

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI UTIRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ribavirin Teva 200 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A Ribavirin Teva kapszula 200 mg ribavirint tartalmaz.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.
Fehér, átlátszatlan, és kék színű festékkel van jelölve.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ribavirin Teva más gyógyszerekkel kombinációban a krónikus hepatitis C (KHC) fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A Ribavirin Teva más gyógyszerekkel kombinációban a krónikus hepatitis C (KHC) fertőzés kezelésére javallott olyan gyermekgyógyászati betegeknél (3 éves életűesebb gyermekek és serdülők), akik korábban nem részesültek kezelésben, és akiknek a máj működése nem dekompenzálódott (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

A Ribavirin Teva-t kombinációs terápiában, a 4.1 pontban leírtak szerint kell alkalmazni!

Kérjük, vegye figyelembe a Ribavirin Teva-val kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó alkalmazási előírásában szereplő, az egyes készítmények felírásával kapcsolatos további információkat, valamint a Ribavirin Teva-val történő együttadásra vonatkozó további adagolási javaslatokat.

A Ribavirin Teva kapszulákat szájon át, minden nap, két részletre osztva kell bevenni (reggel és este), étkezés közben.

Felnőttek:

A Ribavirin Teva javasolt adagja és a kezelés időtartama függ a beteg testtömegétől és a kombinációban alkalmazott gyógyszertől. Kérjük, vegye figyelembe a Ribavirin Teva-val kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó alkalmazási előírását.

Olyan esetekben, amikor nincsenek specifikus adagolási előírások, az alábbi adagolás alkalmazandó: A beteg testtömege: < 75 kg = 1000 mg és > 75 kg = 1200 mg.

Gyermekek és serdülők:

Nincsenek rendelkezésre álló adatok 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

Figyelem: Olyan betegek esetében, akik testtömege < 47 kg, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát,

rendelkezésre áll a ribavirin felsőleges oldat, és amennyiben az megfelelő, azt kell alkalmazni.

A gyermekek és serdülők ribavirin adagját a beteg testtömege alapján kell meghatározni.

A testtömeg alapú adagolást például az interferon alfa-2b-vel vagy peginterferon alfa-2b-vel való együttadáskor alkalmazzák, mely az **1. táblázatban** található. Kérjük, vegye figyelembe a ribavirinnel kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó alkalmazási előírását, mivel némelyik kombinációs kezelési séma nem egyezik meg a ribavirinre vonatkozó, az **1. táblázatban** megadott adagolási útmutatással.

1. táblázat A ribavirin testtömeg alapján számított adagja gyermekgyógyászati betegeknek, interferon alfa-2b-vel vagy peginterferon alfa-2b-vel alkalmazva		
A beteg testtömege (kg)	A ribavirin napi adagja	A 200 mg-os kapszulák száma
47-49	600 mg	3 kapszula ^a
50-65	800 mg	4 kapszula ^b
> 65	Lásd az ajánlott felnőtt adagolást	

a: 1 reggel, 2 este

b: 2 reggel, 2 este

Dózismódosítás mellékhatások miatt

Dózismódosítás felnőtteknél

A ribavirin adagjának csökkentése függ a ribavirin eredeti adagolásától, amely pedig függ a ribavirinnel kombinációban alkalmazott gyógyszertől.

Ha egy betegnél olyan súlyos mellékhatás jelentkezik, amely potenciálisan a ribavirinnel van összefüggésben, amennyiben erre szükség van, a mellékhatás megszűnéséig vagy súlyosságának csökkenéséig a ribavirin adagját módosítani kell, vagy a kezelést le kell állítani.

A **2. táblázat** a dózismódosításra és a kezelés módosítására vonatkozó irányelveket tartalmazza a beteg vérének haemoglobinkoncentrációja, kardiális állapota és indirektbilirubin-koncentrációja alapján.

2. táblázat A mellékhatások kezelése		
Laboratóriumi értékek	A ribavirin adagját* csökkenteni kell, ha:	Le kell állítani a ribavirinkezelést, ha:
Haemoglobinszint szívbetegségben nem szenvedő betegeknél	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Haemoglobinszint azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisben stabil szívbetegség szerepel	≥ 2 g/dl haemoglobinszint-csökkenés a kezelés bármely 4 hetes időszaka alatt (tartós adagcsökkentés)	< 12 g/dl még 4 hetes csökkentett adag után is
Bilirubin – indirekt	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (felnőttek)

1000 mg-os (< 75 kg) vagy 1200 mg-os (> 75 kg) adagot kapó betegeknél a ribavirin adagját napi 600 mg-ra kell csökkenteni (egy 200 mg-os kapszula alkalmazása reggel és két 200 mg-os kapszula alkalmazása este). Ha az eltérés rendeződik, a ribavirin adása újra kezdhető napi 600 mg-os adaggal, amelyet a kezelőorvos belátása szerint tovább emelhet napi 800 mg-ra. A magasabb adagokra való visszatérés azonban nem javasolt.

800 mg-os (< 65 kg), 1000 mg-os (65-80 kg), 1200 mg-os (81-105 kg) vagy 1400 mg-os (> 105 kg) adagot kapó betegeknél a ribavirin adagjának első csökkentése napi 200 mg-mal történik (kivéve a napi 1400 mg-ot kapó betegeknél, akiknél az adag csökkentése napi 400 mg legyen). Amennyiben szükséges, a ribavirin adagjának másodszori csökkentése további 200 mg/nap legyen. Azok a betegek, akiknek ribavirin-adagját napi 600 mg-ra csökkentették, reggel egy 200 mg-os kapszulát, este pedig két 200 mg-os kapszulát kapnak.

Amennyiben súlyos, a ribavirinnel kombinációban alkalmazott gyógyszerekkel potenciálisan összefüggő mellékhatás jelentkezik, olvassa el ezen gyógyszerek vonatkozó alkalmazási előírását, mivel némelyik kombinációs kezelési séma nem egyezik meg a ribavirin **2. táblázatban** szereplő adagolás módosítására és/vagy a kezelés leállításra vonatkozó útmutatásaival.

Dózismódosítás gyermekeknél

Szívbetegségben nem szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a haemoglobinszint tekintetében a dózisszökkentés irányelvei azonosak a szívbetegségben nem szenvedő felnőttekre vonatkozóakkal (**2. táblázat**).

Nem állnak rendelkezésre szívbetegségben szenvedő gyermekekre vonatkozó adatok (lásd 4.4 pont).

A **3. táblázat** a kezelés leállítására vonatkozó irányelveket tartalmazza a beteg indirektbilirubin-koncentrációja alapján.

3. táblázat A mellékhatások kezelése	
Laboratóriumi értékek	Le kell állítani a ribavirinkezelést, ha:
Bilirubin – indirekt	> 5 mg/dl (> 4 hétig) (interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekek és serdülők), vagy > 4 mg/dl (> 4 hétig) (peginterferon alfa-2b-vel kezelt gyermekek és serdülők)

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 éves kor)

A ribavirin farmakokinetikáját az életkor valószínűleg nem befolyásolja jelentős mértékben. A vesefunkciót azonban, a fiatalabb betegekhez hasonlóan, a ribavirin alkalmazása előtt meg kell határozni (lásd 5.2 pont).

Gyermekek (≥ 3 éves gyermekek és serdülők)

A ribavirin alkalmazható peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban (lásd 4.4 pont). A ribavirin gyógyszerformájának kiválasztása a beteg egyéni sajátosságaitól függ.

A ribavirin biztonságosságát és hatásosságát még nem állapították meg közvetlenül ható vírusellenes szerekkel történő együttes alkalmazás esetén. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Kérjük, olvassa el a ribavirinnel kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó alkalmazási előírásában az együttes alkalmazással kapcsolatos további adagolási javaslatokat.

Károsodott veseműködés

A ribavirin farmakokinetikája károsodott veseműködésű betegeknél a látszólagos kreatinin-clearance csökkenésével véteztében változik meg (lásd 5.2 pont). Ezért minden betegnél javasolt a veseműködés ellenőrzése a ribavirin-kezelés megkezdése előtt. A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknek (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) felváltva kell napi 200 mg-ot és 400 mg-ot kapniuk. A súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) felnőtt betegeknek, illetve a végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disease, ESRD) szenvedő vagy hemodializált betegeknek napi 200 mg ribavirint kell kapniuk. A **4. táblázat** veseműködési zavarban szenvedő betegek dózisének módosítására vonatkozó irányelveket tartalmazza. A károsodott veseműködésű betegeket szorosabban kell monitorozni az anaemia kialakulását illetően. Nem állnak rendelkezésre vesekárosodásban szenvedő gyermekekre vonatkozó adatok.

