelkedett volt, nagyon kevésnél alakult ki köszvény, és egyikük esetében sem volt szükség a kezelés módosítására vagy a klinikai vizsgálat megszakítására.

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek:

A ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknek észlelt egyéb mellékhatások (melyeket az egyetlen kórokozóval való fertőzöttség esetén nem jelentettek), melyeket a vizsgálatokban több mint 5%-os gyakorisággal jelentettek a következők voltak: orális candidiasis (14%), szerzett lipodisztrófia (13%), csökkent CD4-limfocitaszám (8%), csökkent étvágy (8%), emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (9%), hátfájás (5%), emelkedett szérumamiláz (6%), emelkedett szérumtejsav (5%), citolitikus májgyulladás (6%), emelkedett lipáz (6%) és végtagfájdalom (6%).

Mitokondriális toxicitás:

Mitokondriális toxicitást és tejsavas acidózist jelentettek NRTI-kezelésben részesülő HIV-pozitív betegnek, akik a HCV társfertőzés miatt ribavirin-kezelést is kaptak (lásd 4.4 pont).

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek laboratóriumi paraméterei:

Bár a hematológiai toxicitás megnyilvánulásai, úgymint neutropenia, thrombocytopenia és anaemia a HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknek gyakrabban fordultak elő, ezek legtöbbje dózismódosítással kezelhető volt, és ritkán követelt idő előtti kezelés-megszakítást (lásd 4.4 pont). Hematológiai eltéréseket gyakrabban jelentettek ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegeknek összehasonlítva a ribavirin kapszula és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegekkel. Az 1-es számú vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az abszolút neutrofilszám 500 sejt/mm^3 alá csökkenését a betegek 4%-ánál (8/194) és a vérlemezék $50\,000/\text{mm}^3$ alá csökkenését a betegek 4%-ánál (8/194) figyelték meg a ribavirin kapszula és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegeknek. Az anaemia (hemoglobin $< 9,4 \text{ g/dl}$) a ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegek 12%-ánál (23/194) jelentettek.

CD4 limfocitaszám csökkenése:

A ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelés összefüggésben állt a CD4+ sejtek abszolút számának a kezelés első 4 hetében történő csökkenésével, a CD4+ sejtek százalékarányának csökkenése nélkül. A CD4+ sejtek számának csökkenése dóziscsökkentéssel vagy a kezelés megszakításával visszafordítható volt. A ribavirin és peginterferon alfa-2b kombináció alkalmazása nem gyakorolt megfigyelhető negatív hatást a HIV virémia kontrollálására a terápia alatt vagy az azt követő időszakban. A biztonságosságra vonatkozó adatok mennyisége a $200/\mu\text{l}$ -nél alacsonyabb CD4+ sejtszámmal rendelkező, társfertőzésben szenvedő betegek esetében korlátozott (N=25) (lásd a 4.4 pont).

Tudnósos a HCV kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus-ellenes készítmények alkalmazási előírását áttanulmányozni a termékspecifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a ribavirin és a peginterferon alfa-2b kombinációval esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

Gyermekek:

Peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy peginterferon alfa-2b és ribavirin kombinációval kezelt, 107 gyermeken és serdülőn (3-tól 17 éves korig) végzett klinikai vizsgálat során a betegek 25%-ánál volt szükség a dózis módosítására, a leggyakrabban anaemia, neutropenia és fogyás miatt. Általánosságban, a gyermekeknek és serdülőknek a mellékhatásprofil hasonló volt a felnőtteknek megfigyelthez, bár kifejezetten a gyermekekre vonatkozóan felmerültek aggályok a növekedésgátlás tekintetében. A legfeljebb 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-

2b-vel és ribavirin végzett kombinációs kezelés során növekedésgátlást figyeltek meg, mely egyes betegek esetében alacsonyabb testmagasságot eredményezett (lásd 4.4 pont). A fogyás és a növekedésgátlás nagyon gyakori volt a kezelés alatt (a kezelés végére a testtömeg átlagos percentil csökkenése 15 percentil, a testmagasság átlagos percentil csökkenése 8 percentil volt a kiindulási értékhez képest), valamint gátolt volt a növekedés sebessége (a betegek 70%-ánál 3-as percentilis alatt).

A kezelés befejezése utáni követés 24. hetében a testtömeg, illetve a testmagasság percentil értékek átlagos változása a kiindulási értékhez képest még mindig 3 percentil, illetve 7 percentil volt, és a gyermekek 20%-ánál folytatódott a gátolt növekedés (növekedés sebessége < 3 percentil). A 107 gyermekből 94-et választottak be az 5 évig tartó, hosszú távú követéses vizsgálatba. A növekedésre gyakorolt hatás a 24 héten át kezelt gyermekeknél kisebb mértékű volt, mint a 48 héten át kezeltéknél. A kezelés előtti értékeket összehasonlítva a hosszú távú követés végén mért értékekkel, az életkorhoz viszonyított testmagasság percentilis-értéke a 24 héten át kezelt gyermekeknél 1,3-del, a 48 héten át kezelt gyermekeknél pedig 9,0-del csökkent. A kezelés előtti időszaktól az 5 évig tartó hosszú távú követés végéig a 24 héten át kezelt gyermekek 24%-ánál (11/46) és a 48 héten át kezelt gyermekek 40%-ánál (19/48) a kezelés előtti, kiindulási értékekhez képest egy 15 percentilis-értéket meghaladó, az életkoruknak megfelelő magassághoz viszonyított csökkenést mértek. A kezelés előtti időszaktól az 5 évig tartó hosszú távú követés végéig a 24 hétig kezelt gyermekek 11%-ánál (5/46) és a 48 hétig kezelt gyermekek 13%-ánál (6/48) a kezelés előtti, kiindulási értékekhez képest egy 30 percentilis-értéket meghaladó, az életkoruknak megfelelő magassághoz viszonyított csökkenést mértek. A testtömeg tekintetében a kezelés előtt mért és a hosszú távú követés végén mért életkorhoz viszonyított testtömeg percentilis-érték a 24 héten át kezelt gyermekeknél 1,3-del, a 48 héten át kezelt gyermekeknél 5,5-del csökkent. A testtömegindex (BMI) tekintetében a kezelés előtt mért és a hosszú távú követés végén mért életkorhoz viszonyított testtömegindex percentilis-érték a 24 héten át kezelt gyermekeknél 1,8-del, a 48 héten át kezelt gyermekeknél 7,5-del csökkent. Az átlagos magasság percentil-csökkenés a hosszú távú követés első évének végén a pubertáskorú gyermekeknél volt a legjelentősebb. A testmagasság, testtömeg és testtömegindex Z-pontszámának kezelés alatt megfigyelt csökkenése a normál populációval összehasonlítva a 48 héten keresztül kezelt gyermekeknél nem teljesen állt helyre a hosszú távú követés végére (lásd 4.4 pont).

E vizsgálat kezelési fázisában a leggyakoribb mellékhatás az összes beteg vonatkozásában a lázas állapot (80%), a fejfájás (62%), a neutropenia (33%), a kimerültség (30%), az anorexia (29%) és az injekció beadásának helyén jelentkező erythema (29%) volt. Mindössze egyetlen beteg szakította meg a kezelést egy mellékhatás miatt (thrombocytopenia). A vizsgálat során jelentett mellékhatások többsége súlyosság tekintetében enyhe vagy közepes volt. Súlyos mellékhatásokat az esetek 7%-ában (8/107) jelentettek az összes beteg vonatkozásában, melyek közé a következők tartoztak: fájdalom az injekció beadásának helyén (1%), végtagfájdalom (1%), fejfájás (1%), neutropenia (1%), és lázas állapot (4%). Fontos, azonnali beavatkozást igénylő mellékhatások e betegcsoportban a következők voltak: idegesség (8%), agresszió (3%), düh (2%), depresszió/lehangoltság (4%) és hypothyreosis (3%), valamint 5 beteg részesült levotiroxin-kezelésben hypothyreosis/emelkedett TSH miatt.

Interferon alfa-2b-vel kombinációban

Többközpontú vizsgálatban, melyet 118, 3 és 16 év közötti interferon alfa-2b és ribavirin kombinációval kezelt gyermekek és serdülők végeztek, a mellékhatások miatt a kezelést a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű, gyermekekből és serdülőkből álló populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekgyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság percentil (átlagos percentil-csökkenés 9) és a testtömeg percentil (átlagos percentil-csökkenés 13) csökkenését észlelték a kezelés alatt. A kezelést követő 5 éves követés során a gyermekek átlagos magassága 44 percentil volt, mely alacsonyabb, mint a normatív populáció középértéke és alacsonyabb, mint amekkora az átlagos kiindulási magasságuk volt (48 percentil). A 97 gyermekből 20-nál (21%) > 15-tel csökkent a magasság percentil, 20-ból 10 gyermeknél > 30-cal csökkent a magasság percentil a kezelés kezdetétől a hosszú távú (legfeljebb 5 év) követés végéig. E gyermekek közül 14-nek állt rendelkezésre a végleges felnőttkori testmagasság adata, mely azt mutatja, hogy 10-12 évvel a kezelés befejezése után közülük 12-nél továbbra is fennáll a 15 percentilis-értéket meghaladó testmagasság deficit. A legfeljebb

48 hétig tartó interferon alfa-2b és ribavirin kombinációs kezelés során növekedésgátlást figyeltek meg, mely egyes betegeknél alacsonyabb végleges, felnőttkori testmagasságot eredményezett. A kiindulástól a hosszú távú követés végéig mért átlagos magasság percentil-csökkenés különösen a pubertáskorú gyermekeknél volt a legjelentősebb (lásd 4.4 pont).

Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai mellékhatásokat (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyosság) (lásd 4.4 pont). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az injekció beadásának helyén, valamint lázas állapot, anorexia, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anémia és neutropenia miatt.

