

Neberegistruotas vaistinis preparatas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ribavirin Mylan 200 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 200 mg ribavirino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 15 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Balta nepermatoma kapsulė su žalios spalvos tekstu „riba/200“ ir baltu nepermatomu dangteliu su žalios spalvos tekstu „riba/200“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ribavirin Mylan kietosios kapsulės taikomos lėtinio hepatito C infekcijos gydymui ir gali būti vartojamos tik kombinuotai su interferonu alfa-2b (suaugusiems, vaikams, turintiems 3 metus ir vyresniems, ir paaugliams). Ribavirinas neturi būti vartojamas monoterapijai.

Nėra saugumo arba efektyvumo duomenų apie ribavirino naudojimą su kitomis interferono formomis (t.y., ne alfa-2b).

Žr. taip pat interferono alfa-2b Preparato charakteristikų santrauką (PCS) išrašymo informacijai, konkrečiai taikomai šiam preparatui.

Anksčiau preparato nevartoję pacientai

Suaugę pacientai (18 metų amžiaus ir vyresni): Ribavirin Mylan yra skiriamas vartoti kombinuotai su interferonu alfa-2b, gydant pacientus, sergančius bet kokio tipo lėtiniu hepatitu C, išskyrus genotipą 1, anksčiau negydytus, be kepenų dekomensacijos, su padidėjusia alanino aminotransferaze (ALT), kurių yra teigiami rezultatai (LHC-RNR serumui) (žr. skyrių 4.4).

Vaikai (3 metų amžiaus ir vyresni vaikai bei paaugliai): Ribavirin Mylan yra skiriamas vartoti kombinuotai su interferonu alfa-2b, gydant vaikus, turinčius 3 metus ir vyresnius, ir paauglius, sergančius visų tipų lėtiniu hepatitu C, išskyrus genotipą 1, anksčiau negydytus, be kepenų dekomensacijos, kurių yra teigiami rezultatai LHC-RNR serumui. Sprendžiant neatidėti gydymo iki priemonetystės, svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu gali sukelti augimo slopinimą, kuris kai kuriems pacientams gali būti negrįžtamas. Sprendimas dėl gydymo turi būti priimtas kiekvienu individualiu atveju (žr. 4.4 skyrių).

Anksčiau nesėkmingai gydyti pacientai

Suaugę pacientai: Ribavirin Mylan yra skiriamas vartoti kombinuotai su interferonu alfa-2b, gydant pacientus, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau reagavo į interferono alfa monoterapiją (su alanino aminotransferazės normalizacija gydymo pabaigoje), tačiau kuriems vėliau liga recidyvavo (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti ir stebėti gydytojas, patyręs gydant lėtinį hepatitą C.

Ribavirin Mylan reikia vartoti kartu su interferonu alfa-2b.

Taip pat žr. interferono alfa-2b Preparato charakteristikų santrauką (PCS), kurioje pateikta išsami informacija dėl skyrimo, konkrečiai taikoma šiam vaistiniam preparatui.

Dozavimas

Ribavirin Mylan kietųjų kapsulių dozė turi remtis paciento kūno svoriu. Ribavirino kietos kapsulės turi būti vartojamos *per os* kasdien dvejomis atskiromis dozėmis (ryte ir vakare) su maistu.

Suaugę pacientai:

Ribavirin Mylan turi būti vartojamas kombinuotai su interferonu alfa-2b (3 mln. tarptautinių vienetų tris kartus per savaitę)

Ribavirin Mylan kietųjų kapsulių dozė remiasi paciento kūno svoriu (**1 lentelė**)

Skyrimo režimas turi būti pasirinktas priklausomai nuo kombinuoto gydymo numatomo efektyvumo ir saugos individualiam pacientui (žr. 5.1 skyrių).

1 lentelė Ribavirin Mylan dozė remiasi pacientų kūno svoriu		
Paciento svoris (kg)	Ribavirin Mylan dozė	200 mg. kapsulių skaičius
<65	800 mg.	4 ^a
65 – 80	1000 mg.	5 ^b
81 - 105	1200 mg.	6 ^c
>105	1400 mg.	7 ^d

a: 2 ryte, 2 vakare

b: 2 ryte, 3 vakare

c: 3 ryte, 3 vakare

d: 3 ryte, 4 vakare

Ribavirinas kombinuotai su interferonu alfa-2b:

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, rekomenduojama, kad pacientai būtų gydomi mažiausiai šešis mėnesius. Klinikinių tyrimų, kur pacientai buvo gydomi metus, pacientams, kurie neparodė virologinės reakcijos po šešių mėnesių gydymo (LHC-RNR žemiau aptikimo lygio), buvo maža tikimybė tapti nuosekliais virologijos respondентаis (LHC-RNR žemiau žemesniojo aptikimo lygio, praėjus šešiesiems mėnesiams po to, kaip buvo nutrauktas gydymas).

Gydymo trukmė – anksčiau preparato nevartoję pacientai

- Genotipai - ne 1: Sprendimai pratęsti terapiją iki vienerių metų pacientams, kurių LHC-RNR yra neigiamas po šešių mėnesių gydymo, turi remtis kitais prognostiniais faktoriais (pvz., amžius >40 metų, vyriškos lyties, tiltinė fibrozė).

Gydymo trukmė – pakartotinis gydymas:

- 1 genotipas: jei po šešių gydymo mėnesių HCV-RNR rodiklis neigiamas, gydymas turi būti tęsiamas dar šešis mėnesius (t. y. Bendra gydymo trukmė turi būti vieneri metai).
- Genotipai - ne 1: Sprendimai pratęsti terapiją iki vienerių metų pacientams, kurių LHC-RNR yra neigiamas po šešių mėnesių gydymo, turi remtis kitais prognostiniais faktoriais (pvz., amžius >40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Vaikų populiacija

Pastaba: pacientams, kurių svoris < 47 kg arba kurie negali praryti kapsulės, yra skirtas ribavirino geriamasis tirpalas ir prireikęs reikia vartoti jį.

Ribavirin Mylan dozavimas vaikams ir paaugliams nustatomas atsižvelgiant į kūno svorį, o interferono alfa-2b – į kūno paviršiaus plotą.

Dozė, skiriama gydant Ribavirin Mylan kartu su interferonu alfa-2b pediatriiniams pacientams

Klinikiniuose tyrimuose, atliktuose šiose populiacijose, ribavirinas ir interferonas alfa-2b buvo vartojamas dozuojant atitinkamai 15 mg/kg per dieną ir 3 MTV/m² tris kartus per savaitę (**2 lentelė**).

2 lentelė Kartu su interferonu alfa-2b skiriamo Ribavirin Mylan dozavimas vaikams ir paaugliams pagal kūno svorį		
Paciento svoris (kg)	Dienos Ribavirin dozė	200 mg. kapsulių skaičius
47 - 49	600 mg.	3 kapsulės
50 - 65	800 mg.	4 kapsulės
>65	Žr. dozavimo suaugusiems lentelę (1 lentelę)	

^a1 ryte, 2 vakare

^b2 ryte, 2 vakare

Gydymo trukmė vaikams ir paaugliams

- Genotipas 2 arba 3: Rekomenduojama gydymo trukmė – 24 savaitės.