4. táblázat Dózismódosítás vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél	
Kreatinin-clearance	A ribavirin dózisa (naponta)
30-50 ml/perc	Váltakozó adagok, 200 mg, illetve 400 mg másnaponként
Kevesebb, mint 30 ml/perc	200 mg naponta
Hemodialízis (ESRD)	200 mg naponta

Károsodott májműködés

A ribavirin és a májműködés között farmakokinetikai interakció nem valószínű (lásd 5.2 pont). Dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél történő alkalmazás esetén olvassa el a ribavirinnel kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó alkalmazási előírását.

Az alkalmazás módja

A Ribavirin Teva kapszulákat szájon át kell adni, étellel együtt.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.4, 4.6 és 5.3 pont). Fogamzóképes korú nőknél a ribavirin alkalmazása nem kezdhető el mindaddig, ameddig rendelkezésre nem áll a kezelés előtt közvetlenül végzett, negatív eredményű terhességi teszt.
- Szoptatás.
- Az anamnézisben szereplő, korábban fennálló súlyos szívbetegségek, ideértve az instabil vagy kezeletlen szívbetegség az előző hat hónapban (lásd 4.4 pont).
- Haemoglobinopathiák (pl. thalassaemia, sarlósejtes anaemia).

Kérjük, olvassa el a Ribavirin Teva-val kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó alkalmazási előírásában az ezekre a készítményekre specifikus ellenjavallatokat.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A ribavirint más gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Kérjük, a kezelés megkezdése előtt olvassa el a (peg)interferon alfa alkalmazási előírásában az alább felsorolt mellékhatások monitorozására és kezelésére vonatkozó részletes ajánlásokat, illetve a (peg)interferon alfával összefüggő egyéb óvintézkedéseket.

A ribavirin és a (peg)interferon alfa kombinációs terápiával összefüggésben számos súlyos mellékhatás fordul elő. Ezek közé tartozik:

- Súlyos pszichiátriai és központi idegrendszeri hatások (pl.: depresszió, öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet és agresszív viselkedés stb.)
- Gátolt növekedés gyermekeknél és serdülőknél, amely néhány betegnél visszafordíthatatlan lehet
- Thyreoidea stimuláló hormonszint (TSH) emelkedés gyermekeknél és serdülőknél
- Súlyos szemészeti rendellenességek
- Fog- és fogágybetegségek.

Gyermekek és serdülők

Amikor az orvos döntés születik, hogy nem halasztják el a (peg)interferon alfa-2b-vel vagy az interferon alfa-2b-vel történő kombinációs kezelést a felnőttkorig, fontos figyelembe venni, hogy ez a kombinációs terápia gátolt növekedést idézett elő, amely néhány beteg esetében irreverzibilis lehet. A kezelésről történő döntést minden beteg esetén egyénileg kell meghozni.

Demolízis

A klinikai vizsgálatokban a haemoglobinszint 10 g/dl alá történő csökkenését észlelték ribavirin és (peg)interferon 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 anaemia a szívfunkció romlását vagy a koszorúér-betegség tüneteinek súlyosbodását, illetve mindkettőt eredményezheti. Ezért a ribavirin 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- és érrendszer

Azokat a felnőtt betegeket, akiknek az anamnézisében pangásos szívelégtelenség, szívizominfarktus és/vagy korábbi vagy jelenleg fennálló ritmuszavar szerepel, szorosan kell monitorozni. Azoknál a betegeknél, 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 vagy serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Teratogén kockázat

A ribavirinrel történő kezelés megkezdése előtt az orvosnak részletesen tájékoztatnia kell a férfi és nőbetegeket a ribavirin teratogén kockázatáról, a hatékony és folyamatos fogamzásgátlás szükségességéről, a fogamzásgátló módszerek esetleges sikertelenségéről, illetve a terhesség lehetséges következményeiről, ha az a ribavirinrel történő kezelés alatt vagy azt követően fordul elő (lásd 4.6 pont). A terhesség laboratóriumi monitorozásával kapcsolatos információkat lásd a Laboratóriumi vizsgálatok részben.

Akut túlérzékenység

Ha akut túlérzékenységi reakció jelentkezik (pl. urticaria, angiooedema, bronchospasmus, anaphylaxia), a ribavirin alkalmazását azonnal le kell állítani, és megfelelő orvosi kezelést kell elkezdeni. Átmeneti bőrkiütések jelentkezése nem teszi szükségessé a kezelés megszakítását.

Májfunkció

Azokat a betegeket, akiknél a kezelés alatt jelentős májfunkció-eltérés alakul ki, szorosan kell monitorozni. Kérjük, olvassa el a ribavirinrel kombinációban alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírásában a kezelés leállításáról és a dózismódosításról szóló ajánlásokat.

Károsodott veseműködés

A ribavirin farmakokinetikája károsodott veseműködésű betegeknél a látszólagos kreatinin-clearance csökkenése következtében változik meg. Ezért minden betegnél javasolt a veseműködés ellenőrzése a ribavirinkezelés megkezdése előtt. A közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél jelentősen emelkedik a ribavirin plazmakoncentrációja, ezért javasolt a ribavirin adagjának módosítása, ha a felnőtt beteg kreatinin-clearance-e 50 ml/percnél alacsonyabb. Nem állnak rendelkezésre vesekárosodásban szenvedő gyermekekre vonatkozó adatok (lásd 4.2 és 5.2 pont). A kezelés alatt szorosan monitorozni kell a haemoglobinkoncentrációt, és szükség esetén a korrekciójára irányuló intézkedéseket kell tenni (lásd 4.2 pont).

Immunszuppresszió-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 a HCV-antivirális terápia és azatioprin együttadásának felfüggesztése után 4-6 héten belül reverzibilis volt, és nem jelentkezett egyik terápia önálló újraadásakor sem (lásd 4.5 pont).

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 d4T) kezelést és egyidejűleg interferon alfa/ribavirin-kezelést kapnak. Az NRTI kezelést kapó HIV-pozitív betegcsoportban az orvosnak gondosan kell monitoroznia a mitokondriális toxicitás markereit és a laktacidózist ribavirin egyidejű alkalmazása esetén. További információkat lásd a 4.5 pontban.

Májdekompenzáció HCV/HIV társfertőzésben és előrehaladott cirrhosisban szenvedő betegeknél: Társfertőzés esetén az előrehaladott cirrhosisban szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben („combined anti-retroviral treatment” = cART) részesülő betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálzásnak a kockázata. Egyéb, a májműködés dekompenzációjának

fokozott veszélyével esetleg összefüggésbe hozható kiindulási tényezők társfertőzésben szenvedő betegeknél a didanozin-kezelés és az emelkedett szérumbilirubinszint.

A retrovírus elleni (ARV) és hepatitis elleni kezelésben egyaránt részesülő, társfertőzésben szenvedő betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani, meg kell határozni a Child-Pugh pontszámukat a kezelés alatt. Kérjük, olvassa el a ribavirinnel kombinációban alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírásában a kezelés leállításáról vagy a dózismódosításról szóló ajánlásokat. A hepatitis elleni kezelést a májdekompensáció 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 cART 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 nagyrésze dóziscsökkentéssel megoldható, a betegek e csoportja esetében javasolt a hematológiai paraméterek szoros ellenőrzése (lásd 4.2, alább: „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 követően a rendelkezésre álló adatok mennyisége korlátozott (N= 25). Az alacsony CD4-sejtszámú betegeknek ezért indokolt az elővigyázatosság.