Az 5. táblázatban felsorolt mellékhatások a két, gyermekekkel és serdülőkkel végzett, interferon alfa-2b-t, vagy peginterferon alfa-2b-t és ribavirin alkalmazó, multicentrikus klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat A gyermekekkel és serdülőkkel, ribavirin és interferon alfa-2b, vagy peginterferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran, gyakran és nem gyakran jelentett mellékhatások	
Szervrendszerek	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis
Gyakori:	Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, nasopharyngitis, Streptococcus okozta pharyngitis, otitis media, sinusitis, fogtályog, influenza, oralis herpes, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Nem gyakori:	Pneumonia, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia, neutropenia
Gyakori:	Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hypothyreosis
Gyakori:	Hyperthyreosis, virilismus
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia, fokozott étvágy, csökkent étvágy
Gyakori:	Hypertriglyceridaemia, hyperurikaemia
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori:	Depresszió, álmatlanság, érzelmi labilitás
Gyakori:	Öngyilkossági gondolatok, agresszió, zavartság, érzelmi labilitás, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, hangulatingadozás, nyugtalanság, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Nem gyakori:	Abnormális viselkedés, lehangoltság, érzelmi zavar, félelem, rémálmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés
Gyakori:	Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia,

	hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság, figyelemzavar, rossz alvásminőség
Nem gyakori:	Neuralgia, lethargia, psychomotoros hiperaktivitás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Nem gyakori:	Conjunctivalis bevezetés, szemviszketés, keratitis, homályos látás, photophobia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Tachycardia, palpitatio
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Sápadtság, kipirulás
Nem gyakori:	Hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció, rhinorrhoea, tüszőgés, pharyngolaryngealis fájdalom
Nem gyakori:	Sípoló légzés, nasalis discomfort érzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hasi fájdalom, felhasi fájdalom, hányás, hasmenés, hányinger
Gyakori:	Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, stomatitis aphtosa, dyspepsia, cheilosis, glossitis, gastrooesophagealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek, gyomortáji discomfort érzés, orális fájdalom
Nem gyakori:	Gingivitis
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	
Gyakori:	Kóros májfunkció
Nem gyakori:	Hepatomegalia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, bőrküetés
Gyakori:	Pruritus, fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrküetés, ekzema, hyperhydrosis, acne, bőrelváltozás, körömtérítés, bőrelszíneződés, bőrszárazság, erythema, bevezetések
Nem gyakori:	Pigmentáció-zavar, atópiás dermatitis, hámlás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Gyakori:	Végtagfájdalom, hátfájás, izom contractura
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia, proteinuria
A nem reproduktív szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Nők: amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség, Férfiak: herefájdalom
Nem gyakori:	Nők: dysmenorrhoea
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Gyulladás az injekció helyén, reakció az injekció helyén, erythema az injekció beadása helyén, fájdalom az injekció beadása helyén, fáradtság, hidegrázás, lázas állapot, influenzaszerű megbetegedés, asthenia, rossz közérzet, ingerlékenység

Gyakori:	Mellkasi fájdalom, ödéma, fájdalom, viszketés az injekció beadása helyén, kiütés az injekció beadása helyén, bőrszárazság az injekció beadása helyén, fázás
Nem gyakori:	Mellkasi diszkomfort, arcfájdalom, beszűrődés az injekció beadása helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest)
Gyakori:	Emelkedett szérumszint TSH-szint, emelkedett thyreoglobulin-szint
Nem gyakori:	Thyreoida-ellenes antitest pozitívitás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Repedezett bőr
Nem gyakori:	Contusio

A ribavirin /peginterferon alfa-2b-t alkalmazó klinikai vizsgálatok során a laboratóriumi értékekben tapasztalt változások legtöbbször enyhék vagy közepes mértékűek voltak. Haemoglobinszint-csökkenés, fehérvérsejtszám-csökkenés, thrombocytaszám-csökkenés, neutrophilszám-csökkenés és bilirubinszint-emelkedés esetén dóziscsökkentést, vagy a kezelés végleges leállítását tehetik szükségessé (lásd 4.2 pont). Bár a ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során a laboratóriumi értékek változását figyelték meg egyes betegeknél, ezek az értékek néhány héttel a kezelés befejezése után visszatértek a kiindulási szintre.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinált ribavirin végzett klinikai vizsgálatokban jelentett legnagyobb túlادagolás esetén 10 g ribavirin (50 × 200 mg kapszula) és 39 millió NE interferon alfa-2b-t (13 db 3 millió NE-es subcután injekció) vett be, illetve adott be egy beteg egy nap alatt öngyilkossági kísérlet során. A beteget két napi sürgősségi szobában figyelték meg, és ez alatt az idő alatt a túlادagolásból származó mellékhatást nem észlelték.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Közvetlenül ható vírusellenes szerek, nukleozidok és nukleotidok, kivéve a reverz transzkriptáz-gátlókat, ATC kód: J05A B04.

Hatásmechanizmus

A ribavirin (Ribavirin Mylan) egy szintetikus nukleozid-analóg, amelynek *in vitro* aktivitása van bizonyos RNS- és DNS-vírusokkal szemben. Nem ismert, hogy milyen mechanizmuson keresztül fejt ki a hatását a HCV-vel szemben a ribavirin a peginterferon alfa-2b-vel vagy az interferon alfa-2b-vel kombinációban.

Farmakodinámiai hatások

A szájon át szedhető ribavirin monoterápiát számos klinikai vizsgálatban vizsgálták a krónikus hepatitis C kezelésére. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredménye azt mutatta, hogy a ribavirin monoterápia nem hatott a

hepatitis vírus (HCV-RNS) eliminációjára, és nem javította a máj hisztológiáját 6–12 hónapos kezelés és 6 hónapos követés során.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Felnőttek

A ribavirin peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban történő alkalmazását számos klinikai vizsgálatban értékelték. Ezekbe a vizsgálatokba azok a betegek kerültek be, akiknek krónikus hepatitis C fertőzésük volt, amit pozitív HCV-RNS polimerázláncreakció-assay (PCR) (> 30 NE/ml) erősített meg, a májbiopszia eredménye megfelelt a krónikus hepatitis szövettani diagnózisának a krónikus hepatitis egyéb oka nélkül, és az ALT-érték kóros volt.

Terápia-naiv betegek

Három vizsgálatban vizsgálták az interferon alkalmazását naiv betegeknél, kettőben ribavirin + interferon alfa-2b-vel (C95-132 és I95-143) és egyben ribavirin + peginterferon alfa-2b-vel (C/I98-580). Minden esetben egyéves kezelést végeztek, hat hónapos követéssel. A tartós válasz az utánkövetés végén szignifikánsan nőtt, ha a ribavirin kapszulával kiegészítették az interferon alfa-2b-t (41% vs 16%, $p < 0,001$).

A C95-132 és I95-143 klinikai vizsgálatokban a ribavirin + interferon alfa-2b kombinációs kezelés sokkal hatásosabbnak bizonyult, mint az interferon alfa-2b monoterápia (a tartós válasz megduplázódott). A kombinációs terápia a relapsusarányt is csökkentette. Ez minden HCV genotípusra igaz volt, de különösen az 1-es genotípusra, amely esetében a relapsusarány 30%-kal csökkent az interferon alfa-2b monoterápiával összehasonlítva.

A C/I98-580 klinikai vizsgálatban 1530, terápia-naiv beteget kezeltek egy évig a következő kombinációs sémák egyikével:

- Ribavirin (800 mg/nap) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramm/ttkg/hét) ($n = 511$).
- Ribavirin (1000/1200 mg/nap) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramm/ttkg/hét egy hónapig, majd 0,5 mikrogramm/ttkg/hét 11 hónapig) ($n = 514$).
- Ribavirin (1000/1200 mg/nap) + interferon alfa-2b (3 millió NE hetente háromszor) ($n = 505$).

Ebben a vizsgálatban a ribavirin kombinálása peginterferon alfa-2b-vel (1,5 mikrogramm/ttkg/hét) jelentősen hatásosabb volt, mint a ribavirin és az interferon alfa-2b kombinálása, különösen azoknál a betegeknél, akik az 1-es genotípussal fertőződtek meg. A tartós választ a kezelés befejezése után hat hónappal észlelt válaszarányral állapították meg.

A HCV genotípus és a kiindulási vírusterhelés olyan prognosztikai tényezők, amelyek ismertén befolyásolják a válaszarányt. Azonban azt találták, hogy ebben a vizsgálatban a válaszarány a peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban adott ribavirin adagjától is függött. Azoknál a betegeknél, akik a ribavirin > 10,6 mg/ttkg adagban kapták (800 mg-os adag egy átlagos 75 kg-os betegnek), függetlenül a genotípustól vagy vírusterheléstől, a válaszarány szignifikánsan nagyobb volt, mint azoknál a betegeknél, akik ≤ 10,6 mg/ttkg ribavirin kaptak (**6. táblázat**), míg azoknál a betegeknél, akik a ribavirin > 13,2 mg/ttkg adagban kapták, a válaszarány még nagyobb volt.

6. táblázat Tartós válaszarány ribavirin + peginterferon alfa-2b-vel (ribavirin-adag [mg/ttkg], genotípus és vírusterhelés szerint)				
HCV genotípus	Ribavirin-adag (mg/ttkg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Minden genotípus	Összes	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
1-es genotípus	Összes	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%

	> 10,6	48%	34%	34%
1-es genotípus	Összes	73%	51%	45%
≤ 600 000 NE/ml	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
1-es genotípus	Összes	30%	27%	29%
> 600 000 NE/ml	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
2-es és 3-as genotípus	Összes	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P1,5/R ribavirin (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramm/ttkg)
P0,5/R ribavirin (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 - 0,5 mikrogramm/ttkg)
I/R ribavirin (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 millió NE)

Egy másik vizsgálatban 224, 2-es vagy 3-as genotípusú beteg részesült hetente egyszer, 1,5 mikrogramm/ttkg dózisban, subcutan adott peginterferon alfa-2b- és 800 – 1400 mg dózisban, per os adott ribavirin-kezelésben 6 hónapon keresztül (testtömeg alapján, összesen három > 105 kg-os beteg kapott 1400 mg-os dózist) (7. táblázat). Huszonnégy százaléknak volt áthída fibrosisa vagy cirrhosisa (Knodel 3/4).

7. táblázat Virologiai válasz a kezelés végén, tartós virológiai válasz és relapsus a HCV-genotípus és a vírusterhelés függvényében*			
	800-1400 mg/nap ribavirin plusz 1,5 µg/ttkg peginterferon alfa-2b heti egyszer		
	Kezelés végi válasz	Tartós virológiai válasz	Relapsus
Minden beteg	94% (211/224)	91% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 NE/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 NE/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 NE/ml	93% (82/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600 000 NE/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Bármely beteget, akinek a kimutathatósági szint alatt volt a HCV-RNS-szintje a kezelést követő 12. héten, és hiányzott a kezelést követő 24. heti adata, tartós válasznak tekintették. Bármely beteget, akinek hiányzott az adata a kezelést követő 12. héten és ez után nem tekintették válasznak a kezelést követő 24. héten.

A 6 hónapos kezelési időtartamot ebben a vizsgálatban jobban tolerálták, mint az egyéves kezelést a meghatározó jelentőségű kombinációs vizsgálatban; a kezelés felfüggesztése 5% volt szemben a 14%-kal, a dózismódosítás 18% volt szemben a 49%-kal.

Egy nem összehasonlító vizsgálatban 235, 1-es genotípussal fertőzött, alacsony vírusterhelésű (< 600 000 NE/ml) beteg kapott 1,5 mikrogramm/ttkg dózisban peginterferon alfa-2b-t subcutan és ribavirint, testtömegnek megfelelően adagolva. Összességében a 24 hetes kezelési időtartamot követően a tartós válasz aránya 50% volt. A betegek negyvenegy százalékánál (97/235) a kezelés 4. és 24. hetében a plazma HCV-RNS-szint a kimutathatóság határa alatt volt. A betegek ezen alcsoportjánál a tartós virológiai válasz aránya 92% (89/97) volt. A betegek ezen csoportjában a tartós válasz magas arányát egy köztes analízis során állapították meg (n=49), melyet prospektíven igazoltak (n=48). Korlátozott mértékű historikus adatok azt mutatják, hogy a 48 hetes kezelés nagyobb tartós válaszarányt (11/11) eredményezhet, és a relapszus kisebb kockázatával (0/11, míg a 24 hetes kezelést követően 7/96) járhat.