Dozės modifikavimas visiems pacientams

Jei gydymo Ribavirin Mylan ir interferonu alfa-2b metu išsivysto labai stiprios neigiamos reakcijos arba laboratorinės anomalijos, kiekvieno preparato dozavimas, jei reikalinga, turi būti modifikuotas, kol neigiamos reakcijos sumažės. Klinikinių tyrimų metu dozių modifikavimui buvo sukurtos rekomendacijos (žr. Dozavimo modifikavimo rekomendacijos, **3 lentelė**). Kadangi dozavimo laikymasis gali būti svarbus terapijos rezultatams, dozė turi būti kaip galima arčiau rekomenduojamos standartinės dozės. Negalima buvo paneigti galimybės, kad ribavirino dozės sumažinimas turės potencialiai neigiamą poveikį efektyvumo rezultatams.

3 lentelė Rekomendacinės dozavimo modifikacijos taikant kombinuotą gydymą, paremtos laboratoriniais parametrais			
<u>Laboratoriniai rodmenys</u>	Sumažinti tik Ribavirin Mylan dienos dozę (žr. 1 pastabą), jei:	Sumažinti tik interferono alfa-2b dozę (žr. 2 pastabą), jei:	Nutraukite kombinuotą gydymą, jei atliekant tyrimą gauta ši apatinė vertė:**
Hemoglobinas	<10 g/dl	-	<8,5 g./dl
Suaugusiems: Hemoglobinas tiriant pacientus su stabilios širdies ligos istorija Pediatriiniams pacientams: netaikoma (žr. 4.4 skyrių)	≥ 2 g/dl hemoglobino sumažėjimas per bet kurį 4 savaitių laikotarpį gydymo metu (nuolatinis dozės sumažinimas)		<12 g/dl po 4 savaitių dozės sumažinimo
Leukocitai	-	$<1,5 \times 10^9/l$	$<1,0 \times 10^9/l$
Neutrofilai	-	$<0,75 \times 10^9/l$	$<0,5 \times 10^9/l$
Trombocitai	-	Suaugusieji $<50 \times 10^9/l$ Pediatriiniai pacientai $<70 \times 10^9/l$	Suaugusieji $<25 \times 10^9/l$ Pediatriiniai pacientai $<50 \times 10^9/l$
Bilirubinas – tiesioginis	-	-	2,5 x normos viršutinė riba**
Bilirubinas – netiesioginis	>5mg./dl	-	Suaugusieji >4 mg./dl Pediatriiniai pacientai >5 mg./dl (daugiau nei 4 savaites)
Kreatininas serume	-	-	> 2,0 mg./dl
Kreatinino klirensas	-	-	Nutraukite Ribavirin Mylan vartojimą, jei kreatinino klirensas < 50 ml/min
Alanino aminotransferazė (ALT) arba aspartato aminotransferazė (AST)	-	-	2 x pagrindas ir >10 x normos viršutinė riba** arba 2 x pagrindas ir > 10 x viršutinė normos riba

* Normos viršutinė riba

** Žr. PCS, kur pateikta informacija apie interferono alfa-2b dozės modifikavimą ir nutraukimą.

1 pastaba: Suaugusiems pacientams, Ribavirin Mylan pirmasis dozės sumažinimas sudaro 200 mg. per dieną (išskyrus pacientams, kuriems skiriama 1400 mg., dozės sumažinimas turi sudaryti 400 mg. per dieną). Jei reikia, Ribavirin Mylan antrasis dozės sumažinimas - papildomas 200 mg. per dieną. Pacientai, kuriems Ribavirin Mylan dozė sumažinta iki 600 mg. per dieną, gauna vieną 200 mg. kapsulę ryte ir vieni 200 mg. kapsules vakare.

Vaikams ir pacientams paaugliams, gydomiems Ribavirin Mylan su interferonu alfa-2b, sumažinkite Ribavirin Mylan dozes iki 7,5 mg./kg. per dieną.

Pastaba Nr. 2: Suaugusiems pacientams ir vaikams ir paaugliams, gydomiems Ribavirin Mylan ir interferonu alfa-2b, sumažinkite alfa-2b dozę puse vienos dozės.

Ypatingosios pacientų grupės

Naudojimas pacientams su sutrikusia inkstų funkcija: Pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, ribavirino farmakokinetika yra pakeista dėl šiems pacientams kylančio sumažėjusio kreatinino klirensa (žr. 5.2 skyrių). Todėl yra rekomenduojama, kad inkstų funkcija būtų įvertinta visiems pacientams, prieš skiriant gydymą Ribavirin Mylan. Pacientai, kurių kreatinino klirensas < 50 ml. per minutę neturi

būti gydomi Ribavirin Mylan (žr. 4.3 skyrių). Subjektai su sutrikusia inkstų funkcija turi būti atsargiau stebimi dėl mažakraujystės vystymosi. Jei kreatininas serume padidėja daugiau nei > 2 mg./dl (3 lentelė), gydymas Ribavirin Mylan ir interferonu alfa-2b turi būti nutrauktas.

Naudojimas pacientams su sutrikusia kepenų funkcija: Tarp ribavirino ir kepenų funkcijos nėra pastebėta farmakokinetinės sąveikos (žr. 5.2 skyrių). Todėl pacientams su sutrikusia kepenų funkcija nėra reikalingas Ribavirin Mylan dozės pakeitimas. Ribavirino negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas arba dekompenzuota cirozė (žr. 4.3 skyrių).

Naudojimas vyresniojo amžiaus pacientams (≥ 65 metų amžiaus): Ribavirino farmakokinetikai nėra pastebėta ženklaus amžiaus poveikio. Tačiau taip pat kaip ir jaunesniems pacientams, reikia įvertinti inkstų funkciją prieš skiriant Ribavirin Mylan (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija (pacientai iki 18 metų amžiaus): Ribavirin Mylan gali būti vartojamas kombinuotai su interferonu alfa-2b vaikams, kuriems yra 3 metai ir vyresniems ir paaugliams (žr. skyrių 4.1). Formulės pasirinkimas priklauso nuo individualių paciento charakteristikų. Ribavirin Mylan sugeba ir efektyvumas su pegiliuotu interferonu arba kitomis jo formomis (t.y. ne alfa-2b) šioms pacientams nebuvo įvertinti.

Pacientai, koinfekuoti LHC/ŽIV: Pacientams, gydomiems NATI su ribavirinu ir interferonu alfa-2b gali būti padidėjusi mitochondrinio toksiškumo, laktinės acidozės ir kepenų dekompensavimo rizika (žr. 4.4 skyrių). Žr. taip pat atitinkamą preparato informaciją antiretrovirusiniams preparatams.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbiniai medžiagai.
- Nėščios moterys (žr. 4.4, 4.6 ir 5.3 skyrius). Nepadėti gydyti Ribavirin Mylan kapsulėmis moterų, prieš tai negavus neigiamo nėštumo testo atsakymo.
- Laktacija.
- Buvusi sunki širdies liga per pastaruosius 6 mėnesius, įskaitant nestabilią ar nekontroliuojamą širdies ligą (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems yra sunkios, sveikata silpninančios būklės.
- Pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min ir/ar jie yra hemodializuojami.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C pagal Child-Pugh klasifikaciją) arba dekompenzuota kepenų cirozė.
- Hemoglobino patįs (pvz.: talasemija, pjautuvinė anemija).