Kérjük, olvassa el a HCV-kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus elleni készítmények vonatkozó alkalmazási előírását a termékspecifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a ribavirinnel esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

Laboratóriumi vizsgálatok

A kezelés megkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a standard hematológiai, vérkémi vizsgálatokat (teljes vérésejtszám, minőségi vécékép, thrombocytaszám, elektrolitok, szérumkreatinin, májfunkciós vizsgálatok, húgysav) és a fertőzésgépi vizsgálatot. Irányelvként a ribavirin-kezelés előtt a következő kiindulási értékek fogadhatók el:

Haemoglobin Felnőttek: ≥ 12 g/dl (nők); ≥ 13 g/dl (férfiak)
Gyermkek és serdülők: ≥ 11 g/dl (lányok); ≥ 12 g/dl (fiúk)

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

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

Segédanyag(ok)

Nátrium

Ez a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások 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-metiltioinozin monofoszfát (6-MTIMP) lehetséges felhalmozódásához vezethet, ami az azatioprinnel kezelt betegeknél myelotoxicitással társult. A pegilált alfa-interferonok és ribavirin azatioprinnel történő együttadása kerülendő. Olyan egyedi esetekben, amikor a ribavirin azatioprinnel történő együttadásának előnye indokolja a lehetséges kockázat vállalását, akkor az azatioprin egyidejű alkalmazása alatt a myelotoxicitás jeleinek felismerése érdekében szoros haematológiai monitorozás szükséges, és amennyiben jelentkeznek, az ezekkel a gyógyszerekkel végzett kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

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

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 együttadás csökkentette; az AUC_{if} 14%-kal csökkent. Lehetséges, hogy a biohasznosulás csökkenése ebben a vizsgálatban a ribavirin csökkent passzáza 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 és a didanozin együttadása nem javasolt. Mitochondriális toxicitást, főleg tejavas acidózist és pancreatitist jelentettek, mely olykor halálos kimentelű volt (lásd 4.4 pont).

Az anaemia ribavirin hatására történő súlyosbodását jelentették, amikor a zidovudin a HIV-elleni kezelési séma részét képezte, azonban a pontos mechanizmus még nem tisztázott. A ribavirin és zidovudin együttes alkalmazása az anaemia 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 anaemia szerepel.

A hosszú felezési idő miatt a ribavirin-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 jelentek 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 ribavirint terhes nők nem alkalmazhatják (lásd 4.3, 4.4 és 5.3 pont). Mindent meg kell tenni nőknél a terhesség elkerülésére (lásd 5.3 pont). A ribavirin 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 havonta rutinszerűen terhességi tesztet kell végezni (lásd 4.4 pont). Ha terhesség jön létre a kezelés alatt vagy annak befejezését követő négy hónapban, a beteget tájékoztatni kell a ribavirin magzatra kifejtett jelentős teratogén veszélyéről (lásd 4.4 pont).

Férfi betegek és nőpartnereik

Mindent meg kell tenni a ribavirint szedő férfi betegek partnereinél a terhesség elkerülésére (lásd 4.3, 4.4 és 5.3 pont). A ribavirin intracellulárisan akkumulálódik, 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 olyan, prospektíven követett terhesség adatai, ahol az apa szedett ribavirint, az átlagpopulációhoz képest nem mutatták a fejlődési rendellenesség fokozott kockázatát, sem semmilyen specifikus fejlődési rendellenességi mintázatot, a férfi betegeknek vagy fogamzóképes nőpartnereiknek tanácsot kell, hogy használjanak hatásos fogamzásgátló módszert a ribavirin-kezelés alatt és a kezelést követő hét hónapig. Ez idő alatt havonta rutinszerű terhességi vizsgálatot kell végezni. Azoknak a férfiaknak, akiknek a partnere terhes, óvszert kell használniuk, hogy minimálisra csökkenjen a ribavirin átjutása a partnerbe.

Terhesség

A ribavirin alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt. Preklinikai vizsgálatokban a ribavirin teratogénnek és genotoxikusnak bizonyult (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ribavirin kiválasztódik-e a humán 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 spermatogenezisre (lásd 5.3 pont).
- Teratogenitás: A ribavirin jelentős teratogén és/vagy embriotoxikus hatását észlelték minden olyan állatnál, amelynél megfelelő vizsgálatot folytattak, amely már a javasolt 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 a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ribavirin Teva nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket; azonban, a kombinációban használt egyéb gyógyszereknek 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

A biztonságossági profil összefoglalása

A ribavirinnél kiemelkedő biztonságossági kérdés a terápia első heteiben jelentkező haemolyticus anaemia. A ribavirinkezeléssel összefüggő haemolyticus anaemia a kardiális funkció és/vagy a fennálló

szívbetegség romlásához vezethet. Néhány betegnél a haemolysissel összefüggő emelkedett húgysav- és indirekt bilirubinértékeket is megfigyeltek.

Az ebben a részben felsorolt mellékhatások elsősorban klinikai vizsgálatokból származnak és/vagy spontán jelentett gyógyszer mellékhatások a ribavirin és az interferon alfa-2b vagy a peginterferon alfa-2b kombinációs alkalmazásakor.

Kérjük, olvassa el a ribavirinnel kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó alkalmazási előírásában az ezeknél a készítményeknél jelentett további mellékhatásokat.

Felnőttek:

Kettős kombináció peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása (felnőttek)

Az **5. táblázatban** felsorolt mellékhatások az 1 éven keresztül kezelt felnőtt naiv betegekkel végzett klinikai vizsgálatokból szerzett, valamint a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján kerültek felsorolásra a **5. táblázatban**. Az interferon monoterápiának tulajdonítható mellékhatásoknak a peginterferon alfa-2b és interferon alfa-2b alkalmazás 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 ($\geq 1/10\ 000$); nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat	
A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követően a ribavirin és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel összefüggésben 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:	Alsó légúti fertőzés
Ritka:	Pneumonia*
Érrendszeri, 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

5. táblázat	A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követően a ribavirin és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel összefüggésben jelentett mellékhatások
Szervrendszer	Mellékhatások
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Gyógyszertúlérzékenység
Ritka:	Sarcoidosis*, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó)
Nem ismert:	Vogt-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 kórképek	
Nagyon gyakori:	Depresszió, szorongás, érzelmi labilitás álmatlanság
Gyakori:	Öngyilkossági gondolatok, pszichózis, erőszakos viselkedés, zavartság, ingerlatosság, düh, hangulatváltozás, viselkedészavar, idegesség, alvászavar, libidócsökkenés, apathia, szokatlan álmok, sírás
Nem gyakori:	Öngyilkossági kísérlet, pánikroham, hallucináció
Ritka:	Bipoláris zavar*
Nagyon ritka:	Öngyilkosság*
Nem ismert:	Gyilkossági gondolatok*, mania*, mentális status megváltozása
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés, szájszárazság, koncentrációs zavar
Gyakori:	Amnesia, memóriazavar, ájulás, migrén, ataxia, paraesthesia, dysphonia, ízézés elvesztése, hypaesthesia, hyperaesthesia, hypertonia, aluszékonyság, figyelemzavar, tremor, ízézés 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, szemirritáció, szemfájdalom, rendellenes látás, könnymirigy-rendellenesség, szemszárazság
Ritka:	Retinabevérzés*, retinopathia (beleértve a maculaoedemát)*, 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

5. táblázat	
A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követően a ribavirin és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel összefüggésben jelentett mellékhatások	
Szervrendszer	Mellékhatások
Ritka:	Cardiomyopathia*, arrhythmia*
Nagyon ritka:	Cardialis ischaemia*
Nem ismert:	Pericardialis folyadékgyülem*, pericarditis*
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypotonia, hypertonia, kipirulás
Ritka:	Vasculitis
Nagyon ritka:	Perifériás ischaemia*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Dyspnoe, köhögés
Gyakori:	Orrvérzés, légzőszervi rendellenesség, légúti congestio, sinus congestio, nasalis congestio, rhinorrhoea, fokozott felső légúti 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, gastrooesophagealis reflux*, glossitis, cheilitis, abdominalis distensio, fogínyvérzés, gingivitis, laza széklet, fogrendellenesség, székrekedés, flatulencia
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 bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, pruritus, bőrszárazság, bőrkiütés
Gyakori:	Psoriasis, súlyosbodó psoriasis, ekzema, fényérzékenységi reakció, maculopapulosis bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, éjszakai izzadás, hyperhidrosis, dermatitis, acne, furunculus, erythema, urticaria, bőrelváltozás, bevérzések, fokozott verejtékezés, rendellenes hajszerkezet, körömmeltérések*
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*