Egy nagy, randomizált klinikai vizsgálat a 48 hetes peginterferon-alfa-2b/ ribavirin -kezelés kétféle adagolási sémájának biztonságosságát és hatásosságát hasonlította össze [heti egyszer, subcutan

alkalmazott peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg és 1 µg/kg, mindkettő napi 800 és 1400 mg közötti mennyiségben p.o. alkalmazott ribavirinnel kombinálva (két adagra osztva)], és heti egyszer 180 µg, subcutan alkalmazott peginterferon alfa-2a, napi 1000 és 1200 mg közötti mennyiségben p.o. alkalmazott ribavirinnel kombinálva (két adagra osztva) 3070, korábban ilyen szerekekkel nem kezelt (terápia-naív), a krónikus hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött felnőtténél. A kezelésre adott választ a tartós virológiai válasz kialakulásával mérték, melynek definíciója a következő volt: a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya a kezelés befejezését követő 24. héten (lásd **8. táblázat**).

8. táblázat A kezelésre adott virológiai válasz a 12. héten, a kezelés végén adott válasz és relapszus arány, valamint* a tartós virológiai válasz

Kezelési csoport	A betegek száma % (számszerűen)		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa- 2b 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
A 12. héten a kimutathatósági határérték alatti HCV-RNS-szint	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
A kezelés végén adott válasz	53 (542/1019)	49 (500/1016)	54 (667/1035)
Relapszus	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Tartós virológiai válasz	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
Tartós virológiai válasz a 12. héten a kimutathatósági határérték alatti HCV-RNS-szinttel rendelkező betegeknek	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNS PCR vizsgálat, melynél a kimutathatóság alsó határa 27 NE/ml)

A kezelés megszakításának feltétele a kezelés 12. hetére a korai válasz elmaradása (kimutatható HCV-RNS, a kiindulási értékhez viszonyított < 2 log₁₀ csökkenés) volt.

A tartós virológiai válasz aránya mindhárom kezelési csoportnál hasonló volt. Az afro-amerikai származású betegeknek (akiknél az HCV eradikáció ismertén rossz prognózisú), a peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg)/ ribavirin kombinációs kezelés a peginterferon-alfa-2b 1 µg/kg-os adaghoz viszonyítva magasabb tartós virológiai válaszarányt eredményezett. A peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg plusz ribavirin adagnál a tartós virológiai válasz aránya alacsonyabb volt a cirrhotikus betegek esetében, a normális ALT-szinttel rendelkező betegeknek, a 600 000 NE/ml feletti vírusterheléssel rendelkező betegeknek, valamint a 40 évesnél idősebb betegeknek. A fehérbőrű betegek között magasabb volt a tartós virológiai válasz arány mint az afro-amerikaiak között. A kezelés végén a kimutathatósági határ alatti HCV-RNS-szinttel rendelkező betegek esetében a relapszus aránya 24% volt.

A tartós virológiai válasz előrejelezhetősége terápia-naív betegeknek

A 12. hétre jelentkező virológiai válasz definíciója a vírusterheltség legalább 2 logos csökkenése vagy a HCV-RNS kimutathatóságának hiánya. A 4. hétre jelentkező virológiai válasz definíciója a vírusterheltség legalább 1 logos csökkenése vagy a HCV-RNS kimutathatóságának hiánya. Ezek az időpontok (4. hét és 12. hét) a tartós válasz előrejelzőjének bizonyultak (**9. táblázat**).

9. táblázat A kezelés alatt jelentkező virológiai válasz prediktív értéke peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/ribavirin 800-1400 mg kombinációs kezelés során

	Negatív			Pozitív		
	Az adott kezelési héten nem volt válasz	Nincs tartós válasz	Negatív prediktív érték	Az adott kezelési héten volt válasz	Tartós válasz	Pozitív prediktív érték
1-es genotípus*						
A 4. hétre*** (n=950)						
HCV-RNS negatív	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNS negatív vagy ≥ 1 logos vírusterheltség csökkenés	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
A 12. hétre *** (n=915)						
HCV-RNS negatív	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNS negatív vagy ≥ 2 logos vírusterheltség csökkenés	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
2-es, 3-as genotípus **						
A 12. hétre (n= 215)						
HCV-RNS negatív vagy ≥ 2 logos vírusterheltség csökkenés	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

*1-es genotípus 48 hetes kezelést kap

**2-es, 3-as genotípus 24 hetes kezelést kap

***A feltüntetett eredmények egyetlen időpontból származnak. Lehetséges, hogy egy beteg hiányzott, vagy eltérő eredménye volt a 4., vagy a 12. héten.

† Ezeket a kritériumokat alkalmazták a protokollban: Ha a 12. heti HCV-RNS pozitív és $< 2\log_{10}$ -gal csökkent a kiindulási értékhez képest, a betegeknél abba kell hagyni a kezelést. Ha a 12. heti HCV-RNS pozitív és $\geq 2\log_{10}$ -gal csökkent a kiindulási értékhez képest, akkor a 24. héten újra el kell végezni a mérést, és ha akkor is pozitív, a betegeknél abba kell hagyni a kezelést.

HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeken. A kezelésre adott válasz mindkét tanulmányra vonatkozólag a **10. táblázatban** látható. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött, felnőtt beteget vontak be. A betegek randomizált módon részesültek a 48 hétig tartó, ribavirin (800 mg/nap) és peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/hét) vagy ribavirin (800 mg/nap) és interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) terápiában, majd 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegek randomizált módon részesültek ribavirin (800-1200 mg/nap, testsúly alapján adott) és peginterferon alfa-2b (100-150 µg/hét, testsúly alapján adott) vagy ribavirin (800-1200 mg/nap, testsúly alapján adott) és interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) terápiában. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es,

illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplicor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknel, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

10. táblázat Tartós virológiai válasz ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelés után, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknel, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	Ribavirin (800 mg/nap) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/hét)	Ribavirin (800 mg/nap) + interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 MNE)	p érték ^a	Ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d + peginterferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét)	Ribavirin (800-1200 mg/nap) ^d + interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 MNE)	p érték ^b
Minden beteg	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MNE = millió nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét peginterferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét peginterferon alfa-2b-t kaptak.

d: a ribavirin adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknek 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknek 1200 mg volt.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2838-2848.

²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(15): F27-F36.

Szövevényi válasz

Az 1-es számú vizsgálatban a kezelés előtt és után májbiopsziát végeztek, és ez a 412 betegből 210-nél (51%) állt rendelkezésre. Mind a Metavir-pontszám, mind az Ishak-fokozat csökkent a ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesült betegeknel. Ez a csökkenés jelentős volt a választ mutatóknál (-0,3 a Metavir esetén és -1,2 az Ishak esetén), és változatlan volt a választ nem mutatóknál (-0,1 a Metavir esetén és -0,2 az Ishak esetén). Az aktivitás tekintetében a tartós választ mutatók egyharmadának jelentkező javulás, és senkinél sem romlott az állapot. A fibrózis tekintetében ebben a vizsgálatban nem volt javulás tapasztalható. A steatosis a HCV 3-as genotípusával fertőzött betegek esetében jelentősen javult.

Korábban már kezelt betegek

- A korábban peginterferon alfa-2b és ribavirin kombinációjával sikertelenül kezelt betegek (relapszusos és választ nem mutató betegek) újbóli kezelése:

Egy nem összehasonlító vizsgálatban 2293, korábban alfa interferon/ribavirin kombinációval sikertelenül kezelt, közepesen súlyos, illetve súlyos fibrózisban szenvedő beteg kapott ismételt kezelésként hetente egyszer 1,5 mikrogramm/ttkg dózisban peginterferon alfa-2b-t subcutan és ribavirin, testtömegnek megfelelően adagolva. A korábbi kezelés sikertelenségének definíciója a relapszus és a válasz elmaradása volt (HCV-RNS pozitivitás a legalább 12 hetes kezelés végén).

A kezelés 12. hetére HCV-RNS negatívvá vált betegek a terápiát 48 hétig folytatták, majd a kezelést követően 24 héten keresztül követték őket. A 12. héten mutatott válasz definíciója a következő volt: a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya 12 hét kezelés után. A tartós virológiai válasz definíciója a következő volt: a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya a kezelés befejezését követő 24. héten (11. táblázat).

11. táblázat Az újbóli kezelésre választ mutatók aránya korábban sikertelenül kezelt betegeknel					
	Betegek, akiknél a HCV-RNS nem mutatható ki a 12. héten és tartós virológiai választ mutattak az újbóli kezelés hatására				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Összesített populáció*
	Válasz 12. hét % (n/N)	Tartós virológiai válasz % (n/N) 99% CI	Válasz 12. hét % (n/N)	Tartós virológiai válasz % (n/N) 99% CI	Tartós virológiai válasz % (n/N) 99% CI
Összesített	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
Korábbi válasz					
Relapszus	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	31,7 (243/645) 32,8; 42,6
1-es és 4-es genotípus	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (72/122) 32,5; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
2-es és 3-as genotípus	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/478)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
1-es és 4-es genotípus	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
2-es és 3-as genotípus	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	33,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotípus					
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)	77,9 (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
METAVIR fibrózispontszám					
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
Kezelés előtti vírusterhelés					
Magas vírusterhelés (≥ 600 000 NE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
Alacsony vírusterhelés (< 600 000 NE/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: nem reagálók (választ nem mutatók) definíciója: a szérum/plazma HCV-RNS a legalább 12 hétig tartó kezelés végén pozitív. A plazma HCV-RNS mérése egy központi laboratóriumban, kutatáshoz használt kvantitatív polimeráz-láncreakcióval történik

*A bevételezés szerinti populációba 7 olyan beteg is beletartozik, akiknél a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya a terápiát megelőző legalább 12 hétben nem volt igazolható.

Össességében a betegek körülbelül 36% (821/2286) százalékánál a kezelés 12. hetében a plazma HCV-RNS-szint, egy, kutatáshoz használt vizsgálattal mérve, a kimutathatóság határa alatt volt (kimutathatóság határa 125 NE/ml). Ebben az alcsoportban a tartós virológiai válasz aránya 56% (463/823) volt. A 12. héten negatívnak bizonyult, korábban nem-pegilált interferonnal vagy pegilált interferonnal sikertelenül kezelt betegek tartós virológiai válasz aránya 59% és 50% volt, az adott sorrendben. A 12. héten 2 log-nál nagyobb vírusszintcsökkenést mutató 480 beteg közül összesen 188 folytatta a kezelést. Ezeknél a betegeknél a tartós virológiai válasz aránya 12% volt.

A korábbi pegilált alfa interferon/ribavirin-kezelésre választ nem mutató betegeknél az újbóli kezelésre való 12. heti válaszadás valószínűsége kisebb volt, mint a korábban nem-pegilált interferon/alfa/ribavirin-kezelésre választ nem mutató betegek esetében (12,4% a 28,6%-hoz képest). Ha azonban a 12. heti válaszadás megtörtént, akkor a korábbi kezeléstől, illetve korábbi választól függetlenül a tartós virológiai válaszban kicsi volt a különbség.