Jei pacientas infekuotas HCV ŽIV ir serga ciroze, o jo Child-Pugh rodiklis yra ≥ 6 , jo negalima gydyti peginterferonu alfa-2b.

Vaikai ir paaugliai:

- Jeigu anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, savižudybės mėginimai arba savižudavimas arba mėginimas žudyti.

Skiriant derinį su alfa-2b-interferonu:

- autoimuninis hepatitas, ar buvusi autoimuninė liga.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS).

Pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydytiems ribavirinu derinyje su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo, pasireiškė sunkios CNS būklės, ypač sunki depresija, kilo mintys apie savižudybę arba buvo mėginimų žudyti. Pacientų vaikų ir paauglių tarpe gydymo ribavirino ir alfa-2b-interferono deriniu metu bei 6 mėnesius

po gydymo laikotarpiu savižudybės įsivaizdavimų bei ketinimų nusižudyti buvo pastebėta dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėtos kitos psichikos nepageidaujamos reakcijos (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa interferonais, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį, (kartais nukreiptą prieš kitus, pvz., mintis apie žmogžudystę)), bipolinius sutrikimus, maniją, suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę, gydymą ribavirino ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono deriniu rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle: Jei yra manoma, kad gydymas ribavirino ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono deriniu būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį derėtų paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais. Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle ribaviriną ir alfa-2b-interferoną arba alfa-2b-peginterferoną skirti yra kontraindikuotina (žr. 4.3 skyrių).

Įvairias medžiagas vartojantys ar jomis piktnaudžiaujantys pacientai: HCV užsikrėtusiems pacientams, turintiems įvairių medžiagų (alkoholio, kanapių ir t.t.) vartojimo sutrikimų, gydymo alfa interferonu metu psichikos sutrikimų atsiradimo ar esančių psichikos sutrikimų paūmėjimo pavojus yra padidėjęs. Nusprendus, kad tokius pacientus gydyti alfa interferonu yra būtina, reikia kruopščiai įvertinti esančias psichikos ligas ir kitų medžiagų vartojimo galimybę bei tai atitinkamai suvaldyti prieš pradedant gydymą. Jei būtina, pacientų būklės įvertinimui, gydymui ir stebėsenai vertėtų pasitelkti kitų sričių, įskaitant psichikos sveikatos ar priklausomybių gydymo, specialistus. Gydymo metu ir vėliau, baigus gydymą, pacientus reikia kruopščiai stebėti. Kad nepasikartotų ar nepasireikštų psichikos sutrikimai ar piktnaudžiavimas įvairiomis medžiagomis, rekomenduojama taikyti ankstyvąją intervenciją.

Vaikų populiacija: augimas ir vystymasis

Gydymo kurso metu, trukusiu iki 48 savaičių, pacientams nuo 3 iki 17 metų amžiaus dažnai buvo stebimas kūno masės sumažėjimas ir augimo slopinimas. Ilgalaikių tyrimų su vaikais, gydytais pegiliuoto interferono ir ribavirino deriniu, duomenys rodo reikšmingą augimo sulėtėjimą. Praėjus 5 metams nuo gydymo pabaigos trisdešimt dviem procentams (30 iš 94) tiriamųjų buvo įrodytas > 15 procentilių ūgio pagal amžių sumažėjimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Ilgesnės trukmės vaikų gydymo standartiniu interferonu ir ribavirinu deriniu duomenys rodo žymų augimo sulėtėjimą (> 15 procentilių ūgio procentilių sumažėjimas, lyginant su buvusiu gydymo pradžioje) 21 % (n=20) vaikų, nors gydymas jau buvo baigtas daugiau nei prieš 5 metus. Nuo gydymo pabaigos praėjus 10–12 metų ir žinant 14 iš šių vaikų gydymą ūgi suaugus nustatyta, kad 12 vaikų išliko > 15 procentilių ūgio deficitas.

Naudos ir rizikos vertinimas vaikams kiekvienu atveju.

Laikiamą gydymo naudą reikia palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus ir paauglius (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

- Svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, dėl kurio kai kurių pacientų ūgis išliko mažesnis.
- Ši rizika turi būti įvertinta atsižvelgiant į vaiko ligos charakteristikas, tokias kaip akivaizdus ligos progresavimas (pastebima fibrozė), gretutinės ligos, kurios gali neigiamai paveikti ligos progresavimą (tokios kaip ŽIV koinfekcija), taip pat atsaką pranašaujančius rodiklius (HCV genotipas ir viremija).

Kai tik įmanoma, vaikas turi būti gydomas praėjus brendimo augimo proveržiui tam, kad būtų sumažinta

augimo slopinimo rizika. Nors duomenų yra nedaug, ilgalaikio poveikio lytinei brandai įrodymų vykdant 5 metų trukmės stebimąjį tyrimą nenustatyta.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, ribavirino monoterapija nėra efektyvi ir vieno ribavirino vartoti negalima. Saugumas ir efektyvumas ištirtas tik vartojant ribavirino kapsules kartu su alfa-2b-peginterferono arba alfa-2b-interferono injekciniu tirpalu.

Prieš įtraukiant atrinktus lėtiniu hepatitu C sergančius pacientus į tyrimus, visiems buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t.y. pacientams turintiems 2 ar 3 genotipą), gydymą galima pradėti ir be histologinio patvirtinimo. Nuspręsti ar, prieš pradedant gydymą, būtina atlikti kepenų biopsiją reikia remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Hemolizė. Atliekant klinikinius tyrimus nustatyta, kad, gydant ribavirinu su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu, iki 14 % suaugusių pacientų ir 7 % pacientų vaikų ir paauglių hemoglobino kiekis tapo mažesnis nei 10 g/dl. Nors ribavirinas nepasižymi tiesioginiu poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemai, dėl vartojant ribaviriną atsiradusios anemijos gali pablogėti širdies funkcija, pablogėti koronarinės ligos simptomai arba ir viena, ir kita. Todėl pacientams, sergantiems širdies liga, preparatas Ribavirin Mylan turi būti skiriamas atsargiai (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradedant gydymą būtina ištirti širdies būklę ir gydymo metu ją kliniškai stebėti; būklei pablogėjus, gydymą reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistema. Būtina atidžiai stebėti suaugusius pacientus, sirgusius staziniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (arba) sirgusius arba sergančius širdies aritmijomis. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis, prieš gydymą ir gydant rekomenduojama atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmijos (dažniausiai supraventrikulinės) dažniausiai pasiduoda įprastiniam gydymui, bet gali prireikti nutraukti gydymą. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos. Išsivysčius ūminei padidėjusio jautrumo reakcijai (pvz., dilgėlinei, angioedemai, bronchospazmui, anafilaksijai), preparato Ribavirin Mylan vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir tuoj pat skirti tinkamą gydymą. Dėl praeinančių bėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Akių pakitimai. Sudėtiniame gydyme ribavirinas vartojamas kartu su alfa interferonais. Taikant sudėtinį gydymą su alfa interferonais, retai buvo gauta pranešimų apie retinopatiją, įskaitant tinklainės hemoragijas, tinklainės eksudatus, papiloedemą, optinę neuropatiją ir tinklainės arterijų ar venų okliuziją, kas gali sąlygoti regėjimo praradimą. Prieš pradedant gydymą, visiems pacientams turi būti ištirtas regėjimas. Visiems pacientų, pranešusių apie regėjimo susilpnėjimą ar praradimą, regėjimas turi būti skubiai ir pilnai ištirtas. Pacientų, kurie jau turi oftalmologinių sutrikimų (pvz. yra diabetinė ar hipertenzinė retinopatija), regėjimas turi būti reguliariai tikrinamas sudėtinio gydymo su alfa interferonais metu. Sudėtinis gydymas su alfa interferonais turi būti nutrauktas pacientams, kuriems atsiranda oftalmologiniai sutrikimai arba būklė pablogėja.