5. táblázat	A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követően a ribavirin és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel összefüggésben jelentett mellékhatások
Szervrendszer	Mellékhatások
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizezés, polyuria, kóros vizelet
Ritka:	Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció*
Nagyon ritka:	Nephrosis szindróma*
A nemű szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Nők: amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, dysmenorrhoea, emlőfájdalom, petefészek-rendellenesség, hüvely-rendellenesség. Férfiak: impotencia, prostatitis, erectilis dysfunctio. Szexuális zavarok (k.m.n.)*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Fáradtság, hidegrázás, lázas állapot, influenza-szerű megbetegedés, asthenia, ingerlékenység
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort, perifériás oedema, rossz közérzet, abnormális érzés, szomjúság
Nem gyakori:	Arcvizenyő
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Fogyás
Gyakori:	Szívzörej

* Tekintettel arra, hogy a ribavirint mindig egy alfa interferon készítménnyel együtt adták, 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 kiválasztott mellékhatások leírása

A haemoglobin-koncentráció > 4 g/dl-es mértékű csökkenését a ribavirinnel és peginterferon alfa-2b-vel kezelt betegek 30%-ánál, a ribavirin és interferon alfa-2b-vel kezelt betegek 37%-ánál észlelték. A haemoglobinszint a ribavirinnel és peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban kezelt felnőttek 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 ribavirinnel 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 kezelték 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 kevéssé 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 betegeknél 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 betegeknek, 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 legtöbbször dózismódosítással kezelhetőek voltak, és ritkán követelték az idő előtti kezelés-megszakítást (lásd 4.4 pont). Hematológiai eltéréseket gyakrabban jelentettek ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegeknek összehasonlítva a ribavirin és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegekkel. Az 1-es számú vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az abszolút neutrophilszám 500 sejt/mm^3 alá csökkenését a betegek 4%-ánál (8/194) és a vérlemezkek $50\,000/\text{mm}^3$ alá csökkenését a betegek 4%-ánál (8/194) figyelték meg a ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegeknek. Az anaemiát (haemoglobin $< 9,4 \text{ g/dl}$) 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 ml-nél alacsonyabb CD4+ sejtsszámmal rendelkező, társfertőzésben szenvedő betegek esetében korlátozott (N=25) (lásd 4.4 pont). Kérjük, olvassa el a HCV kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus-ellenes készítmények vonatkozó alkalmazási előírását a termékspecifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a ribavirin és egyéb gyógyszerek kombinációjával esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

Gyermekek és serdülők

Peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy peginterferon alfa-2b és ribavirin kombinációval kezelt, 107 gyermek és serdülő (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 felnőtteknél megfigyelthez, bár kifejezetten a gyermekekre vonatkozóan felmerültek aggályok a növekedésgátlás tekintetében. A legfeljebb 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b-vel és ribavirinnel 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 értékekhez 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 percentilis-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 percentilis). A 107 gyermekből 94-et választottak be az 5 évig tartó, hosszú távú követéses vizsgálatba. A növekedésre gyakorolt hatás a 24 héten át kezelt gyermekeknek kisebb mértékű volt, mint a 48 héten át kezeltnek. A kezelés előtti értékeket összehasonlítva a hosszú távú követés végén mért értékekkel, az életkorhoz viszonyított testmagasság percentilis értéke a 24 héten át kezelt gyermekeknek 1,3-del, a 48 héten át kezelt gyermekeknek 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 különösen 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%). Jelentős, kezeléssel összefüggő 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

Több klinikai 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 megfigyeltéhez, azonban van egy specifikus gyermekgyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság percentil (a növekedés sebességének 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 amikor az átlagos kiindulási magasságuk volt (48 percentil). A 97 gyermekből 20-nál (21%) >12-nél 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).

További nyugtalossági kényszerítést 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 a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb nemkívánatos pszichiátriai reakciókat (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 anaemia és neutropenia miatt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása (gyermekek és serdülők)

A **6. táblázatban** felsorolt mellékhatások a két, gyermekekkel és serdülőkkel végzett, interferon alfa-2b-t, vagy peginterferon alfa-2b-t és ribavirint 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.

6. 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	
Szervrendszer	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis
Gyakori:	Gombafertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, nasopharyngitis, Streptococcus okozta pharyngitis, otitis media, sinusitis, fogtályog, influenza, orális herpes, herpes simplex, húgyút fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Nem gyakori:	Pneumonia, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és pólyákat 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 bevérzés, 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

6. 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
Szervrendszer	Mellékhatások
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, gyomorhúnyás discomfort érzés, orális fájdalom
Nem gyakori:	Gingivitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Kóros májfunkció
Nem gyakori:	Hepatomegalia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, bőrkiütés
Gyakori:	Pruritus, érzékenységi reakció, maculopapulosis bőrkiütés, ekzema, hyperhidrosis, acne, bőrelváltozás, körömváltozás, bőrszínváltozás, bőrszárazság, erythema, bevérzések
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 nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	<u>Nők</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség, <u>Férfiak</u> : herefájdalom
Nem gyakori:	<u>Nők</u> : dysmenorrhoea
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Fáradtság, hidegrázás, lázas állapot, influenzaszerű megbetegedés, asthenia, rossz közérzet, ingerlékenység
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, ödéma, fájdalom, fázás
Nem gyakori:	Mellkasi discomfort, arcfájdalom
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:	Thyreoidea elleni antitest pozitívitás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Repedezett bőr

6. 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	
	Szervrendszer	Mellékhatások
	Nem gyakori:	Contusio

A ribavirin/peginterferon alfa-2b-t alkalmazó klinikai vizsgálatok során tapasztalt laboratóriumi értékekbeli 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 teheti 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 kombinálva ribavirinnel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett legnagyobb túlادagolás esetén 10 g ribavirint (50 x 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 40 napig sürgősségi szobában figyelték meg, és ez alatt az idő alatt a túlادagolásból származó mellékhatást nem észleltek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, HCV-fertőzés elleni antivirális szerek, ATC kód: J05AP01

Hatásmechanizmus

A ribavirin 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 egyéb gyógyszerekkel kombinációban. 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

A ribavirin közvetlenül ható vírusellenes szerrel kombinációban:

Kérjük, vegye figyelembe az adott közvetlenül ható vírusellenes szer Alkalmazási előírását, amelyben megtalálható a klinikai adatok teljes körű leírása ilyen kombináció esetén.

A jelenlegi Alkalmazási előírásban csak a ribavirin alkalmazásának eredeti, (peg)interferon alfa-2b-vel végzett fejlesztéséből származó leírása szerepel részletesen.

Kettős kombináció peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel:

A ribavirin a 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 a követés végén szignifikánsan nőtt, ha a ribavirinnel 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 relapszusarányt is csökkentette. Ez minden HCV genotípusra igaz volt, de különösen az 1-es genotípusra, amely esetében a relapszusarány 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) lényegesen 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 válaszaránnyal 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 lényegesen nagyobb volt, mint azoknál a betegeknél, akik ≤ 10,6 mg/ttkg ribavirint kaptak (**7. táblázat**), míg azoknál a betegeknél, akik a ribavirin > 10,2 mg/ttkg adagban kapták, a válaszarány még nagyobb volt.

7. 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 ≤ 600 000 NE/ml	Összes	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
1-es genotípus > 600 000 NE/ml	Összes	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%

7. 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
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 p.o. adott ribavirin-kezelésben 6 hónapon keresztül (testtömeg alapján, összesen három, > 105 kg-os beteg kapott 1400 mg-os dózist) (8. táblázat). Huszonnégy százalékuk volt áthidaló fibrosisa vagy cirrhosisa (Knodell 3/4).

8. táblázat Virologiai válasz a kezelés végén, tartós virológiai válasz és relapszus 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	Relapszus
Minden beteg	94% (211/224)	82% (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% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600 000 NE/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Bármely beteget, akinek a kimutathatóság szintje 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 adatainak 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 ribavirin, testtömegnek megfelelően adagolva. Összességében a 24 hetes kezelési időtartamot követően a tartós válasz aránya 50% volt. A betegek negyvenegyszázalékánál (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/ttkg és 1 µg/ttkg, 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 szerekkel nem kezelt (terápia-naiv), a krónikus hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött felnőttél. 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 **9. táblázat**).