- Relapszusos betegek újbóli kezelése ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációjával
Két vizsgálatban értékelték a ribavirin + interferon alfa-2b kombináció alkalmazását visszaeső betegekben (C95-144 és I95-145); 345 krónikus hepatitisben szenvedő korábbi interferon-kezelést követően visszaeső beteget kezeltek hat hónapig, további hat hónapos követéssel. A ribavirin + interferon alfa-2b-vel végzett kombinációs kezelés tízszer akkora tartós virológiai választ eredményezett, mint az interferon alfa-2b monoterápia (49% vs. 5%, $p < 0,0001$). Ez az előny az interferon alfa-2b-re adott válasz standard prediktoraitól, azaz a vírusszinttől, HCV genotípustól és szövettani stádiumtól függetlenül megmaradt.

Hosszú távú hatásossági adatok - Felnőttek

Két, nagyszabású, hosszú távú követéses vizsgálatba 1071, illetve 567, olyan beteget vontak be akiket korábbi vizsgálatban nem pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy anélkül), illetve pegilált interferon alfa-2b-vel (ribavirinnel vagy anélkül) kezeltek. A vizsgálatok célja a tartós virológiai válasz időtartamának, valamint a folytonos vírusnegativitás klinikai kimenetelre gyakorolt hatásának felmérése volt. A kezelés utáni, hosszú távú legalább 5 éves követési időtartamot 462, illetve 327 beteg teljesítette. A 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül 12, illetve a 366, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 3 került relapsusba az egyes vizsgálatokban.

A folyamatos, tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése a nem pegilált interferon alfa-2b (ribavirinnel vagy anélkül) kezelésben részesülő betegekre vonatkoztatva 97% (95% CI: 95-99%), a pegilált interferon alfa-2b (ribavirinnel, vagy a nélkül) kezelésben részesülő betegekre vonatkoztatva pedig 99% (95% CI: 98-100%) volt.

A krónikus HCV interferon alfa-2b-vel (pegilált, ill. nem pegilált, ribavirinnel vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai 'gyógyulását' jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Gyermekek:

Ribavirin peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy multicentrikus vizsgálatba 3 és 17 év közötti, kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeket és serdülőt választottak be, akiknél kimutatható volt a HCV-RNS, és naponta 15 mg/ttkg ribavirinnel kezelték őket heti egyszeri 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pegilált interferon alfa-2b-vel kombinálva, a HCV genotípusától és a vírusterheléstől függően 24 vagy 48 héten keresztül. A kezelés befejezése után minden beteget 24 hétig követtek. Az összesen 107, kezelésben részesült beteg 52%-a lány, 89%-a fehérbőrű, 67%-a 1-es HCV genotípusú és 63%-a 12 évesnél fiatalabb volt. A bevont betegpopuláció főleg enyhe, közepesen súlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A nemkívánatos mellékhatások lehetősége miatt, valamint mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében,

akiknél a betegség progressziója súlyos, a ribavirin és peginterferon alfa-2b kombináció előny/kockázat arányát ebben a populációban gondosan mérlegelni kell (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pont).
A vizsgálati eredményeket a **12. táblázat** foglalja össze.

12. táblázat Tartós virológiai válaszarány [n^{ab} (%)] a korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél genotípusonként és a kezelés időtartama szerint – Minden beteg n = 107		
	24 hét	48 hét
Minden genotípus	26/27 (96%)	44/80 (55%)
1-es genotípus	-	38/72 (53%)
2-es genotípus	14/15 (93%)	-
3-as genotípus ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
4-es genotípus	-	4/5 (80%)

a: A kezelésre adott válasz definíciója a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya volt a kezelés befejezését követő 24. héten, a kimutathatóság alsó határa = 125 NE/ml.

b: n = a kezelésre reagálók száma/az adott genotípussal rendelkező betegek száma, és a hozzátartozó kezelési időtartam.

c: Az alacsony vírusterheltséggel bíró (< 600 000 NE/ml), 3-as genotípusú betegeket 24 hétig kezelték, a magas vírusterheltséggel bírókat ($\geq$ 600 000 NE/ml) pedig 48 hétig.

Ribavirin interferon alfa-2b-vel kombinációban

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által). A betegek naponta 15 mg/ttkg ribavirint és hetente három alkalommal 3 millió NE/m² interferon alfa-2b-t kaptak egy éven át, majd a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% $\leq$ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe, közepesen súlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A két multicentrikus vizsgálatban a tartós virológiai válasz aránya gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt, mint a felnőtteknél. A nemkívánatos mellékhatások lehetősége miatt, valamint mivel ebben a két multicentrikus vizsgálatban nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció előny/kockázat arányát ebben a populációban gondosan mérlegelni kell (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pont).

A vizsgálati eredményeket a **13. táblázat** foglalja össze.

13. táblázat Tartós virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél	
	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap + interferon alfa-2b 3 millió NE/m² hetente 3-szor
Összevont válaszarány ^a (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2-es, 3-as, 4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

a. Meghatározása: a HCV RNS kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kimutathatósági szint alatt van a kezelés végén és az követési periódus során

Hosszú távú hatásossági adatok- Gyermekek

Ribavirin peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy 5 évig tartó, hosszú távú, megfigyelésen alapuló, követéses klinikai vizsgálatba 94, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekkorú beteget vontak be egy multicentrikus vizsgálatban végzett kezelés után. Közülük 63 mutatott tartós virológiai választ. A vizsgálat célja az volt, hogy évenként felmérjék a tartós virológiai válasz („sustained virologic response” SVR) időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását azoknál a betegeknél, akik a 24 hétig tartó, illetve a 48 hétig tartó interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés befejezése után 24 héttel tartós virológiai válaszdónak bizonyultak. Az 5. év végére az összes beválasztott beteg 85%-a (80/94), illetve a tartós virológiai választ mutatók 86%-a (54/63) fejezte be a vizsgálatot. A tartós virológiai választ mutató gyermekkorú betegek közül egyiknél sem jelentkezett relapsus az 5 évig tartó követés ideje alatt.

Ribavirin interferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy 5 évig tartó hosszú távú, megfigyelésen alapuló, követéses klinikai vizsgálatban 27 krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekgyógyászati beteget vontak be azt követően, hogy részt vettek a korábban említett két multicentrikus klinikai vizsgálatban. A bevont betegek 70%-a (68/97) fejezte be a vizsgálatot, akik közül 75% (42/56) tartós választ mutatónak bizonyult. A vizsgálat célja az volt, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását azoknál a betegeknél, akik a 48 hetes interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés 24. hete után tartós virológiai válaszdónak bizonyultak. Az interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés befejezése utáni hosszú távú követés során egy kivételével minden gyermekgyógyászati beteg tartós virológiai választ mutató maradt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az interferon alfa-2b és ribavirin-kezelésben részesült gyermekgyógyászati betegekre vonatkoztatva 98% [95% CI: 95%, 100%]. Ezen felül az követés 24. hetében normális ALT-szinttel rendelkezők 98%-ánál (51/52) fennmaradt a normális ALT-szint az utolsó vizitkor is.

A krónikus HCV nem pegilált interferon alfa-2b-vel és ribavirin történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai „gyógyulását” jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinomát).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ribavirin egyetlen adag utáni adását követően gyorsan felszívódik (átlagos T_{max} = 1,5 óra), amit gyors megoszlás és elnyújtott eliminációs fázis követ (egyetlen adag abszorpció, megoszlási és eliminációs felezési ideje rendre 0,05, 3,2, illetve 79 óra). Az abszorpció kiterjedt, a radioizotóppal jelölt adag körülbelül 10%-a választódik ki a széklettel. Az abszolút biohasznosulás azonban körülbelül 45%-65%, ami valószínűleg a first pass metabolizmus következménye. Lineáris kapcsolat van az adag és az $AUC_{0-\infty}$ között egyszeri 200-1200 mg közötti ribavirin-adagot adva. A megoszlási térfogat körülbelül 5000 l. A ribavirin nem kötődik plazmaproteinekhez.

Elmoszlás

A ribavirin nem plazma kompartmentekbe történő transzportját a legkiterjedtebben vörösvértestekben vizsgálták, és kimutatták, hogy elsődlegesen egy e_s -típusú ekvilibratív nukleozid-transzporternek köszönhető. Ez a típusú transzporter gyakorlatilag minden sejttípuson jelen van, és ez lehet felelős a ribavirin nagy megoszlási térfogatáért. A teljes vér: plazma ribavirin-koncentráció aránya körülbelül 60:1; a ribavirin nagy része a teljes vérben erythrocytáknak szekvesztrálódott ribavirin-nukleotidok formájában van jelen.

Biotranszformáció

A ribavirinnek két fő anyagszereűtja van: 1) egy reverzibilis foszforilációs út; 2) egy lebomlási út, amihez hozzátartozik a deriboziláció és az amidhidrolízis, amelynek eredménye egy triazol karboxisav metabolit.

Mind a ribavirin és triazol karboxamidja, mind a triazol karboxilsav metabolitok a vesén keresztül választódnak ki.

Kimutatták, hogy a ribavirin farmakokinetikája jelentős egyének közötti és egyénen belüli variabilitást mutat egyetlen orális adag adását követően (az egyénen belüli variabilitás körülbelül 30% az AUC és a C_{max} esetében is), ami valószínűleg a jelentős first pass metabolizmus és a vérkompartmentek közötti és azokból kifelé irányuló transzfer következménye.

Elimináció

Több adag alkalmazását követően a ribavirin jelentős mértékben kumulálódik a plazmában, a több adaghoz tartozó $AUC_{12óra}$ hatszorosa az egy adaghoz tartozónak. Napi kétszeri 600 mg-os orális adagolást követően az egyensúlyi állapot körülbelül négy hét múlva alakul ki, az átlagos egyensúlyi plazmakoncentráció pedig körülbelül 2200 ng/ml. Az adagolás leállítását követő felezési idő körülbelül 298 óra volt, ami feltehetően nem plazma kompartmentekből származó lassú eliminációra utal.

Bejutása az ondófolyadékba: Vizsgálták a ribavirin ondófolyadék útján történő átadását. A ribavirin koncentrációja az ondófolyadékban körülbelül 2-szer magasabb, mint a szérumban. Mindazonáltal, felbecsülve a ribavirin nemi érintkezést követő szisztémás expozícióját kezelt betegek partnereiben, azt találták, hogy annak szintje messze elmaradt a ribavirin terápiás plazmakoncentrációjától.

Az étkezés hatása: A ribavirin egyetlen orális adagjának biohasznosulása 60%, ha nagy zsírtartalmú élelmiszerrel alkalmazták (az AUC_{0-12} és a C_{max} is 70%-kal nőtt). Lehetséges, hogy a biohasznosulás növekedése ebben a vizsgálatban a ribavirin passzázsának a csökkenése vagy a megváltozott pH miatt következett be. Az egyszeri adagokkal végzett vizsgálatok eredményeinek a klinikai jelentősége nem ismert. A kulcsfontosságú klinikai hatásossági vizsgálatban a betegeket utasították, hogy a ribavirint étkezés közben vegyék be, hogy maximális ribavirin-koncentrációt érjenek el.