Kepenų funkcija. Kiekvieną ligonį, kuriam gydymo metu vystosi stiprūs kepenų funkcijos sutrikimai, būtina atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems ilgėja krešumo rodikliai, rodantys kepenų funkcijos nepakankamumą, gydymą reikia nutraukti.

Galimas imunosupresijos sustiprėjimas. Literatūroje buvo pranešimų, kad per 3-7 savaites po peginterferono ir ribavirino vartojimo kartu su azatioprinu pasitaikė pancitopenija ir kaulų čiulpų slopinimas. Nutraukus HCV antivirusinį gydymą, skiriamą kartu su azatioprinu, šis toksinis poveikis kaulų čiulpams per 4-6 savaites buvo grįžtamas ir nebeprisikartojė vėl pradėjus gydyti bet kuriuo vienu šių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Papildomas skydliaukės veiklos stebėjimas vaikams ir paaugliams. Apytiksliai nuo 12 % iki 21 % vaikų, gydytų ribavirino ir alfa-2b-interferono (pegiliuoto ir nepegiliuoto) deriniu, padaugėjo skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH). Kitiems apytiksliai 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradėdant gydyti alfa-2b-interferonu, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas, aptiktas šiuo metu, turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą alfa-2b-interferonu (pegiliuotu ir nepegiliuotu). Gydant ribavirinu ir alfa-2b-interferonu bei ribavirinu ir alfa-2b-peginterferonu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, reikia įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos reikia kontroliuoti (pvz. tirti TSH) kas 3 mėnesius.

HCV/ŽIV koinfekcija. Toksinis poveikis mitochondrijoms ir pieno rūgšties acidozė:

Atsargiai turėtų būti skiriamas ŽIV teigiamiems asmenims, koinfektuotiems HCV (ypač *ddI* ir *ddC*), kurie gydomi nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) bei alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu. Tokiu atveju, jei asmuo yra ŽIV teigiamas, gydomas NATI ir papildomai skiriamas ribavirinas, gydytojai turėtų atidžiai stebėti mitochondrinio toksiškumo ir pieno rūgšties acidozės rodmenis. Ypač:

- nerekomenduojama kartu skirti Ribavirin Mylan ir didanozino dėl mitochondrinio toksiškumo rizikos (žr. 4.5 skyrių).
- vengti kartu skirti Ribavirin Mylan ir stavudino, siekiant sumažinti mitochondrinio toksiškumo maskavimo riziką.

Kepenų dekomensacija HCV/ŽIV koinfektuotiems pacientams, sergantiems progresavusia ciroze:

Koinfektuotiems pacientams su progresuojančia ciroze ir gydomiems labai aktyvų antiretrovirusinį gydymą LAARG, gali padidėti kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Papildomai paskirtas vien alfa interferonas arba alfa interferonas kartu su ribavirinu gali padidinti šiai pacientų grupei kylančią riziką. Kiti koinfektuotų pacientų pradiniai veiksniai, kurie gali būti susiję su didesne kepenų dekomensacijos rizika, yra gydymas didanoziniu ir padidėjęs bilirubino kiekis serume.

Koinfektuotus pacientus, kuriems taikomas antiretrovirusinis (ARV) ir kartu antihepatitinis gydymas, būtina atidžiai stebėti, gydymo metu reikia matuoti jų Child-Pugh reikšmę. Pacientams, kurių būklė blogėja ir gresia kepenų funkcijos dekomensacija, nedelsiant reikia nutraukti antihepatitinį gydymą ir pakartotinai apsvarstyti ARV gydymo reikalingumą.

Kraujo sutrikimai HCV/ŽIV koinfektuotiems pacientams

HCV/ŽIV koinfektuotiems ligoniams, kuriems taikomas gydymas alfa-2b-peginterferonu/ribavirinu ir LAARG, kraujo sutrikimai (pvz. neutropenijos, trombocitopenijos ir anemijos) rizika gali būti didesnė negu infekuotiems vienu HCV. Nors daugumai jų pakanka sumažinti dozę, tačiau būtina atidžiai sekti tokių pacientų kraujo parametrus (žr. 4.2 skyrių, žemiau esantį poskyrį „Laboratoriniai tyrimai“ ir 4.8 skyrių).

Pacientams, gydomiems ribavirinu ir zidovudinu, anemijos pasireiškimo rizika yra didesnė, todėl ribavirino ir zidovudino derinio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis mažas:

Atsargiai vartoti ir saugumą HCV/ŽIV koinfektuotiems ligoniams (N = 25), kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažesnis negu 200 ląstelių/μl, duomenų yra mažai. Vadinas, pacientus, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažas, reikia gydyti atsargiai.

Reikia susipažinti su atitinkamomis antiretrovirusinių preparatų, vartojamų kartu su medikamentais nuo HCV, charakteristikų santraukomis, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksiškosios tokio preparato poveikį ir žinoti, ar ribavirinas ir alfa-2b-peginterferonas gali slėpti toksiškus jų poveikius.

Dantų ir periodonto sutrikimai. Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems ribavirino ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei ilgo gydymo ribavirino ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono deriniu metu. Pacientai turėtų kruopščiai valyti dantis du

kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai. Prieš pradedant gydyti, visiems ligoniams būtina atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius kraujo tyrimus (bendrą kraujo tyrimą [BKT], leukocitų diferencinį skaičiavimą, trombocitų skaičiaus, elektrolitų, serumo kreatinino, kepenų funkcijos tyrimą, šlapimo rūgšties). Priimtini norminiai dydžiai, pagal kuriuos gali būti sprendžiama, ar galima pradėti gydyti preparatu Ribavirin Mylan:

- | | |
|-----------------------|--|
| • Hemoglobino kiekis | Suaugusiems: ≥ 12 g/dl (moterims); ≥ 13 g/d (vyrams)
Vaikams ir paaugliams: ≥ 11 g/dl (mergaitėms); ≥ 12 g/d (berniukams) |
| • Trombocitų skaičius | $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ |
| • Neutrofilų skaičius | $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ |

Laboratorinius tyrimus būtina atlikti 2 ir 4 gydymo savaitę, o vėliau – periodiškai, atsižvelgiant į klinikinę būklę. HCV-RNR turi būti periodiškai tiriamas gydymo metu (žr. 4.2 skyrių).