9. táblázat A kezelésre adott virológiai válasz a 12. héten, a kezelés végén adott válasz és relapszusarány*, valamint a tartós virológiai válasz

Kezelési csoport	A betegek száma % (számszerűen)		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/ttkg + ribavirin	peginterferon alfa-2b 1 µg/ttkg + ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
A 12. héten a kimutathatósági határérték alatti HCV-RNS-szint	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (467/1035)
A kezelés végén adott válasz*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (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 betegeknél	81 (328/407)	83 (313/366)	74 (344/466)

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

A kezelés megszakításának feltétele a kezelés 12. hetén a kimutatható HCV-RNS 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 betegeknél (akiknél az HCV-eradikáció ismertén rossz prognózisú), a peginterferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg)/ribavirin kombinációs kezelés a peginterferon-alfa-2b 1 µg/ttkg-os adaghoz viszonyítva magasabb tartós virológiai válaszarányt eredményezett. A peginterferon alfa-2b 1,5 µg/ttkg plusz ribavirin-adagnál a tartós virológiai válasz aránya alacsonyabb volt a cirrhotikus betegek esetében, a normális ALT-szinttel rendelkező betegeknél, a 600 000 NE/ml feletti vírusterheléssel rendelkező betegeknél, valamint a 40 évesnél idősebb betegeknél. A fehérbőrű betegek között magasabb volt a tartós virológiai válaszarány 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-naiv betegeknél

A 12. héten jelentkező virológiai válasz definíciója a vírusterheltség legalább 2 logos csökkenése vagy a HCV-RNS kimutathatóságának hiánya. A 4. héten 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 (**10. táblázat**).

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

Az adott kezelési héten nem volt válasz	Negatív		Pozitív		
	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-positív és < 2log₁₀-gal csökkent a kiindulási értékhez képest, a betegeknél abba kell hagyni a kezelést. Ha a 12. heti HCV-RNS-positív és ≥ 2log₁₀-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 terápiás válaszokat mindkét vizsgálat esetén a **11. táblázat** mutatja. 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 (Amplivor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

11. táblázat Tartós virológiai válasz ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelés után, HCV/HIV társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	Ribavirin (800 mg/nap) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/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)	40% (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):2839-2848.

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

Szövetteni válasz

Az 1-es számú vizsgálatban a kezelés előtti és után májbiopsziát végeztek, és ez a 412 betegből 210-nél (51%) állt rendelkezésre. A ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesült betegeknél mind a Metavir-pontszám, mind az Ishak-fokozat csökkent. Ez a csökkenés jelentős volt a kezelésre reagálóknál (-0,3 a Metavir esetén és -1,2 az Ishak esetén), és változatlan volt a kezelésre nem reagálóknál (-0,1 a Metavir esetén és -0,2 az Ishak esetén). Az aktivitás tekintetében a tartós választ mutatók egyharmadánál jelentett 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 ribavirint, 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 (12. táblázat).

12. táblázat Az újbóli kezelésre választ mutatók aránya korábban sikertelenül kezelt betegekénél					
	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 (497/2290) 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	57,7 (243/645) 52,8; 62,6
1-es és 4-es genotípus	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (64/122) 32,7; 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)	77,9 (50/77) 61,9; 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; 84,6	53,6 (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 (270/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,3 (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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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-lánreakcióval történik

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

Összességében 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 első 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 interferon alfa-2b kombinációjával

Két vizsgálatban értékelték a ribavirin + interferon alfa-2b kombináció alkalmazását visszaeső betegekben (C95-144 és I95-145); 345 krónikus hepatitis B-ben szenvedő, korábbi interferon-kezelést követően visszaeső beteget kezeltek hat hónapig, tovább 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, pl. a vírusszinttől, HCV genotípustól és szövettani stádiumtól függetlenül megmaradt.

Hosszú távú hatásossági adatok-Felműtél

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 folyamatos vírusnegativitás klinikai kimenetelre gyakorolt hatásának felmérése volt. A kezelés után, 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 relapszusba 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: 93-99%), a pegilált interferon alfa-2b (ribavirinnel vagy anélkül) kezelésben részesülő betegekre vonatkoztatva pedig 99% (95% CI: 98-100%) volt. A krónikus HCV interferon alfa-2b-vel (pegilált, ill. nem pegilált, ribavirinnel vagy anélkül) 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 és serdülők

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ribavirin peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy multicentrikus vizsgálatba 3 és 17 év közötti, kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeket és serdülőt választottak be, akiknél kimutatható volt a HCV-RNS, és naponta 15 mg/ttkg

ribavirinnel kezelték őket heti egyszeri 60 µg/m² 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 követték. 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 **13. táblázat** foglalja össze.

13. táblázat Tartós virológiai válaszarány [n ^{a,b} (%)] 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 hozzárendelt kezelési időtartam.

c: Az alacsony vírusterheltséggel bíró (< 600 000 NE/ml), 3-as genotípusú betegeket 24 hétig kezelték, a magas vírusterheltséggel bírókat (≥ 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 millióNE/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% ≤ 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 **14. táblázat** foglalja össze.

14. táblázat Tartós virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél	
	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap + interferon alfa-2b 3 millióNE/m² hetente 3-szor
Összesített 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 a követési periódus során

Hosszú távú hatásossági adatok

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 betegeknek, 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 relapszus az 5 évig tartó követés ideje alatt.

Ribavirin peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy 5 évig tartó hosszú távú, megfigyelésen alapuló, követéses klinikai vizsgálatban 97 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 betegeknek, 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 kivétellel 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 ribavirinnel történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményez, 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).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egy egészséges felnőtt alanyokon, egyszeri dózisú ribavirinnel végzett, keresztezett vizsgálatban a kapszulás és a belsőleges oldatos kiszáradási forma bioekvivalensnek bizonyult.

Felszívódás

A ribavirin egyetlen adag orális adását követően gyorsan felszívódik (átlagos T_{max} = 1,5 óra), amit gyors megoszlás és elnyújtott eliminációs fázis követ (egyetlen adag abszopció, megoszlási és eliminációs felezési ideje rendre 0,05, 3,73, illetve 79 óra). Az abszopció kiterjedt, a radioizotóppal jelölt adag körülbelül 10%-a választódik ki a székkel. Az abszolút biohasznosulás azonban körülbelül 45%-65%, ami valószínűleg első passz metabolizmus következménye. Lineáris kapcsolat van az adag és az AUC_{0-t} között egyszeri 200-1200 mg közötti ribavirin-adagot adva. A megoszlási térfogat körülbelül 5000 l. A ribavirin nem kötődik plazmafehérjékhez.

Eldobás

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 anyagszereútja 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 a nem plazma kompartmentekből származó lassú eliminációra utal.

Bejutása az ondófoliadékba

Vizsgálták a ribavirin ondófoliadék útján történő átadását. A ribavirin koncentrációja az ondófoliadékban 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 nőtt, ha nagy zsírtartalmú élelmiszerrel alkalmazták (az AUC_{tf} és a C_{max} is 70%-kal nőtt). Lehetséges, hogy a biohasznosulás növekedése ebben a vizsgálatban a ribavirin passzázásának 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 közzétett adatok alapján a ribavirin egyadagos farmakokinetikája (az AUC_{tf} és C_{max} is nőtt) a károsodott veseműködésű betegeknél a kontroll vizsgálati személyekkel (kreatinin-clearance > 90 ml/perc) összehasonlítva megváltozott. A kontroll vizsgálati személyekkel összehasonlítva az átlag AUC_{tf} háromszoros volt azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknek a kreatinin clearance-e 10 és 30 ml/perc között volt. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknek a kreatinin clearance-e 30 és 50 ml/perc között volt, az AUC_{tf} kétszeres volt a kontroll vizsgálati személyekéhez képest. Ez valószínűleg a látszólagos clearance csökkenésének következménye ezeknél a betegeknél. A ribavirin koncentrációit a hematolízis 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)

Speciálisan idősekre vonatkozó farmakokinetikai értékelést nem végeztek. Azonban, egy populációs farmakokinetikai vizsgálatban az életkor nem volt kulcsfontosságú 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 és serdülők

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 µg/m²/hét mennyiségű peginterferon alfa-2b-dózist kapó gyermekeknél és serdülőknél az expozíció log-transzformált becsült aránya az adagolás ideje alatt várhatóan 58% (90% CI: 141-177%), magasabb, mint ami az 1,5 µg/ttkg/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 és interferon alfa-2b ismételt dózisának farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél, a **15. táblázat** foglalja össze. A ribavirin és interferon alfa-2b (normalizált dózis mellett) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

Paraméter	Ribavirin 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 millió NE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (25)	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 szájpada, 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 az utódok túlélése csökkent.