Veseműködés: A ribavirin egyadagos farmakokinetikája megváltozott (az AUC_{0-12} és C_{max} is nőtt) károsodott veseműködésű betegeknél kontroll vizsgálati személyekkel összehasonlítva (kreatinin-clearance > 90 ml/perc). Ez valószínűleg a clearance csökkenésének következménye ezeknél a betegeknél. A ribavirin-koncentrációt a hemodialízis nem változtatja meg alapvetően.

Májműködés: A ribavirin egyadagos farmakokinetikája enyhe, mérsékelt vagy súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknél (Child-Pugh klasszifikáció A, B vagy C) a normál kontrolloknál észleltekhöz hasonló.

Idős betegek (≥ 65 év felett): Speciális, idősekre vonatkozó farmakokinetikai értékelést nem végeztek. Azonban, egy populációs farmakokinetikai vizsgálatban az életkor nem volt kulcstényező a ribavirin kinetikája szempontjából, a meghatározó a vesefunkció volt.

A populációs farmakokinetikai analízist négy kontrollált klinikai vizsgálatból származó ritkán vett szérumkoncentrációs értékekkel végeztek. A kialakított clearance modell azt mutatta, hogy a testsúly, a nem, az életkor és a szérumkreatinin-értékek a legfontosabb ko-variánsok. A férfiaknál a clearance körülbelül 20%-kal magasabb volt, mint nőknél. A clearance a testsúllyal arányosan nőtt, és 40 éves életkor felett csökkent. Ezeknek a ko-variánsoknak a ribavirin clearance-ére kifejtett hatásainak valószínűleg korlátozott klinikai jelentősége van, mivel a modellben a jelentős reziduális variabilitást nem vették figyelembe.

Gyermekek:

Ribavirin peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

A ribavirin és a peginterferon alfa-2b ismételt dózisának farmakokinetikai tulajdonságait krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél egy klinikai vizsgálat során értékelték. A testfelületre számított, $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hét}$ mennyiségű peginterferon-alfa-2b dózist kapó gyermekeknél és serdülőknél az expozíció log-transzformált becslült aránya az adagolás ideje alatt várhatóan 58% (90% CI: 141-177%), magasabb, mint ami az $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hét}$ adagban részesülő felnőttek esetében volt megfigyelhető. A ribavirin farmakokinetikája (normalizált dózis mellett) ebben a vizsgálatban hasonló

volt a korábbi, ribavirin és interferon alfa-2b kombinációval, gyermekek és serdülőknél végzett vizsgálatok esetén jelentettekhez.

Ribavirin interferon alfa-2b-vel kombinációban

A ribavirin kapszula és interferon alfa-2b ismételt dózisának farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél, a **14. táblázat** foglalja össze. A ribavirin és interferon alfa-2b (normalizált dózis mellett) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

14. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél adott ribavirin kapszula és interferon alfa-2b ismételt dózisának átlagos (% CV) farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 millió NE/m ² herékre háromszor (n = 5)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/ttkg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng óra/ml) a ribavirin esetében; AUC₀₋₂₄ (NE óra/ml) az interferon alfa-2b esetében

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ribavirin: A ribavirin embriotoxikus vagy teratogén vagy mindkettő, jóval a javasolt humán adagok alatti adagokban minden vizsgált állatfajban. A koponya, a szájpártya, a szem, az állcsont, a végtagok, a csontváz és az emésztőrendszer fejlődési rendellenességeit észlelték. A teratogén hatások incidenciája és súlyossága a ribavirin adagjának emelésével nőtt. A magzatok és a születések túlélése csökkent.

Egy juvenilis patkányokon végzett toxicitási vizsgálat során 7 napostól 63 napos korig 10, 25 és 50 mg/kg ribavirinnel kezelt patkányoknál növekedés-lassulást figyeltek meg, mely kis mértékű testsúly-, koponya-far távolság- és csont hosszúság-csökkenésben nyilvánult meg. A felépülési periódus végén a kontrollcsoporthoz viszonyítva, a hímeknél minden dózis esetén, a nőstényeknél pedig a két legmagasabb dózisonál a testtömeg- és a femurméret-különbségek minimálisak, de statisztikailag szignifikánsak voltak. Hisztológiai csonteltéréseket nem figyeltek meg. Az idegrendszer- és a viselkedés, illetve a reprodukciós rendszer fejlődésére gyakorolt, ribavirin okozta hatásokat nem észlelték. A patkányoknál elért plazmakoncentrációk a humán terápiás adaggal elért plazmakoncentrációk alatt voltak.

A vörösvértestek a ribavirin toxicitásának elsődleges célpontjai állatkísérletekben. Az anémia röviddel az adagolás elkezdése után kialakul, de a kezelés leállítását követően gyorsan megszűnik.

Három és 6 hónapos, egereken végzett vizsgálatokban, amelyekben a herére és spermiumokra kifejtett hatásokat vizsgálták, a spermiumokban 15 mg/ttkg-os és e fölötti adagokban jelentkeztek rendellenességek. Ezek az adagok az állatoknál olyan szisztémás expozíciót okoznak, ami jóval az emberben kialakult alatt van terápiás adagok alkalmazása esetén. A kezelés leállítását követően, a ribavirin által kiváltott testicularis toxicitás egy vagy két spermatogén ciklus után szűnt meg (lásd 4.6 pont).

A genotoxicitási vizsgálatok kimutatták, hogy a ribavirinnek van genotoxikus aktivitása. A ribavirin aktív volt a Balb/3T3 *in vitro* Transzformációs Assay-ben. A genotoxikus aktivitást megfigyelték egérlimfoma-assay-ben, és 20-200 mg/kg közötti adagokban egy egérmicronucleus-assay-ben is. Egy domináns letális assay patkányokban negatív volt, ami azt mutatja, hogy ha kialakult is mutáció patkányokban, azokat a hím gaméták nem vitték át.

A hagyományos karcinogenitási vizsgálatok rágsálókban, amelyekben alacsony expozíciót hasonlítottak össze terápiás körülmények között kialakuló humán expozícióval (0,1-es faktor patkányoknál és 1-es egereknél), a ribavirin tumorképző hatását nem igazolták. Ezenkívül, egy 26 hetes karcinogenitási vizsgálatban, amelyben heterozigóta p53(+/-) egérmodellt használtak, a ribavirin nem okozott daganatokat a maximálisan tolerált 300 mg/ttkg-os adagban (a plazmaexpozíciós faktor körülbelül 2,5-szerese a humán expozíciónak). Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a ribavirinnek emberben valószínűleg nincs karcinogén potenciálja.

Ribavirin plusz interferon: Ha a ribavirint peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban alkalmazták, nem észleltek olyan hatást, amelyet korábban valamelyik hatóanyaggal kapcsolatban ne észleltek volna. A kezeléssel összefüggő legjelentősebb változás a reverzibilis, enyhe vagy mérsékelt anémia volt, amely súlyosabb volt, mint amit a hatóanyagok önmagukban okoztak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma:

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz -monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Povidon

A kapszulahéj:

Zselatin
Titán-dioxid

A kapszula jelölése:

Sellak
Propilélglikol
Tömény ammóniaoldat
Sárga vas-oxid (E172)
Indigotin (E132)
Titán-dioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Tartályban 36 hónap
Buborékcsomagolásban 36 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Tartályban: Legfeljebb 30 °C -on tárolandó.
Buborékcsomagolásban: Különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Ribavirin Mylan kapszula gyermekbiztonsági-záras polipropilén (PP) csavaros kupakkal lezárt, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályba van csomagolva.

Kiszerelés: 84, 112, 140 és 168 kapszula.

Buboréksomagolás:

56 vagy 168 kemény kapszulát PVC/Aclar – Alumínium fólia buboréksomagolásban tartalmazó doboz

Adagonként perforált buboréksomagolás:

56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 kemény kapszulát PVC/Aclar – Alumínium fólia adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó doboz

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I))

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának: 10 Június 2010

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYESEN YÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve

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

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

- A forgalombahozatali engedély jogosultjára nézve kötelező forgalmazási és rendelhetőségi feltételek illetve korlátozások

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a Forgalomba Hozatali Engedély Modul 1.8.1. leírásban foglaltaknak, hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

Időszakos Biztonságossági Adatfrissítő-jelentések (PSUR-ok)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

Nem értelmezhető

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ribavirin Mylan 200 mg kemény kapszula
Ribavirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg ribavirin kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz
További információért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56x1 kemény kapszula
84x1 kemény kapszula
112x1 kemény kapszula
140x1 kemény kapszula
168x1 kemény kapszula
56 kemény kapszula
84 kemény kapszula
112 kemény kapszula
140 kemény kapszula
168 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Tartályban – Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Buborékcsomagolásban – Különleges tárolást nem igényel

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ribavirin Mylan kemény kapszula

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ribavirin Mylan 200 mg kemény kapszula
Ribavirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg ribavirin kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

84 kemény kapszula
112 kemény kapszula
140 kemény kapszula
168 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL ELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

**AZ ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

PVC/Aclar- Alumínium

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ribavirin Mylan 200 mg kemény kapszula
Ribavirin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Generics [UK] Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. EGYÉB

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ribavirin Mylan 200 mg kemény kapszula

ribavirin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Ribavirin Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ribavirin Mylan alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni a Ribavirin Mylant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ribavirin Mylant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ribavirin Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Ribavirin Mylan hatóanyaga a ribavirin. A Ribavirin Mylan a vírusok több típusának szaporodását gátolja, köztük a hepatitis C vírusét is. A Ribavirin Mylan interferon alfa-2b nélkül, tehát önmagában nem alkalmazható.

Korábban nem kezelt betegek:

A Ribavirin Mylan interferon alfa-2b-vel kombinációban 3 éves és ennél idősebb, krónikus hepatitisz C-ben (hepatitisz C vírus (HCV) okozta idült májgyulladásban) szenvedő betegek kezelésére szolgál. A 47 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek és serdülők számára az oldatos gyógyszerforma áll rendelkezésre.

Korábban kezelt felnőtt betegek:

A Ribavirin Mylan és interferon alfa-2 kombináció olyan krónikus hepatitisz C-ben szenvedő felnőtt betegek esetében alkalmazható akik korábban reagáltak az önmagában adott alfa interferon kezelésre, de betegségük kiújult.

A Ribavirin Mylan és pegilált vagy más formájú interferonok (azaz nem alfa -2b) együttes alkalmazásának biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó információ nem áll rendelkezésre.

2. Tudnivalók a RIBAVIRIN MYLAN szedése előtt

Ne szedje a Ribavirin Mylant

Amennyiben az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre, vagy az Ön által gondozott gyermekekre, **ne alkalmazza** a Ribavirin Mylant és **közölje orvosával**, ha:

- **allergiás** a ribavirinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **terhes, vagy terhességet tervez** (lásd "Terhesség, szoptatás és termékenység" fejezetet).

- **szoptat.**
- **szív**problémája volt az elmúlt hat hónapban.
- olyan súlyos betegségben szenved, mely miatt nagyon legyengült.
- súlyos **vese**betegségben szenved és/vagy művesekezelésben részesül.
- súlyos, a krónikus hepatitisz C-n kívüli **máj**problémája van.
- **vérével problémák** vannak, mint például anémia (alacsony vörösvértestszám), talasszémia és sarlósejtes anémia.
- autoimmun eredetű májgyulladás vagy az **immunrendszer**t érintő egyéb problémája van.
- olyan gyógyszert szed, mely immunrendszerének (ez védi meg Önt a fertőzésekkel és néhány egyéb betegséggel szemben) működését elnyomja.