Potencialiai galinčioms pastoti moterims. Pacientėms moterims privalu atlikti standartinę nėštumo testą kiekvieną mėnesį gydantis ir keturis mėnesius po gydymo. Gydomų vyrų partnerėms standartinę nėštumo testą būtina atlikti kiekvieną gydymo mėnesį ir septynis mėnesius po gydymo (žr. 4.6 skyrių).

Gydant preparatu Ribavirin Mylan, dėl hemolizės gali padaugėti šlapimo rūgšties, todėl būtina atidžiai stebėti turinčius polinkį į podagrą pacientus.

Pacientams su retais įimtais sutrikimais. Kiekvienoje Ribavirin Mylan kapsulėje yra 15 mg laktozės. Pacientai, turintys retą įimtą galaktozės netoleravimą, kaip laktazės stygių ar gliukozės ir galaktozės malabsorbciją, šio vaisto neturėtų vartoti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

In vitro tyrimų, vartojant ir žmogaus, ir žiurkių kepenų mikrosominius preparatus, rezultatai rodo, kad citochromo P450 fermentų sistema neveikia ribavirino metabolizmo. Ribavirinas neslopina citochromo P450 fermentų. Tiriant toksiškumą nerasta įrodymų, kad ribavirinas indukuotų kepenų fermentus. Todėl sąveikos su P450 fermentais galimybė yra minimali.

Ribavirinas, pasizėmėdamas slopinančiu poveikiu inozinmonofosfato dehidrogenazei, gali paveikti azatioprino metabolizmą galbūt sukeldamas 6-metiltioinozinmonofosfato (6-MTIMF) kaupimąsi, kuris gali būti susijęs su toksiniu poveikiu azatioprinu gydomų pacientų kaulų čiulpams. Turi būti vengiama paskirti alfa interferonų ir ribavirino vartojimo kartu su azatioprinu. Atskirais atvejais, kai ribavirino ir azatioprino derinio vartojimo nauda pateisina galimą riziką, kartu vartojant azatioprino rekomenduojama atidžiai stebėti hematologinius rodiklius, siekiant nustatyti toksinio poveikio kaulų čiulpams požymius, kuriems atsiradus gydymas šiais vaistiniais preparatais turi būti nutrauktas (žr. 4.4 skyrių).

Netirta preparato ribavirino sąveika su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus alfa-2b-peginterferoną, alfa-2b-interferoną ir skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus.

Alfa-2b-Interferonas. Atliekant kartotinių dozių farmakokinetinius tyrimus, nepastebėta jokių farmakokinetinės sąveikos formų tarp Ribavirino ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono.

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai. 600 mg ribavirino biologinis prieinamumas sumažėjo, kartu vartojant skrandžio rūgštingumą mažinančius preparatus, į kurių sudėtį įėjo aliuminis, magnis ir simetikonas; AUC₀₋₁₂ sumažėjo 14 %. Atliekant šį tyrimą, ribavirino biologinis prieinamumas tikriausiai sumažėjo dėl sulėtėjusio ribavirino tranzito, arba dėl pakitusios pH. Manoma, kad ši sąveika kliniškai nereikšminga.

Nukleozidų analogai. Nukleozidų analogų vartojimas atskirai arba kartu su kitais nukleozidais sukelia pieno rūgšties acidozę. Farmakologiškai, ribavirinas padidina purino nukleozidų fosforilintų metabolitų kiekį *in vitro*. Šis aktyvumas padidina pieno rūgšties acidozės, kurią sukelia purino nukleozidų analogai (pvz. didanozinas ar abakaviras), atsiradimo riziką. Nerekomenduojama kartu skirti Ribavirin Mylan ir didanozino. Nustatyta mitochondrinio toksiškumo, ypač pieno rūgšties acidozės ir pankreatito, atvejais, kai kurie jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Taikant ŽIV gydymo ribavirinu schemas, kuriose kartu skiriamas zidovudinas, nustatyta anemijos pablogėjimo atveju, tačiau tikslus šio poveikio mechanizmas nėra išaiškintas. Dėl padidėjusio anemijos pavojaus, ribaviriną ir zidovudino derinio skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taikoma antiretrovirusinės terapijos (ART) schema, kurioje kartu skiriamas zidovudinas, reikia apsvarstyti jo pakeitimo galimybę. Tai ypatingai svarbu, jeigu pacientui jau buvo dėl zidovudino vartojimo pasireiškusi anemija.

Nustojus vartoti preparatą Ribavirin Mylan, dėl ilgo jo pusinės eliminacijos periodo, bet kurios sąveikos galimybė išlieka iki dviejų mėnesių (penki ribavirino pusinės eliminacijos laikai)(žr. 5.2 skyrių).

Nėra duomenų, kurie rodytų, kad ribavirinas sąveikautų su ne-nukleozidų atvirkštinės transkriptazės ar proteazės inhibitoriais.

Literatūroje aprašyti prieštaringi duomenys apie abakavirą ir ribavirino skyrimą kartu. Kai kurie duomenys rodo, kad ŽIV/HCV koinfektuotiems pacientams, kuriems taikoma ART su abakaviru, yra rizika, jog gydymas pegiliuotu interferonu ir ribavirinu turės mažesnę atsaką. Reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems skiriami abu vaistiniai preparatai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys – vyrų ir moterų kontracepcija

Pacientės moterys. Ribavirin Mylan negalima vartoti nėščioms moterims (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius). Siekiant išvengti nėštumo, reikia išskirtinių atsargumo priemonių (žr. 5.3 skyrių). Draudžiama pradėti gydyti Ribavirin Mylan prieš pat gydymą negavus neigiamo nėštumo testo atsakymo. Vaisingo amžiaus moterys gydymo metu, ir keturis mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones, tuo laikotarpiu būtina kiekvieną mėnesį atlikti standartinį nėštumo testą. Jei moteris pasibaigia gydymo metu ar keturių mėnesių laikotarpyje po gydymo, ji turi būti informuota apie didelę teratogeninę ribavirinas riziką vaisiui.

Pacientai vyrai ir jų partnerės. Būtinai išskirtinis atsargumas, kad vyrų, vartojančių preparatą Ribavirin Mylan, partnerės išvengtų nėštumo (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius). Ribavirinas kaupiasi ląstelėse ir labai lėtai pasišalina iš organizmo. Nežinoma, ar spermoje esantis ribavirinas turės įtakos žmogaus embrionui/vaisiui per galimą teratogeninę ar genotoksinę poveikį. Nors duomenys, gauti stebint apie 300 nėštumų, kurių metu vyrai buvo veikiami ribavirino, neparodė padidėjusios apsigimimų rizikos bei nepateikė jokio specifinio apsigimimų pavyzdžio, lyginant su bendrąja populiacija, tačiau arba pacientams vyrams, arba jų vaisingo amžiaus partnerėms moterims patariama naudoti efektyvias kontraceptines priemones per visą gydymo Ribavirin Mylan laikotarpį ir dar septynis mėnesius po gydymo. Vyrams, kurių partnerės yra nėščios, patariama naudoti prezervatyvus, kad kuo mažiau ribavirino patektų partneri.