Egy juvenilis patkányokon végzett toxicitási vizsgálat során 7 napostól 63 napos korig 10, 25 és 50 mg/ttkg ribavirinnel kezelt patkánykölyköknél dózisfüggő növekedés-lassulást figyeltek meg, mely kis mértékű testszűz-, 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 dózishoz a tibia- és a femurméret-különbségek minimálisak, de statisztikailag szignifikánsak voltak. Hisztopatológiai csonteltéréseket nem figyeltek meg. Az idegrendszer- és a viselkedés, illetve a reprodukciós rendszer fejlődésére gyakorolt, ribavirin okozta hatásokat nem észlelték. A patkánykölyköknél elért plazmakoncentrációk a humán terápiás adaggal elért plazmakoncentrációk alatt voltak.

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

Három és 6 hónapos, egereken végzett vizsgálatokban, amelyekben a ribavirin herére és spermiumokra kifejtett hatásait 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 spermatogenetikus 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/ttkg 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 rágszálókban, 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 ribavirin nem okoz 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 megfigyeltek volna. A kezeléssel összefüggő legjelentősebb változás a reverzibilis, enyhe vagy mérsékelt anaemia volt, amely súlyosabb volt, mint amit a hatóanyagok önmagukban okoztak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatartalom

Kalcium-hidrogénfoszfát
Kroszkarmellóz-nátrium
Povidon
Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Titán-dioxid. (E171)
Zselatin

Kapszula jelölése

Sellak
Titán-dioxid (E171)
Indigókármin

6.2 Inkompatibilitások

Nem kezelezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Ribavirin Teva kapszula polivinil-klorid (PVC)/polietilén (PE)/polivinilidén-klorid

(PVdC)-alumínium buborékcsoomagolásba van csomagolva.

84, 112, 140 és 168 kapszulát tartalmazó kiserelések.
Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszerkészítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/509/001 - 84 kemény kapszula
EU/1/09/509/002 - 112 kemény kapszula
EU/1/09/509/003 - 140 kemény kapszula
EU/1/09/509/004 - 168 kemény kapszula

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. március 31.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. január 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET:

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Teva Pharma SLU
C/C, n° 4
Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanyolország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELJÁRÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciapontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

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

Kockázatkezelési terv

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 84, 112, 140, 168 kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ribavirin Teva 200 mg kemény kapszula
ribavirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg ribavirin kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖVÉBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

LEJÁRATI IDŐ

EXP

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

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/509/001 (84 kemény kapszula)
EU/1/09/509/002 (112 kemény kapszula)
EU/1/09/509/003 (140 kemény kapszula)
EU/1/09/509/004 (168 kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHELYESÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSIÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ribavirin Teva 200 mg kemény kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Közvetlen csomagolás (Buborékcsomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ribavirin Teva 200 mg kemény kapszula
ribavirin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ribavirin Teva 200 mg kemény kapszula

ribavirin

Mielőtt elkezdheti 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 kezelőorvosához, 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 Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészt 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 Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ribavirin Teva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Ribavirin Teva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ribavirin Teva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Ribavirin Teva kemény kapszula hatóanyaga a ribavirin. Ez a gyógyszer a hepatitisz C vírus szaporodását gátolja. A Ribavirin Teva önmagában nem alkalmazható.

Attól függően, hogy Önnek milyen genotípusú hepatitisz C vírusfertőzése van, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Önt ennek a gyógyszernek és egyéb gyógyszereknek a kombinációjával kezeli. Kezelésében további korlátozásokat jelenthet, ha Önt már kezelték, illetve még nem kezelték krónikus hepatitisz C-fertőzéssel. Kezelőorvosa a legmegfelelőbb kezelést fogja választani.

A Ribavirin Teva és egyéb gyógyszerek kombinációja krónikus hepatitisz C-ben (HCV) szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál.

A Ribavirin Teva alkalmazható olyan gyermekgyógyászati betegeknél (3 éves és idősebb gyermekek és serdülők), akik korábban nem kaptak kezelést és akik nem szenvednek súlyos májbetegségben.

A 47 kg-nál kevesebb testtömegű gyermekgyógyászati betegek (gyermekek és serdülők) számára az oldatos gyógyszerforma áll rendelkezésre.

Ha további kérdései vannak a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

2. Tudnivalók a Ribavirin Teva szedése előtt

Ne szedje a Ribavirin Teva-t

Ne alkalmazza a Ribavirin Teva-t, amennyiben az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre, vagy az Ön által gondozott gyermekre.

A Ribavirin Teva alkalmazása előtt **beszéljen kezelőorvosával** vagy **gyógyszerészével**, ha:

- **allergiás** a ribavirinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- **terhes**, vagy **terhességet tervez** (lásd a „Terhesség és szoptatás” fejezetet).
- **szoptat**.
- súlyos **szív**problémája volt az elmúlt hat hónapban.
- a **vérével problémák** vannak, mint például anémia (alacsony vörösvértestszám), talasszémia és sárlósejtes anémia.

Emlékeztető: Kérjük, olvassa el a „Ne szedje a ...” című fejezetet az e gyógyszerrel kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek Betegtájékoztatójában is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A ribavirin és a (peg)interferon alfa kombinációs terápiával számos súlyos mellékhatást hoztak összefüggésbe. Ezek közé tartozik:

- Pszichiátriai és központi idegrendszeri hatások (pl.: depresszió, öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet és agresszív viselkedés stb.). Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzí, 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.
- Súlyos szemészeti rendellenességek
- Fog- és fogágybetegségek: Fog- és fogínybetegségeket jelentettek ribavirin és kombinációban (peg)interferon alfa-2b-t kapó betegeknél. 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.
- Néhány gyermeknél és serdülőnél előfordulhat, hogy nem ér el a felnőttkori teljes magasságot.
- A pajzsmiriggyel kapcsolatos hormonszint (TSH) emelkedett gyermekeknél és serdülőknél

Gyermekek és serdülők

Ha Ön gyermeket gondoz és a kezelőorvos úgy dönt, hogy nem halasztja el a peginterferon alfa-2b-vel vagy az interferon alfa-2b-vel történő kombinációs kezelést felnőttkorig, fontos figyelembe venni, hogy ez a kombinációs terápia gátolt növekedést idéz elő, amely néhány beteg esetében visszafordíthatatlan lehet.

Ezenkívül az alábbi események fordultak elő Ribavirin Teva-t szedő betegeknél:

Hemolízis: A Ribavirin Teva a vörösvértestek szétesését okozhatja, ami vérszegénységet idéz elő, amely károsíthatja a szív működését és súlyosbíthatja szívbetegségét.

Pancitopénia: A Ribavirin Teva peginterferonnal együtt alkalmazva vérlemezkéi, vörösvértestjei és fehérvérsejtjei számának csökkenését okozhatja.

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

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

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

Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön, vagy az Ön által gondozott gyermek:

- fogamzóképes korú **nő** (lásd a „Terhesség és szoptatás” fejezetet).
- **férfi**, akinek partnere fogamzóképes korú nő (lásd a „Terhesség és szoptatás” fejezetet).
- **szívvel** korábban már problémák voltak vagy szívbetegségben szenved.
- a hepatitisz C fertőzésen kívül egyéb **máj**betegsége is van.
- **vese**problémája van.
- **HIV** (humán immundeficiencia vírus) fertőzésben is szenved (HIV-pozitív) vagy egyéb immunrendszeri betegsége van vagy volt.

Kérjük, a biztonságosságról szóló részletesebb információkat olvassa el a (peg)interferon alfa Betegtájékoztatójában.

Emlékeztető: Kérjük, a kombinációs kezelés megkezdése előtt olvassa el a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” fejezetet a Ribavirin Teva-val kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek Betegtájékoztatójában is.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Amennyiben a gyermek 47 kg-nál alacsonyabb testtömegű vagy nem képes lenyelni a kapszulákat, rendelkezésre áll a ribavirin felsőleges oldat.