Gyermekeknek és serdülőknek tilos a Ribavirin Mylan és alfa interferon kombináció alkalmazása, amennyiben súlyos idegrendszeri vagy elmebetegségben szenvednek vagy kórtörténetükben bármelyik is szerepel, mint például súlyos depresszió, öngyilkossági gondolatok, vagy öngyilkossági kísérlet.

Emlékeztető: Kérjük, olvassa el a „Ne szedje a ...” című fejezetet az interferon alfa-2b Betegtájékoztatójában is, mielőtt elkezdi a kombinációs kezelést ezzel a gyógyszerrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Ribavirin Mylan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha súlyos allergiás reakció tünetei jelentkeznek Önnél (ilyenek a nehézlégzés, sípoló légzés vagy csalánkiütés) a gyógyszer szedése alatt.

47 kilogrammnál alacsonyabb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Ribavirin Mylan kapszula alkalmazása nem ajánlott 47 kg--nál alacsonyabb testtömegű serdülők és a 3 éves vagy annál idősebb gyermekek számára az oldatos gyógyszerforma áll rendelkezésre.

Közlje orvosával, ha Ön vagy az Ön által gondozott gyermek:

- olyan felnőtt, aki valaha **súlyos idegrendszeri vagy elmebetegségben** szenvedett, zavart vagy eszméletlen volt, illetve valaha **öngyilkossági gondolatai**, vagy **megkísérelt öngyilkosságot**, vagy a kórtörténetében **szerfüggőség** (pl. alkohol vagy kábítószer) szerepel.
- ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt volt már **depressziós**, vagy depresszióval összefüggő tünetei (pl. szomorúságérzés, búskomorság stb.) alakultak ki (lásd 4. pont: „Lehetséges mellékhatások”).
- fogamzóképes korú **nő** (lásd “Terhesség, szoptatás és termékenység” fejezet).
- **férfi**, akinek partnere fogamzóképes korú nő (lásd “Terhesség, szoptatás és termékenység” fejezet).
- Szíveve korábban már súlyos problémák voltak vagy szívbetegségben szenved.
- 65 évesnél idősebb, vagy ha **vese**problémája van.
- bármilyen **súlyos betegségben** szenvedett, vagy szenved.
- problémái vannak a **pajzsmirigyével**.

Az alfa-interferon és Ribavirin Mylan kombinációs kezelés során akár a fog elvesztésével is járó **fog- és fogínybetegségeket** észleltek. A Ribavirin Mylan és alfa-interferon kombinációval történő tartós kezelés során emellett **szájszárazságot** is jelentettek, mely károsító hatást gyakorolhat a fogakra és a szájnyalkahártyára. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél **hányás** jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.

Az alfa-interferon és Ribavirin Mylan kombinációs kezelés során a betegeknél jelentkezhetnek **szem problémák**, vagy ritkán látásvesztés. Ha Ön ribavirint kap alfa-interferonnal kombinációban, Önnél szemészeti vizsgálatot kell végezni a kezelés kezdete előtt. Azoknál a betegeknél, akik látáscsökkenésről

vagy látásvesztésről panaszkodnak, azonnal teljes körű szemészeti vizsgálatot kell végezni. Azoknál a betegeknél, akiknek már a kezelés előtt is volt szembetegségük (pl. diabéteszes vagy hipertenzív retinopátiájuk), a ribavirinnel és alfa-interferonnal történő kombinációs kezelés ideje alatt rendszeres időközönként szemészeti ellenőrzést kell végezni. Az alfa-interferonnal és ribavirinnel végzett kombinációs kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél új keletű vagy súlyosbodó szembetegség jelentkezik.

Gyermekek és serdülők

Negyvenhét kilogrammnál alacsonyabb testtömegű gyermekek és serdülők:

A Ribavirin Mylan kemény kapszula alkalmazása nem ajánlott. A 47 kg-nál alacsonyabb testtömegű serdülők és a 3 éves vagy annál idősebb gyermekek számára az oldatos gyógyszerforma áll rendelkezésre.

Emlékeztető: Kérjük, a kombinációs kezelés megkezdése előtt olvassa el a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” fejezetet az interferon alfa-2b Betegtájékoztatójában is.

Egyéb gyógyszerek és a Ribavirin Mylan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét amennyiben Ön vagy a gyermek, a gyermek által gondozott gyermek jelenleg szed vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervez egyéb gyógyszereket:

- azatioprinnel kombinációban kapja a ribavirin- és pegilált alfa interferon-kezelést, és emiatt nagyobb lehet a kockázata a súlyos vérképtelések kialakulásának.
- egyidejűleg **humán immundeficiencia vírus** fertőzésben is szenved (HIV-pozitív) és **hepatitisz C vírus** (HCV) fertőzésben is, és HIV-ellenes gyógyszerekkel is [nukleozid reverz transzkriptáz gátló („nucleoside reverse transcriptase inhibitor” - **NRTI**), és/vagy magas aktivitású antiretrovirális kezelést kap („highly active anti-retroviral therapy” - **HAART**)]:
 - Az alfa interferon és Ribavirin Mylan kezelése a HIV-ellenes gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazva fokozhatja a tejsavas acidózis, a májelégtelenség és a vérképtelések kialakulásának kockázatát (az oxigén szállító vörösvértestek, a fehérvérsejtek bizonyos típusainak, melyek a fertőzéseket küzdik le és a véralvadásért felelős sejtjes elemek, a vérlemezkék számának csökkenése).
 - A **zidovudinnal** vagy **sztavudinnal** történő kezelés esetében nem biztos, hogy a Ribavirin Mylan megváltoztatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Ezért a vérért rendszeresen ellenőrizni fogják, hogy megbizonyosodjanak róla, HIV fertőzése nem rosszabbodott. Ha rosszabbodás jelentkezik, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Ribavirin-kezelést meg kell-e változtatni vagy sem. Ezenfelül, a **zidovudinnal** és **alfa-interferonokkal** kombinált **ribavirinnel** kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvértestszám) kialakulásának a kockázata. Ezért a zidovudin és az alfa-interferonokkal kombinált ribavirin együttdadása nem javasolt.
 - A tejsavas acidózis (tejsav felszaporodása a szervezetben) és hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának a kockázata miatt a **ribavirin és a didanozin** együttdadása nem javasolt a **ribavirin és a sztavudin** együttdadása pedig kerülendő.
- Az előrehaladott májbetegségben szenvedő, HIV-vel társfertőzött, HAART-kezelésben részesülő betegeknél fokozott lehet a májfunkció rosszabbodásának veszélye. A kezelést alfa-interferonnal önmagában alkalmazva vagy ribavirinnel kiegészítve, a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Emlékeztető: Kérjük, a Ribavirin Mylan kombinációs kezelés megkezdése előtt olvassa el a „Egyéb gyógyszerek és a Ribavirin Mylan” fejezetet az interferon alfa-2b Betegtájékoztatójában is.

A Ribavirin Mylan egyidejű bevétele étellel és itallal

A Ribavirin Mylant étkezés közben kell bevenni. Lásd 3. pont.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Amennyiben Ön **terhes**, tilos Ribavirin Mylant szednie! A Ribavirin Mylan nagyon káros lehet a még meg nem született magzatra (embrióra).

A nőbetegeknek és a férfi betegeknek egyaránt **fokozott elővigyázatossággal** kell eljárniuk szexuális kapcsolatuk során, ha a legkisebb lehetősége is fennáll a terhesség kialakulásának:

- Fogamzóképes **nő**:
A kezelés előtt, a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követően 4 hónapig a havonta elvégzett terhességi tesztjének negatívnak kell lennie. Ezt kezelőorvosával beszélheti meg.
- **Férfi**:
Terhes nővel csak **óvszer használatával** közöskölhet. Ez csökkenti annak a lehetőségét, hogy a ribavirin a nő szervezetében maradjon.
Ha az Ön nőpartnere nem terhes, de fogamzóképes, terhességi tesztet kell végeznie a kezelés alatt és a kezelés leállítását követő 7 hónapig, havonta.
Önnek vagy partnere számára hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a ribavirin szedése alatt és az azt követő 7 hónapban. Ezt kezelőorvosával beszélheti meg (lásd "Ne szedje a Ribavirin Mylan" fejezetet).

Szoptatás

Ha Ön **szoptat**, tilos Ribavirin Mylant szednie! A szoptatást abba kell hagyni a Ribavirin Mylan szedésének elkezdése előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ribavirin Mylan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban az interferon alfa-2b befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket, ha a kezeléstől fáradt, álmos, vagy zavart lesz.

A Ribavirin Mylan laktózt tartalmaz

Minden Ribavirin Mylan kapszula tartalmaz kis mennyiségben **tejcukrot**.

Ha orvosa említette Önnek, hogy **bizonyos cukrokat nem fogyaszthat**, tájékoztassa orvosát, mielőtt ezt a gyógyszert elkezdene szedni.

3. Hogyan kell szedni a Ribavirin Mylant?

Általános információ a Ribavirin Mylan szedésével kapcsolatban:

Amennyiben az Ön által gondozott gyermek **3 évesnél fiatalabb**, ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje.

Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Ne vegyen be az előírtól több gyógyszert, és szedje a gyógyszert az előírt ideig.

Kezelőorvosa határozza meg az Ön, illetve az Ön által gondozott gyermek testsúlya alapján a Ribavirin Mylan szükséges adagját.

Szokásos vérvizsgálatokat fognak végezni, hogy ellenőrizzék a vérét, vese és májfunkcióját.

- A vérvizsgálatokat rendszeresen fogják elvégezni, hogy kezelőorvosa megtudja, a kezelés hat-e.
- Ezeknek a vizsgálatoknak az eredménye alapján kezelőorvosa megváltoztathatja/módosíthatja az Ön, illetve az Ön által gondozott gyermek által szedett kemény kapszulák számát, a Ribavirin Mylant másik kiszárlásban írhatja fel Önnek, és/vagy módosíthatja a kezelés időtartamát.
- Ha Önnek súlyos vese- vagy májbetegsége van, vagy időközben alakul ki, a kezelést leállítják.

Az ajánlott adag, a beteg testsúlya alapján az alábbi táblázatban látható:

1. Keresse meg azt a sort amelyben a felnőtt vagy gyermek/serdülő súlya szerepel.
Emlékeztető: Amennyiben a gyermek 3 évesnél fiatalabb, ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
2. Ugyanebben a sorban olvassa el, hány darab kemény kapszulát vegyen be.
Emlékeztető: Amennyiben az orvosa utasítása eltér a táblázatban foglalt mennyiségektől, orvosa utasítását kövesse.
3. Amennyiben az adaggal kapcsolatosan kérdései merülnének fel, kérdezze meg orvosát.