Nėštumas

Nėštumo metu Ribavirin Mylan vartoti draudžiama.

Žindymas

Nežinoma, ar ribavirinas išskiriamas į žmogaus pieną. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams prieš pradedant gydymą žindyti reikia baigti.

Vaisingumas

Ikiklinikiniai duomenys:

- Vaisingumas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė grįžtamąjį ribavirinas poveikį spermatogenezei (žr. 5.3 skyrių).
- Teratogeniškumas. Visų rūšių gyvūnams, kuriems buvo atliekami atitinkami tyrimai, buvo nustatytas reikšmingas teratogeninis ir (arba) embriogeninis ribavirino poveikis, atsirandantis vartojant labai mažą, tesudarančią vieną dvidešimtąją rekomenduojamos žmogui, dozę (žr. 5.3 skyrių).
- Genotoksiškumas. Ribavirinas sukelia genotoksiškumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ribavirin Mylan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai; tačiau vartojant kartu su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu, poveikis gali būti. Todėl ligoniams, kurie gydomi jaučia nuovargį, mieguistumą ar suglumimą, patartina vengti vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Suaugę pacientai.

Ribavirino kapsulių saugumas buvo vertinamas remiantis keturių klinikinių tyrimų duomenimis, kuriuose dalyvavo anksčiau interferonu negydyti pacientai: du tyrimai atlikti ribavirino kapsules vartojant kartu su alfa-2b-interferonu ir du tyrimai – ribavirino kapsules su alfa-2b-peginterferonu.

Pacientai, kuriems liga recidyvavo po gydymo interferono monoterapija arba tie, kurie buvo gydyti trumpesnę laikotarpį, paskirtas gydymas alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu gali būti saugesnis nei aprašyta žemiau.

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pateikti **4 lentelėje**, yra gauti iš klinikinių tyrimų, kuriuose 1 metus dalyvavo anksčiau negydyti suaugę pacientai ir vaistui jau esant rinkoje. Tam tikra dalis nepageidaujamų reakcijų dažniausiai susijusių su gydymu interferonu, bet pranešimai apie kuriuos buvo gauti gydant hepatitą C, (vartojant kartu su ribavirinu) taip pat nurodomi **4 lentelėje**. Taip pat perskaitykite pėginiuose interferono alfa-2b ir alfa-2b interferono preparato charakteristikų santraukas, kad sužinotumėte apie nepageidaujamas reakcijas gydant vien tik interferonais. Nepageidaujamos reakcijos susijusios organų sistemų klasėms, o jų dažnis pateikiamas naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvinoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas klinikinių tyrimų metu ar vaistui esant rinkoje vartojant ribaviriną ir pegiliuotą alfa-2b-interferoną arba alfa-2b-interferoną	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažni:	Virusinės infekcijos, faringitas
Dažni:	Bakterinė infekcija (įskaitant sepsį), grybelinė infekcija, gripas, kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, herpes simplex, sinusitas, vidurinės ausies uždegimas, rinitas, šlapimo takų infekcija

Nedažni:	Injekcijos vietos infekcija, apatinių kvėpavimo takų infekcija
Reti:	Pneumonija*
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažni:	Nepatikslingas navikas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni:	Anemija, neutropenija
Dažni:	Hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
Labai reti:	Aplazinė anemija*
Dažnis nežinomas:	Raudonųjų kraujo kūnelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombotinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažni:	Padidėjęs jautrumas vaistui
Reti:	Sarkoidozė*, reumatoidinis artritas (nauja pasireiškęs ar pasunkėjęs)
Dažnis nežinomas:	Vogt-Koyanagi-Harada sindromas, sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant dilgėlinę, angioedemą, bronchokonstriktiją, anafilaksiją
Endokrininiai sutrikimai	
Dažni:	Hipotiroidizmas, hipertiroidizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni:	Anoreksija
Dažni:	Hiperglikemija, hiperurikemija, hipokalcemija, dehidracija, padidėjęs apetitas
Nedažni:	Cukrinis diabetas, hipertrigliceridemija*
Psichikos sutrikimai	
Labai dažni:	Depresija, nerimas, emocinis labilumas, nemiga
Dažni:	Savižudybės įsivaizdavimas, psichozė, agresyvus elgesys, sumišimas, sujaudinimas, pyktis, pakitusi nuotaika, nenormalus elgesys, nervingumas, miego sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, apatija, nenormalūs sapnai, verksmas
Nedažni:	Bandymai nusižudyti, panikos priepuolis, haliucinacijos
Reti:	Bipolinis sutrikimas*
Labai reti:	Savižudybė*
Dažnis nežinomas:	Žmogžudystės įsivaizdavimas*, manija*, proto būklės pakeitimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni:	Galvos skausmas, galvos svaigimas, burnos džiūvimas, koncentracijos sutrikimas
Dažni:	Amnezija, atminties sutrikimas, sinkopė, migrena, ataksija, parestezija, disfonija, skonio praradimas, hipoastezija, hiperastezija, hipertoniškumas, mieguistumas, dėmesio sutrikimas, tremoras, skonio sutrikimas
Nedažni:	Neuropatija, periferinė neuropatija
Reti:	Traukuliai (konvulsijos)*
Labai reti:	Cerebrovaskulinė hemoragija*, cerebrovaskulinė išemija*, encefalopatija*, polineuropatija*
Dažnis nežinomas:	Veido paralyžius, mononeuropatijos
Akių sutrikimai	