Egyéb gyógyszerek és a Ribavirin Teva

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben Ön vagy az Ön által gondozott gyermek jelenleg szed, nemrégiben szedett vagy szedni tervez:

- azatioprint, amely az immunrendszere működését gyengíti. Ha ezt a gyógyszert ribavirinnel kombinációban kapja, nagyobb lehet a súlyos vérképtérések kialakulásának kockázata.
- **humán immundeficiencia vírus (HIV)**-ellenes gyógyszereket [nukleozid reverz transzkriptáz gátló („nucleoside reverse transcriptase inhibitor” - **NRTI**), és/vagy kombinált antiretrovirális kezelést („combined anti-retroviral therapy” - **cART**)] kap:
 - Az alfa-interferonnal és ezzel a gyógyszerrel történő kezelés egy HIV-ellenes gyógyszerrel egyidejűleg alkalmazva fokozhatja a tejsavas acidózis, a májbetegség és a vérképtérések kialakulásának kockázatát (az oxigént szállító vörösvértestek, a fehérvérsejtek bizonyos típusainak, melyek a fertőzéseket küzdik le és a véralvadásért felelős sejttes elemek, a vérlemezkék számának csökkentése).
 - A **zidovudinnal** vagy **sztavudinnal** történő kezelés esetében nem biztos, hogy ez a gyógyszer megváltoztatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Ezért a vért rendszeresen ellenőrizni fogják, hogy megbizonyosodjanak róla, HIV fertőzése nem rosszabbodott. Ha rosszabbodás jelentkezik, kezelőorvosát kérje eldönteni, hogy a Ribavirin Teva-kezelést meg kell-e változtatni vagy sem. Ezen felül, 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 együttes használata nem javasolt.
 - A tejsavas acidózis (tejsav felszaporodása a szervezetben) és hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának a kockázata miatt a **ribavirin** és a **didanozin** együttes használata nem javasolt, a **ribavirin** és a **sztavudin** együttes használata pedig kerülendő.
 - Az előrehaladott májbetegségben szenvedő, HIV-vel társfertőzött, cART-kezelésben részesülő betegeknél fokozott lehet a májfunkció rosszabbodásának veszélye. A kezelést önmagában vagy ribavirinnel kombinációban alkalmazott alfa-interferonnal kiegészítve, a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Emlékeztető: Kérjük, mielőtt elkezdi az ezzel a gyógyszerrel történő kombinációs kezelést, olvassa el az „Egyéb gyógyszerek” fejezetet a Ribavirin Teva-val kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek Betegtájékoztatójában is.

Terhesség és szoptatás

Amennyiben Ön **terhes**, tilos ezt a gyógyszert szednie! Ez a gyógyszer 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** közösülhet. 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 partnernőjének is hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a gyógyszernek a szedése alatt és az azt követő 7 hónapban. Ezt kezelőorvosával beszélheti meg (lásd a „Ne szedje a Ribavirin Teva-t” fejezetet).

Ha Ön **szoptat**, tilos ezt a gyógyszert szednie! A szoptatást abba kell hagynia ezen gyógyszer szedésének elkezdése előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban a Ribavirin Teva-val kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet, vagy ne kezeljen gépeket, ha a kezeléstől fáradt, álmos vagy zavart lesz.

A Ribavirin Teva nátriumot tartalmaz

Ez a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Ribavirin Teva-t?

Általános információ a gyógyszer szedésével kapcsolatban:

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne vegyen be az előírtnál több gyógyszert, és szedje a gyógyszert az előírt ideig. Kezelőorvosa határozza meg az Ön, illetve az Ön által gondozott gyermek testsúlya alapján a gyógyszer szükséges adagját.

Felnőttek

A Ribavirin Teva ajánlott adagja és a kezelés időtartama függ a beteg testtömegétől és a kombinációban alkalmazott gyógyszerektől.

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél

Az adagolás 3 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél függ a beteg testtömegétől és a kombinációban alkalmazott gyógyszerektől. A Ribavirin Teva ajánlott adagját interferon alfa-2b-vel vagy peginterferon alfa-2b-vel kombinációban az alábbi táblázat tartalmazza.

A Ribavirin Teva adagja a testtömeg alapján, kombinációban alkalmazva interferon alfa-2b-vel vagy peginterferon alfa-2b-vel, 3 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél		
Ha a gyermek testtömege (kg)	A Ribavirin Teva szokásos napi adagja	A 200 mg-os kapszulák száma
15 - 49	600 mg	1 db kapszula reggel és 2 db kapszula este
50 - 65	800 mg	2 db kapszula reggel és 2 db kapszula este
> 65	Lásd felnőtt adag	

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

Emlékeztető: Ez a gyógyszer egyéb gyógyszerekkel kombinációban alkalmazható hepatitisz C vírusfertőzésben. A teljes információért feltétlenül olvassa el a „Hogyan kell alkalmazni” fejezetet a Ribavirin Teva-val kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek Betegtájékoztatójában is.

Ha az előírtnál több Ribavirin Teva-t vett be

Értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amilyen hamar csak lehet.

Ha elfelejtette bevenni a Ribavirin Teva-t

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 készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Kérjük, olvassa el a „Lehetséges mellékhatások” fejezetet a Ribavirin Teva-val kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek Betegtájékoztatójában is.

Mint minden gyógyszer, így ez gyógyszer is, egyéb gyógyszerekkel kombinációban okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Bár lehet, hogy nem mindegyik felsorolt mellékhatás jelentkezik, előfordulásuk esetén orvosi kezelést igényelhetnek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik egyéb gyógyszerekkel történő kombinációs kezelés esetén:

- mellkasi fájdalom vagy tartós köhögés; változások a szívverésben; 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 vizelés
- súlyos orrvérzés
- láz vagy hidegrázás, ami néhány nappal a kezelés kezdete után jelentkezik
- látás- vagy hallászavar
- súlyos bőrkiütés vagy bőrvörösség.

A következő mellékhatásokat jelentették e gyógyszer és az interferon alfa készítmény kombinációja esetén **felnőtteknél**:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek):

- 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 átalvásával,
- köhögés, szájszárazság, torokgyulladás,
- hasmenés, szédülés, láz, influenzaszerű tünetek, fejfájás, hányinger, hidegrázás, vírusfertőzés, hányás, gyengeség,
- étvágytalanság, fogyás, hasi fájdalom,
- bőrszárazság, irritáció, hajhullás, viszketés, izomfájdalom, izomsajgás, ízületi- és izomfájdalom, bőrkiütés.

Gyakran jelentett mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- a véralvadásért felelős sejtek számának csökkenése, mely véraláfutást és spontán vérzést okozhat, a fehérvérsejtek azon típusának csökkenése, mely a fertőzéseket küzdi 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, fülcsengés, fülgyulladás, fülfájdalom, ajakherpesz, ízérváltozás, ízérvés elvesztése, fogínyvérzés vagy sebek a szájban, égő érzés a nyelven, kisebesedett nyelv, ínygyulladás, fogbetegség, migrén, légúti fertőzés, melléküreggyulladás, orrvérzés, száraz köhögés, szapora vagy nehezített légzés, orrdugulás vagy orrfolyás, szomjúság, fogrendellenesség,
- szívzöreje (rendellenes szívhangok), mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés, ájulásérzés, rossz közérzet, kipirulás, fokozott verejtékezés, rossz melegtüroképesség és fokozott izzadás, alacsony vagy magas vérnyomás, szívdobogás-érzés (erős szívverés), gyors szívverés,
- puffadás, székrekedés, emésztési zavar, bélgázosság, fokozott étvágy, vastagbél-irritáció, a prosztatata 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 elhúzódó menstruációs vérzés, fájdalmas menstruáció, petefészek- vagy hüvelyrendellenesség, emlőfájdalom, merevedési zavar,
- rendellenes hajszerkezet, pattanások, ízületi gyulladás, bőr alatti hegyszúrás, ekcéma (gyulladt, vörös, viszkető és száraz bőr esetleg nedvedző sebekkel), csalánkiütés, fokozott vagy csökkent tapintásérzés, körömröndellenesség, izomgörcsök, zsibbadtság vagy bizsergésérzés, végtagfájdalom, ízületi fájdalom, remegő kezek, pikkelysömör, puffadt vagy duzzadt kezek, bokák, érzékenység a napfényre, foltos előemelkedő bőrképződés, bőrpír vagy eltérés a bőrön, arcduzzanat, nyirokcsomó-duzzanat, izomfeszülés, dacryanát (nem meghatározott), bizonytalan járás, a vízháztartás zavara.