Ribavirin Mylan kemény kapszula szájon át történő alkalmazásra – testsúly alapján meghatározott adag		
Ha a felnőtt testsúlya (kg)	Szokásos napi Ribavirin Mylan adag	A 200 mg-os kapszulák száma
< 65	800 mg	2 kapszula reggel és 2 kapszula este
65 – 80	1000 mg	2 kapszula reggel és 3 kapszula este
81 - 105	1200 mg	3 kapszula reggel és 3 kapszula este
> 105	1400 mg	3 kapszula reggel és 4 kapszula este
Ha a gyermek/serdülő testsúlya	Szokásos napi Ribavirin Mylan adag	A 200 mg-os kapszulák száma
47 – 49	600 mg	1 kapszula reggel és 2 kapszula este
50 – 65	800 mg	2 kapszula reggel és 2 kapszula este
> 65	lásd a felnőtt adagot és az annak megfelelő kemény kapszulák számát	

Az előírt adagot szájon át, vízzel, étkezés közben vegye be. Ne rágja szét a kemény kapszulákat. Azoknak a gyermekeknek és serdülőknek, akik nem tudják lenyelni a kemény kapszulát, a ribavirin belsőleges oldat áll rendelkezésre.

Emlékeztető: A Ribavirin Mylant kizárólag interferon alfa-2b-vel kombinációban alkalmazható. A teljes információért feltétlenül olvassa el a „Hogyan kell szedni” fejezetet az interferon alfa-2b Betegtájékoztatójában.

Az interferon tartalmú gyógyszer, melyet a Ribavirin Mylan-szel kombinációban alkalmaznak, szokatlan fáradtságot okozhat, ha saját magának vagy egy gyermeknek adja be a gyógyszert, azt lefekvéskor tegye.

Ha az előírtnál több Ribavirin Mylant vett be

Értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amilyen hamar csak lehet.

Ha elfelejtette bevenni a Ribavirin Mylant

Ha saját magának adja be az injekciót, vagy ha Ön egy, a Ribavirin Mylan interferon alfa-2b-vel kombinációban szedő gyermek gondozója, az elfelejtett adagot, amilyen hamar csak lehet, még ugyanazon a napon vegye, illetve adja be. Ha már az egész nap eltelt, értesítse kezelőorvosát. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Kérjük, olvassa el a „Lehetséges mellékhatások” fejezetet az interferon alfa-2b Betegtájékoztatójában is.

Mint minden gyógyszer, így az interferon alfa készítménnyel kombinációban alkalmazva ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Bár nem mindegyik felsorolt mellékhatás jelentkezik, előfordulásuk esetén orvosi kezelést igényelhetnek.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Pszichiátriai és központi idegrendszeri hatások:

Egyesek depressziósak lesznek, amikor ribavirin szednek interferonnal kombinálva, és előfordult néhány esetben, hogy az illetőnek mások életét fenyegető gondolatai vagy öngyilkossági gondolatai támadtak, vagy viselkedése agresszívvá vált (ami olykor mások ellen irányult). Néhány beteg valóban öngyilkos lett. Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat.

A gyermekek és a serdülők különösen hajlamosak depresszióra a ribavirin és interferon alfa-kezelés alatt. Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi sürgősségi osztályt, ha gyermekénél szokatlan viselkedést tapasztal, úgy érzi, hogy depressziós, vagy veszélyt jelent önmagára vagy másokra.

A növekedés és fejlődés (gyermekek és serdülők):

Az egyéves ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelés alatt sok gyermek és serdülő nem az elvártan megfelelő mértékben nőtt vagy gyarapodott. Néhány gyermek a kezelés befejezését követő 1-12 évben nem érte el a várt testmagasságot.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik alfa-interferon készítménnyel kombinációban alkalmazott ribavirin-kezelés esetén:

- mellkasi fájdalom vagy tartós köhögés; változások a szívritmusban, ájulás
- zavartság, depressziós érzés; öngyilkossági gondolatok vagy agresszív viselkedés, öngyilkossági kísérlet, mások életét fenyegető gondolatok
- tompa vagy bizsergő érzés,
- alvászavar, gondolkodási vagy koncentrációs zavarok,
- súlyos gyomorfájdalom, fekete vagy szurokszerű széklet, vér a székletben vagy vizeletben, derék-, vagy oldalfájdalom,
- fájdalmas vagy nehéz vizelet,
- súlyos orrvérzés,
- láz vagy hidegrázás, ami néhány nappal a kezelés kezdete után jelentkezik,
- látás- vagy hallászavar,
- súlyos bőrkiütés vagy bőrvörösség.

A következő mellékhatásokat jelentették a Ribavirin Mylan kemény kapszula és interferon alfa készítmény kombinációjának esetén **felnőtteknél**:

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint egy beteget érinthet

- a vörösvértestek számának csökkenése (mely kimerültséget, légszomjat és szédülést okozhat), a neutrofil fehérvérsejtek számának csökkenése (mely fogékonyabbá teszi fertőzések iránt),
- koncentrációs nehézség, szorongás vagy idegesség, hangulatváltozás, depressziós érzés vagy ingerlékenység, fáradtságérzés, probléma az elalvással vagy az éjszaka átválasztásával, köhögés, szájszárazság, torokgyulladás, hasmenés, szédülés, láz, influenzaszerű tünetek, fejfájás, hányinger, hidegrázás, vírusfertőzés, hányás, gyengeség,
- étvágytalanság, fogyás, hasi fájdalom,
- bőrszárazság, irritáció vagy pirosság az injekció beadása helyén, hajhullás, viszketés, izomfájdalom, izomsajgás, ízületi- és izomfájdalom, bőrkiütés.

Gyakori : 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- a véralvadásért felelős sejtek számának csökkenése, mely véraláfutást és spontán vérzést okozhat, a fehérvérsejtek azon típusának csökkenése, mely a fertőzéseket küzdő le, a pajzsmirigy csökkent működése (ami miatt fáradtnak, depressziósnak érezheti magát,

- érzékenyebbé válhat a hidegre, vagy egyéb tünetek jelentkezhetnek), túl sok cukor, illetve húgysav a vérben (mint köszvénynél), a vér alacsony kalciumtartalma, súlyos vérszegénység,
- gomba- vagy baktériumfertőzés, sírás, nyugtalanság, emlékezetkiesés, memóriazavar, idegesség, viselkedészavar, agresszív viselkedés, düh, zavartságérzés, közönyösség, pszichés zavar, hangulatváltozások, szokatlan álmok, önveszélyesség, álmoságérzés, alvászavar, a szexuális érdeklődés elvesztése vagy közösülési képtelenség, szédülés (forgó jellegű érzés),
 - homályos látás vagy látászavar, szemirritáció vagy -fájdalom vagy szemfertőzés, szemszárazság vagy könnyezés, hallásváltozás vagy hangváltozás, fülszűrés, fülgugolya, fül-fájdalom, ajakherpesz, ízérzésváltozás, ízérzés elvesztése, fogínyvérzés vagy sebek a szájban, égő érzés a nyelven, kisebesedett nyelv, ínygyulladás, fogbetegség, migrén, légúti fertőzés, melléküreggyulladás, orrvérzés, száraz köhögés, szapora vagy neheztett légzés, orrdugulás vagy orrfolyás, szomjúság, fogrendellenesség,
 - szívzöreje (rendellenes szívhangok), mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés, ájulásérzés, rossz közérzet, kipirulás, fokozott verejtékezés, rossz melegtürekepeesség és fokozott izzadás, alacsony vagy magas vérnyomás, szívdobogásérzés (erős szívverés), gyors szívverés,
 - puffadás, székrekedés, emésztési zavar, bélgázosság, fokozott étvágy, vastagbél-irritáció, a prosztata irritációja, sárgaság (bőr besárgulása), laza széklet, jobb oldali bordatáji fájdalom, májmegnagyobbodás, émelygés, gyakori vizeletürítési inger, a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet, húgyúti fertőzés, rendellenes vizelet,
 - nehéz, szabálytalan vagy kimaradt menstruációs ciklus, rendellenesen bő és elhúzódo menstruációs vérzés, fájdalmas menstruáció, petefészek- vagy hüvely-rendellenesség, emlőfájdalom, merevedési zavar,
 - kóros hajszervezet, pattanások, ízületi gyulladás, bőr alatti vérzés, ekcéma (gyulladt, vörös, viszkető és száraz bőr esetleg nedvedző sebekkel), csalánkiütés, fokozott vagy csökkent tapintásérzés, körömrndellenesség, izomgörcsök, zsibbadtság vagy bizsergésérzés, végtagfájdalom, fájdalom az injekció beadása helyén, ízületi fájdalom, remegő kezek, pikkelysömör, puffadt vagy duzzadt kezek, hófák, érzékenység a napfényre, foltos előemelkedő bőrkütiés, bőrpír vagy eltérés a bőrön, arcduzzanat, nyirokcsomó-duzzanat, izomfeszülés, daganat (nem meghatározott), bizonytalan járás, a vízháztartás zavara.

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- nem létező hangok hallása illetve képek látása,
- szívroham, pánikroham,
- gyógyszer-túlérzékenység-reakció,
- hasnyálmirigy-gyulladás, csontfájdalom, cukorbetegség,
- izomgyengeség

Ritka: 1 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- görcsök,
- tüdőgyulladás,
- reuma, ízületi gyulladás, vese-problémák, fejfájás vagy szurokszerű széklet, súlyos hasi fájdalom, szarkoidózis (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség),
- érgyulladás.

Nagyon ritka: 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- öngyilkosság.
- szélütés (agyer katasztrófa).

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

- mások életét fenyegető gondolatok,
- mánia (túlzott vagy ok nélküli lelkesedés),

- szívburokgyulladás (a szívet kívülről borító hártya gyulladása), folyadékgyülem a szívburokban (folyadék felszaporodása a perikardium [a szívet kívülről borító hártya] és a szív között),
- a nyelv színének megváltozása.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A következő mellékhatásokat jelentették a Ribavirin Mylan és interferon alfa-2b készítmény kombinációja esetén **gyermekeknél és serdülőknél**:

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- a vörösvértestek számának csökkenése (mely kimerültséget, légszomjat és szédülést okozhat), a neutrofil fehérvérsejtek számának csökkenése (mely fogékonyabbá teszi fertőzések iránt),
- a pajzsmirigy csökkent működése (ami miatt fáradtnak, depressziósnak érezheti magát, érzékenyebbé válhat a hidegre, vagy egyéb tünetek jelentkezhetnek),
- nyomott kedélyállapot vagy ingerlékenység, émelygés, rossz közérzet, kedélyhullámzások, fáradtságérzés, probléma az elalvással vagy az éjszaka átalvásával, vírusfertőzés, gyengeség,
- hasmenés, szédülés, láz, influenzaszerű panaszok, fejfájás, étvágy csökkenés vagy növekedés, fogyás, a növekedés ütemének csökkenése (testmagasság és testsúly), jobb oldali bordatáji fájdalom, torokgyulladás, hidegrázás, gyomorfájdalom, hányás,
- bőrszárazság, hajhullás, irritáció, fájdalom vagy bőrpír az injekció beadása helyén, viszketés, izomfájdalom, izomsajgás, ízületi- és izomfájdalom, bőrkiütés