Dažni:	Regėjimo sutrikimas, neryškus matymas, konjunktyvitas, akių sudirginimas, akių skausmas, nenormalus matymas, ašarų liaukos sutrikimai, akių sausumas
Reti:	Tinklainės hemoragijos*, retinopatijos (įskaitant dėmės edemą)*, tinklainės arterijų okliuzija*, tinklainės venų okliuzija*, optinio nervo uždegimas*, papiloedema*, regėjimo aštrumo praradimas ar regėjimo lauko susiaurėjimas*, tinklainės eksudatai
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažni:	Vertigo, klausos sutrikimas/netekimas, spengimas, ausų skausmas
Širdies sutrikimai	
Dažni:	Palpitacija, tachikardija
Nedažni:	Miokardo infarktas
Reti:	Kardiomiopatija, aritmija*
Labai reti:	Širdies ischemija*
Dažnis nežinomas:	Skysčio susikaupimas perikarde*, perikarditas*
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni:	Hipotenzija, hipertenzija, karščiuojimas
Reti:	Vaskulitas
Labai reti:	Periferinė ischemija*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažni:	Dispėja, kosulys
Dažni:	Epistaksė, kvėpavimo sistemos sutrikimai, kvėpavimo takų kongestija, sinusų užgulimas, nosies užgulimas, rinorėja, padidėjusi viršutinių kvėpavimo takų sekrecija, nosiaryklės skausmas, neproduktyvus kosulys
Labai reti:	Emfizemai plaučiuose*, pneumonitas*, intersticinis pneumonitas*
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas
Dažni:	Opinis stomatitas, stomatitas, burnos išopėjimas, kolitas, skausmas viršutiniame dešiniajame kvadrante, dispepsija, gastroezofaginis refliuksas*, glositas, cheilitas, pilvo išpūtimas, dantenų kraujavimas, gingivitas, skystos išmatos, dantų sutrikimai, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis žarnyne
Nedažni:	Pankreatitas, burnos skausmas
Reti:	Ischeminis kolitas
Labai reti:	Opinis kolitas*
Dažnis nežinomas:	Periodonto sutrikimai, dantų sutrikimai, liežuvio pigmentacija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažni:	Hepatomegalija, gelta, hiperbilirubinemija*
Labai reti:	Hepatotoksiškumas (tarp jų - mirties atvejai)*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni:	Alopecija, niežėjimas, odos sausumas, bėrimas
Dažni:	Psoriazė, psoriazės paūmėjimas, egzema, fotosensibilizacijos reakcija, makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, naktinis prakaitavimas, hiperhidrozė, dermatitas, aknė, furunkulai, eritema, dilgėlinė, odos sutrikimai, kraujosruvos, padidėjęs prakaitavimas, nenormali plaukų tekstūra, nagų sutrikimai*

Reti:	Odos sarkoidozė
Labai reti:	Stivenso ir Džonsono sindromas*, toksinė epiderminė nekrolizė*, daugiaformė eritema*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažni:	Artralgija, mialgija, raumenų ir skeleto skausmas
Dažni:	Artritas, nugaros skausmas, raumenų spazmai, skausmas galūnėje
Nedažni:	Kaulų skausmas, raumenų silpnumas
Reti:	Rabdomioliozė*, miozitas*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažni:	Dažnas skausmingas šlapinimasis, poliurija, nenormalus šlapimas
Reti:	Inkstų funkcijos susilpnėjimas, inkstų nepakankamumas
Labai reti:	Nefrotinis sindromas*
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Dažni:	<u>Moterys</u> : amenorėja, menoragija, menstruacijų sutrikimas, dismenorėja, krūties skausmas, kiaušidžių sutrikimas, makšties sutrikimas. <u>Vyrai</u> : impotencija, prostatitas, erekcijos disfunkcija. Seksualinė disfunkcija (nepatikslinta)*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni:	Injekcijos vietos uždegimas, injekcijos vietos reakcija, nuovargis, sustingimas, pyrexija, gripą panašūs simptomai, astenija, dirglumas
Dažni:	Krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, periferinė edema, negalavimas, skausmas injekcijos vietoje, nenormalumo pojūtis, troškulis
Nedažni:	Veido edema
Reti:	Injekcijos vietos nekrozė
Tyrimai	
Labai dažni:	Kūno masės sumažėjimas
Dažni:	Širdies užesys

* Kadangi ribavirinas visada skiriamas su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra alfa interferono, o nepageidaujamos reakcijos nurodomos ir iš duomenų, gautų vaistui esant rinkoje, todėl negalima tiksliai nurodyti jų dažnio, todėl aukščiau lentelėje nurodomas dažnis yra iš klinikinių tyrimų, kurių metu buvo vartojamas ribavirinas kartu su alfa-2b interferonu (pegiliuotu arba nepegiliuotu).

Pastebėta, kad 33 % pacientų, gydytų ribavirinu ir alfa-2b-peginterferonu, ir 37 % pacientų, gydytų ribavirinu ir alfa-2b-peginterferonu, hemoglobino koncentracija sumažėja iki 4 g/dl. Iki 14 % suaugusių pacientų ir iki 7 % pacientų vaikų ir paauglių, gydytų ribavirinu kartu su alfa-2b-peginterferonu ar su alfa-2b-peginterferonu, hemoglobino koncentracija nukrito žemiau 10 g/dl.

Dažniausia anemijos, neutropenijos ir trombocitopenijos atvejų buvo lengvi (pagal PSO skalę 1 ar 2 laipsnis). Pacientams, gydytiems ribavirino kapsulėmis ir alfa-2b-peginterferonu, užfiksuoti keli sunkesni neutropenijos atvejai (pagal PSO skalę 3 laipsnis: 39 iš 186 [21 %]; ir pagal PSO skalę 4 laipsnis: 13 iš 186 [7 %]); šioje gydymo grupėje 7 % pasireiškė 3 laipsnio leukopenija (pagal PSO).

Kai kuriems pacientams, klinikiniuose tyrimuose gydytiems ribavirino ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono deriniu, buvo pastebėtas šlapimo rūgšties ir netiesioginio bilirubino tyrimų reikšmių padidėjimas, susijęs su hemolize. Praėjus keturioms savaitėms po gydymo pabaigos šios reikšmės grįžo į pradinį lygį. Tarp šių pacientų, su padidėjusiomis šlapimo rūgšties tyrimo reikšmėmis, tik keletui gydytų kombinuota terapija išsivystė podagros klinika, nė vienu atveju nebuvo reikalinga keisti gydymą ar nutraukti dalyvavimą klinikiniame tyrime.

HCV/ŽIV koinfektuoti pacientai:

Tyrimų metu HCV/ŽIV koinfektuotiems pacientams, gydomiems ribavirino ir alfa-2b-peginterferono deriniu, dar ir kitokios nepageidaujamos reakcijos (jų nebuvo pacientams, infekuotiems tik vienos rūšies infekcija), kurio dažnis buvo > 5%, buvo: burnos kandidamikozė (14 %), įgyta riebalinė distrofija (13 %), CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas (8 %), apetito sumažėjimas (8 %), gama gliutamilttransferazės kiekio padidėjimas (9 %), nugaros skausmas (5 %), amilazės kiekio padidėjimas kraujyje (6 %), pieno rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje (5 %), citolizinis hepatitas (6 %), lipazės kiekio padidėjimas (6 %) ir galūnių skausmas (6 %).

Toksinis poveikis mitochondrijoms:

NRTI gydomiems ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kurie nuo HCV infekcijos vartojo ribavirino, buvo toksinio poveikio mitochondrijoms ir pieno rūgšties acidozės atvejų (žr. 4.4 skyrių).