Nem gyakran jelentett mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

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

Ritkán jelentett mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- görcsök,
- tüdőgyulladás,
- reumás ízületi gyulladás, veseproblémák,
- fekete vagy szurokszerű széklet, súlyos hasi fájdalom,
- szarkoidózis (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség),
- égőgyulladás.

Megyon ritkán jelentett mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- öngyilkosság,
- szélütés (agyér katasztrófa).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (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.

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

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

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek):

- 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, viszketés, izomfájdalom, izomsajgás, ízületi és izomfájdalom, bőrkiütés.

Gyakran jelentett mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- a véralvadásért felelős sejtek számának csökkenése (mely véraláfutást és spontán vérzést okozhat),
- emelkedett zsírsavszint a vérben, túl sok húgysav a vérben (mint a köszvényénél), pajzsmirigy-túlműködés (ami idegességet, hőérékenységet és fokozott izzadást, fogyást, szívdobogás érzést, remegést okozhat),
- nyugtalanság, düh, agresszív viselkedés, viselkedészavar, figyelemzavar, érzelmi labilitás, ájulás, szorongás vagy idegesség, fázás, zavartság érzése, nyugtalanság érzése, álmodás érzése, közönyösség, érdektelenség, hangulatváltozások, fájdalom, nem pihentető alvás, alvajárás, öngyilkossági kísérlet, alvási nehézség, szokatlan álmok, készletelés saját magában való károkozásra,
- bakteriális fertőzések, megfázás, gombafertőzések, látászavar, szemszárazság vagy könnyezés, fülfertőzés, szemirritáció vagy -fájdalom vagy szemfertőzés, ízérzés változása, hangváltozás, ajakherpesz, köhögés, ínygyulladás, orrvérzés, orrirritáció, szájüregi fájdalom, torokgyulladás, szapora légzés, légúti fertőzések, szájkak hámlása és a szájzug kirepedése, légszomj, orrmelléküreg-gyulladás, tüdőgyulladás, szájsebek, kisebesedett nyelv, orrdugulás vagy orrfolyás, torokfájdalom, fogfájás, fogtárgyog, 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,
- vizeleti zavarok, húgyúti fertőzés,
- fájdalom vagy rendszertelen havi vérzések, illetve a menstruáció kimaradása, rendellenesen bő és elhúzódó menstruációs vérzés, hüvelyprobléma, hüvelygyulladás, herefájdalom, férfias jelleg kialakulása,
- viszketések, bőr alatti bevérvések, ekcéma (gyulladt, vörös, viszkető és száraz bőr esetleg nedvedző sebekkel), a tapintásérzés fokozódása vagy csökkenése, fokozott verejtékezés, fokozott izommozgás, izommerevség, végtagfájdalom, körömelváltozás, zsibbadás vagy bizsergő érzés, sápadt bőr, foltos, előemelkedő bőrkiütés, kézremegés, bőrpír vagy eltérés a bőrön, bőrszíneződés, bőrérzékenység a napfényre, bőrséb, fokozott vízvisszatartás miatti vizenyő, mirigyek duzzanata (nyirokmirigy-duzzanat), remegés, daganat (nem meghatározott).

Nem gyakran jelentett mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- viselkedészavar, érzelmi zavar, félelem, rémálom,
- a szemhéj belső felét borító nyálkahártya vérvése, homályos látás, álmodás, fényérékenység, szemviszketés, arcfájdalom, ínygyulladás,
- kellemetlen érzés a mellkasban, nehezített légzés, tüdőfertőzés, kellemetlen érzés az orrban, tüdőgyulladás, sípoló légzés,

- alacsony vérnyomás,
- májnagyobbodás,
- fájdalmas menstruáció,
- végbélnyílás viszketése (bélférges), hólyagos bőrkiütés (övsömör), tapintásérzés csökkenése, izomrángás, bőrfájdalom, sápadtság, bőrhámlás, vörösség, duzzanat.

Saját magukban való károkozásra irányuló kísérletet is jelentettek felnőttek, gyermekek és serdülők esetében.

E gyógyszer 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 energiahiány,
- érzéksalódás, felső és alsó légúti fertőzés,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- súlyos kiütések, melyek együttjárhatnak a szájnyálkahártya, az orrnyálkahártya, 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 e gyógyszer és egy alfa-interferon készítmény kombinációja kapcsán:

- zavaros gondolatokat, nem létező hangok hallását, illetve képek látását, megváltozott tudatállapotot, tájékozódási zavart,
- angioödémát (kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyálkahártya vagy garat duzzanata, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést),
- Vogt-Koyanagi-Harada-szindrómát (egy a szem, bőr és a fül, agy és gerincvelő hártáit érintő autoimmun gyulladásos betegség),
- hörgőgörcsöt és anafilaxiát (súlyos, az egész testet érintő allergiás reakció), állandó köhögést,
- szemproblémákat, beleértve a látóideghártya károsodást, a látóideghártyát ellátó verőér elzáródását, látóideg-gyulladást, szemduzzanatot és vattatépés szerű foltokat (fehér lerakódások a látóideghártyán),
- a has megnagyobbodását, gyomorégést, székelési nehézséget, illetve fájdalmas székélést,
- heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), bőr alatti bevérzéseket, a végtagokban jelentkező heves fájdalmat, láb-, illetve combfájdalmat, mozgásterjedelem beszűkülését, merevséget, szarkoidózist (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség).

E gyógyszer peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban okozhat továbbá:

- sötét, zavaros vagy rendellenes színű vizeletet,
- légzési nehézséget, szívritmusváltozást, mellkasi fájdalmat, bal karba sugárzó fájdalmat, állkapocsfájdalmat,
- eszméletvesztést,
- arc- és arcbőrbővülést, -petyhüdtséget, -gyengeséget, a tapintásérzés elvesztését,
- látásvesztést.

Ha mellékhatások bármelyikének észlelése esetén Ön vagy gondviselője haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Amennyiben Ön **HCV/HIV társfertőzésben szenvedő felnőtt beteg, és HIV-ellenes kezelésben** (kombinált retrovírus-ellenes kezelés (cART)) **részesül**, e gyógyszer és peginterferon alfa hozzáadása a kezeléshez ronthatja a májfunkcióját és növelheti a tejsavas acidózis (a vér savassá válása), májelégtelenség, vérképzési zavarok (az oxigént szállító vörösvértestek, a fehérvérsejtek egyik típusának, a fertőzéseket leküzdő sejteknek és a véralvadásért felelős sejt elemek, a vérlemezkék számának csökkenése) kialakulásának a kockázatát (NRTI).

A HCV/HIV társfertőzésben szenvedő, cART-kezelésben részesülő betegeknél a következő mellékhatások fordultak elő a ribavirin és peginterferon alfa-2b kombinációs kezeléssel kapcsolatban (fentebb a felnőttek mellékhatásainál nem kerültek felsorolásra):

- csökkent étvágy,
- hátfájás,
- CD4-típusú fehérvérsejtek számának csökkenése,
- zsíryanycsere-zavar,
- májgyulladás,
- végtagfájdalom,
- szájüregi kandidiázis (szájpenész),
- különböző vérvizsgálati eredmények kóros eltérései.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban 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 Teva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ne alkalmazza a Ribavirin Teva-t, 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 a Ribavirin Teva?

A készítmény hatóanyaga 200 mg ribavirin.

Egyéb összetevők: kalcium-hidrogénfoszfát, kroszkarmellóz-nátrium, povidon, magnézium-sztearát. A kapszulahéj, titán-dioxidot (E171) és zselatint tartalmaz. A kapszulahéjon található jelölőfesték szelakot, titán-dioxidot (E171) és indigókármint tartalmaz.

Milyen a Ribavirin Teva külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Ribavirin Teva egy fehér, átlátszatlan, kék tintával jelölt kemény kapszula.

A Ribavirin Teva különböző, 84, 112, 140 vagy 168 db kapszulát tartalmazó kiserelésekben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Kezelőorvosa az Önnek legjobban megfelelő kiserelést fogja felírni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13., Debrecen H-4042
Magyarország

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

Teva Pharma SLU
C/C, n° 4
Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanyolország

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 22660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S.
Tlf: +45 44980000

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

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

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.