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- a véralvadásért felelős sejtek számának csökkenése (mely véraláfutást és spontán vérzést okozhat),
- emelkedett zsírsavszint a vérben, túl sok húgysav a vérben (mint köszvénynél), pajzsmirigy túlműködés (ami idegességet, hő érzékenységet és fokozott izzadást, fogynást, szívdobogás érzést, remegést okozhat),
- nyugtalanság, düh, agresszív viselkedés, viselkedészavar, figyelemzavar, érzelmi labilitás, ájulás, nyugtalanság vagy idegesség, fáradtság, zavartságérzés, nyughatatlanság érzés, álmoság érzés, közönyösség, érdektelenség, hangulatváltozások, fájdalom, nem pihentető alvás, alvajárás, öngyilkossági kísérlet, alvási nehézség, szokatlan álmok, készletén saját magában való károkozásra,
- bakteriális fertőzések, megfázás, gombafertőzések, látászavar, szemszárazság vagy könnyezés, fülfertőzés, szemirritáció vagy -fájdalom vagy szemfertőzés, ízérzés változás, hangváltozás, ajkaperesz, köhögés, ínygyulladás, orrvérzés, orrirritáció, szájüregi fájdalom, torokgyulladás, szapora légzés, légúti fertőzések, az ajkak hámlása és a szájzug kirepedése, légszomj, orrmelléküreg-gyulladás, tüsszögés, szájsebek, kisebesedett nyelv, orrdugulás vagy orrfolyás, torokfájdalom, fogfájás, fogtályog, fogrendellenesség, szédülés (forgó jellegű érzés), gyengeség,
- mellkasi fájdalom, kipirulás, szívdobogás érzés (erős szívverés), szapora szívverés, rendellenes májfunkciós eredmények, savas gyomortartalom visszafolyása a nyelőcsőbe, hátfájás, ágybavizelés, székrekedés, nyelőcső-, gyomor- vagy végbélbetegség, vizelettartási nehézség, fokozott étvágy, gyomor- vagy bélnyálkahártya-gyulladás, gyomorfájás, laza széklet,
- vizeelési zavarok, húgyúti fertőzés,
- fájdalmas vagy rendszertelen havi vérzések, illetve a menstruáció kimaradása, rendellenesen bő és elhúzódó menstruációs vérzés, hüvelyprobléma, hüvelygyulladás, herefájdalom, férfias jelleg kialakulása,
- pattanások, bőr alatti bevérvések, ekcéma (gyulladt, vörös, viszkető és száraz bőr esetleg nedvedző sebekkel), a tapintásérzés fokozódása vagy csökkenése, fokozott verejtékezés, fokozott izommozgás, izommerevség, irritáció vagy viszketés az injekció beadásának helyén, végtagfájdalom, körömváltozás, zsibbadás vagy bizsergő érzés, sápadt bőr, foltos, előemelkedő bőrkiütés, kézremegés, bőrpír vagy eltérés a bőrön, bőrelszíneződés,

bőrzékenységi reakciók a napfényre, bőrszúrás, fokozott vízvisszatartás miatti duzzanat, mirigyek duzzanata (nyirokmirigy-duzzanat) remegés, daganat (nem meghatározott).

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- viselkedészavar, érzelmi zavar, félelem, rémálom,
- a szemhéj belső felét borító nyálkahártya vörzése, homályos látás, álmoság, fényérzékenység, szemviszketés, arcfájdalom, ínygyulladás,
- kellemetlen érzés a mellkasban, nehezített légzés, tüdőfertőzés, kellemetlen érzés az orrban, tüdőgyulladás, sípoló légzés,
- alacsony vérnyomás,
- májnagyobbodás,
- fájdalmas menstruáció,
- végbélnyílás viszketése (bélférgek), hólyagos bőrkiütés (övsömör), tapintásérzés csökkenése, izomrángás, bőrfájdalom, sápadtság, bőrhámlás, vörösség, duzzanat.

Saját magában való károsításra irányuló kísérletet is jelentettek felnőttek, gyermekek és szoptatók esetében.

A Ribavirin Mylan és egy interferon alfa készítmény kombinációja a következőket is okozhatja:

- aplasztikus anémia, tiszta vörösvértest-aplázia (egy olyan állapot, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termel vörösvértesteket); ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány,
- érzékszervi zavarok,
- felső- és alsólégúti fertőzés,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- súlyos kiütések, melyek együttjárhatnak a szájnálkahártya, az orrnálkahártya, a kötőhártya és az egyéb nyálkahártyák felhólyagosodásával (eritéma multiforme, Stevens-Johnson-szindróma), toxikus epidermális nekrolízis (a bőr felső rétegének felhólyagosodása és lehámlása).

A következő mellékhatásokat szintén jelentették a Ribavirin Mylan és egy alfa-interferon készítmény kombinációja kapcsán:

- zavaros gondolatokat, nem érzékelhető hangok hallását illetve képek látását, megváltozott tudatállapotot, tájékozódási zavart,
- angioödémát (kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnálkahártya-duzzanat, vagy garatduzzanat, mely megnehezíti a nyelést vagy a légzést),
- Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómát (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hártyáit érintő autoimmun gyulladásos betegség)
- hörgőgörcsöt és anafilaxiát (súlyos, az egész testet érintő allergiás reakció), állandó köhögést,
- szemnyomásnövekedést, beleértve a látóideghártya-károsodást, a látóideghártyát ellátó verőér elzáródását, látóideg gyulladást, szemduzzanatot és vattatépés szerű foltokat (fehér lepedések a látóideghártyán),
- a has megnagyobbodását, gyomorégést, székelési nehézséget illetve fájdalmas székélést, heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), bőr alatti bevezetéseket, a végtagokban jelentkező heves fájdalmat, láb illetve combfájdalmat, mozgásterjedelmű beszűkülést, merevséget, szarkoidózist (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség)

A interferon alfa-2b kombinációban alkalmazott Ribavirin Mylan okozhat továbbá:

- sötét, zavaros vagy rendellenes színű vizeletet,
- légzési nehézséget, szívritmus változást, mellkasi fájdalmat, boka sugárzó fájdalmat, állkapocs fájdalmat,
- eszméletvesztést,
- arcizombénulást, -petyhüdtséget, -gyengeséget, a tapintásérzés elvesztését,

- látásvesztést.

E mellékhatások bármelyikének észlelése esetén Ön vagy gondviselője haladéktalanul forduljon orvosához.

A HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegek esetében a Ribavirin Mylan kombinációja és peginterferon alfa-2b-vel, növelheti a tejsavas acidózis (a vér savassá válása), májelégtelenség, véképeltérések (a vörösvértestek vagy a fehérvérsejtek egyik típusának, a fertőzéseket leküzdő sejteknek és a véralvadásért felelős sejtes elemek, az ún. vérlemezkék számának csökkenése) kialakulásának a kockázatát.

A következő egyéb mellékhatások fordultak elő a Ribavirin Mylan és peginterferon alfa-2b kombinációval kapcsolatban a HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél: szájszárazság, zsírszövet mennyiségének és eloszlásának zavara, fehérvérsejtek számának csökkenése, csökkent étvágy, a gamma-glutamiltranszferáz enzim (egy olyan enzim, amelyet a máj termel, és korai jele lehet a májsejtkárosodásnak) aktivitásának fokozódása, fokozott hátfájás, megemelkedett amiláz (a vérben előforduló enzim) és tejsavszint, májgyulladás, megemelkedett lipázsint (ez az enzim szükséges a tápanyagok felszívódásához és emésztéséhez a vékonybélben), végtagfájdalom.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ribavirin Mylant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon vagy buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Tartályban: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Buborékcsoomagolásban: Különleges tárolást nem igényel.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a kapszulák megjelenésében bármilyen változást észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az a Ribavirin Mylan

- A hatóanyag ribavirin. 200 mg ribavirint tartalmaz kapszulánként..
- Egyéb összetevők: kroszkarmellóz nátrium, laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, povidon. A kapszulahéj tartalmaz zselatint és titán-dioxidot (E171). A kapszulahéj jelölése sellakot, polipropilén glikolt, erős ammóniaoldatot, színezőanyagotkat (E172, E132, E171) tartalmaz.

Milyen a Ribavirin Mylan készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Ribavirin Mylan kemény kapszula fehér, átlátszatlan, kemény kapszula zöld tintás bejelöléssel.

A Ribavirin Mylan kemény kapszula különböző kiszerezésekben kapható:

Gyermekebiztonsági-záras polipropilén (PP) csavaros kupakkal lezárt, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályba csomagolva. Kiszerezés: 84, 112, 140 és 168 kapszula.

Buboréksomagolás:

56 vagy 168 kemény kapszulát PVC/Aclar – Alumínium fólia buboréksomagolásban tartalmazó doboz

Adagonként perforált buboréksomagolás:

56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 kemény kapszulát PVC/Aclar – Alumínium fólia adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó doboz

Nem feltétlenül minden kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

Kezelőorvosa az Önnek legjobban megfelelő kiszerezést fogja felírni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate,
Tredegar,
Gwent, NP22 3AA
Egyesült Királyság

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

España

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

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 24656165

Latvija

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

Lietuva

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

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
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információk az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

IV. MELLÉKLET

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások
indoklása**

Tudományos következtetések

A ribavirin tartalmú gyógyszerek időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseire vonatkozó PRAC értékelő jelentést figyelembe véve a tudományos következtetések a következők:

Ez a PSUSA egy éves periódust fed le, melynek adatlezárási dátuma 2013. július 24.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja, a nyelv hyperpigmentációval kapcsolatosan - a korábbi Ribavirin Mylan PSUR-ban foglalt kérésnek megfelelően - benyújtott egy szignál értékelést. A mai napig, a ribavirin és/vagy a peginterferon alfa 2b kapcsán jelentett nyelv pigmentációs esetek száma jelentős, annak ellenére, hogy némely eset dokumentáltsága hiányos. A szakirodalomból származó esetekben a a vírus-elleni kezelés leállítását követően általában „pozitív dechallenge” jelenségről számoltak be (a tünetek lassú megszűnésével), mely a gyógyszerrel kapcsolatos ok-okozati összefüggés mellett szól. Ez az értékelés arra a következtetésre vezetett, hogy a ribavirinnel és peginterferonnal végzett kettős kombinációs kezelés nyelv pigmentációt válthat ki. Ezért a PRAC azt javasolta, hogy ez a mellékhatás kerüljön bele a szájon át alkalmazandó ribavirin tartalmú gyógyszerek alkalmazási előírásának 4.8 pontjába. Ennek megfelelően kell frissíteni a betegtájékoztatót is.

Ezen felül megjegyezték, hogy minden ribavirin tartalmú gyógyszer alkalmazási előírását ki kell egészíteni a következő mellékhatásokkal: tinnitus, hypotensio, vasculitis és cerebrovascularis ischaemia. A PRAC azt ajánlotta, hogy ezekkel a mellékhatásokkal ki kell egészíteni mindazon vonatkozó betegtájékoztatókat is, melyek ezeket nem tartalmazzák.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások indoklása

A ribavirin tartalmú gyógyszerekre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kísérőiratokban javasolt változtatások figyelembe vétele mellett a ribavirin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer előny-kockázat aránya kedvező.

A CHMP javasolja a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek módosítását.