HCV/ŽIV koinfektuotų pacientų laboratorinių tyrimų duomenys:

Nors HCV/ŽIV koinfektuotiems ligoniams toksinis poveikis kraujui: neutropenija, trombocitopenija ir anemija, pasireiškė dažniau, jiems dažniausiai užteko pakeisti dozę, o gydymą prieš laiką reikėjo nutraukti retai (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems ribavirino ir alfa-2b-peginterferono deriniu, kraujo sutrikimų atsirado dažniau, negu gydytiems ribavirino ir alfa-2b-interferono deriniu. Tyrimo 1 (žr. 5.1 skyrių) metu 4 % (8/194) ribavirino kapsulėmis ir alfa-2b-peginterferonu gydomų ligonių absoliutus neutrofilų kiekis tapo mažesnis negu 500 ląstelių/mm³ ir 4 % (8/194) trombocitų kiekis tapo mažesnis negu 50 000/mm³. 12 % (23/194) ribavirino ir alfa-2b-peginterferono deriniu gydomų ligonių atsirado anemija (hemoglobino kiekis < 9,4 g/dl).

CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas:

Gydymas ribavirino ir alfa-2b-peginterferono deriniu buvo susijęs su absoliutaus CD4+ ląstelių kiekio sumažėjimu per pirmas 4 gydymo savaites, tačiau ne CD4+ ląstelių procento sumažėjimo. Sumažinus dozę arba nutraukus gydymą, CD4+ ląstelių kiekis sumažėjimas praėjo. Gydymas ribavirino ir alfa-2b-peginterferono deriniu pastebimos neigiamos įtakos ŽIV viremijos kontrolei gydymo arba sekimo metu neturėjo. Koinfektuotiems pacientams, kurių organizme CD4+ ląstelių kiekis yra < 200 /μl, saugumo duomenys yra riboti (N = 25), (žr. 4.4 skyrių).

Reikia susipažinti su atitinkamomis antiretrovirusinių preparatų, vartojamų kartu su medikamentais nuo HCV, charakteristikų santraukomis, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksinį kiekvieno tokio preparato poveikį ir žinoti, kad ribavirinas ir alfa-2b-peginterferonas gali slėpti toksinį jų poveikį.

Vaikų populiacija

Derinys su alfa-2b-peginterferonu

Klinikinio tyrimo metu 107 vaikai ir paaugliai (nuo 3 iki 17 metų amžiaus) buvo gydomi alfa-2b-peginterferono ir ribavirino deriniu, keisti dozę reikėjo 25 % pacientų, dažniausiai dėl anemijos, neutropenijos ir svorio netekimo. Bendrai, nepageidaujamų reakcijų pobūdis vaikams ir paaugliams buvo panašus į suaugusių, nors yra susirūpinimą keliantis dalykas, būdingas pediatriiniams pacientams – augimo slopinimas. Iki 48 savaičių gydant pegiliuoto interferono alfa-2b ir ribavirino deriniu nustatytas augimo slopinimas, dėl kurio kai kurių pacientų ūgis liko mažesnis (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu svorio netekimas ir augimo slopinimas buvo labai dažni (gydymo pabaigoje vidutinis svorio bei ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios buvo atitinkamai 15 ir 8 procentilių) ir augimo greitis buvo slopinamas (<3-iojo procentilio 70 % pacientų).

Pasibaigus 24 savaičių trukmės stebėjimo laikotarpiui po gydymo, vidutinis svorio ir ūgio procentilių sumažėjimas nuo gydymo pradžios buvo atitinkamai 3 procentiliai ir 7 procentiliai, o 20 % vaikų augimas buvo slopinamas (augimo greitis <3-iojo procentilio). Į 5 metų trukmės ilgalaikės stebėsenos tyrimą buvo įtraukti devyniasdešimt keturi iš 107 tiriamųjų. 24 savaites gydytų vaikų augimui poveikis buvo mažesnis, nei gydytų 48 savaites. Nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos 24 savaites gydytų pacientų ūgio pagal amžių procentilis sumažėjo 1,3 procentilio, o gydytų 48 savaites

– 9,0 procentiliais. Dvidešimt keturių procentų tiriamųjų (11 iš 46), gydytų 24 savaites, ir 40 % tiriamųjų (19 iš 48), gydytų 48 savaites, ūgio pagal amžių sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo > 15 procentilių, palyginti su prieš pradedant tyrimą buvusiais procentiliais. Buvo pastebėta, kad vienuolikai procentų tiriamųjų (5 iš 46), gydytų 24 savaites, ir 13 % tiriamųjų (6 iš 48), gydytų 48 savaites, ūgio pagal amžių sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo > 30 procentilių, palyginti su prieš pradedant tyrimą buvusiais procentiliais. 24 ir 48 savaites gydytų tiriamųjų kūno masės pagal amžių procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo atitinkamai 1,3 ir 5,5 procentilio. 24 ir 48 savaites gydytų tiriamųjų KMI pagal amžių procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo atitinkamai 1,8 ir 7,5 procentilio. Vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas praėjus 1 ilgalaikio stebėjimo tyrimo metams labiausiai pastebimas vaikams, dar nesulaukusiems paauglystės amžiaus. Ūgio, kūno masės ir KMI Z balo sumažėjimas, palyginti su bendrąja populiacija, nustatytas gydant, 48 savaites gydytiems vaikams visiškai neatsistatė iki pat ilgalaikės stebėsenos pabaigos (žr. 4.4 skyrių).

Šio tyrimo gydymo fazės metu vyraujančios nepageidaujamos reakcijos visiems subjektams buvo pireksija (80 %), galvos skausmas (62 %), neutropenija (33 %), nuovargis (30 %), anoreksija (29 %) ir injekcijos vietos eritema (29 %). Tik vienas subjektas turėjo nutraukti gydymą dėl nepageidaujamos reakcijos (trombocitopenijos). Dauguma nepageidaujamų reakcijų, apie kurias buvo pranešta tyrimo metu, buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 7 % visų pacientų (8 iš 107) ir tai buvo skausmas injekcijos vietoje (1 %), skausmas galūnėse (1 %), galvos skausmas (1 %), neutropenija (1 %) bei pireksija (4 %). Šioje populiacijoje pasireiškusių svarbių nepageidaujamos reakcijos, kurias reikėjo skubiai gydyti, buvo nuovargumas (8 %), agresija (3 %), pyktis (2 %), depresija/prislėgta nuotaika (4 %) bei hipotiroidizmas (3 %) ir 5 pacientams buvo paskirtas hipotiroidizmo/padidėjusio TSH gydymas levotiroksinu.

Derinys su alfa-2b-interferonu

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių (3 – 16 metų amžiaus), gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. Nors bendra nepageidaujamų reakcijų, išsivysčiusių vaikams ir paaugliams, tendencija buvo panaši į pastebėtą suaugusiems pacientams, gydymo metu vaikams ir paaugliams buvo pastebėtas būdingas susirūpinimą keliantis augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio sumažėjimo procentiliu (vidutinis procentilio sumažėjimas 9 procentiliais) ir kūno masės procentilio sumažėjimu (vidutinis sumažėjimas 13 procentilių).

Pabaigus gydymą, 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu vaikų ūgio vidurkis buvo 44-as procentilis, kuris buvo žemiau už normatyvines populiacijos vidurkį ir mažiau už vidutinį ūgį gydymo pradžioje (48-as procentilis). Dvidešimt (21 %) iš 97 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 15 procentilių, tarp jų 10 iš 20 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 30 procentilių nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos (iki 5 metų). Nuo gydymo pabaigos praėjus 10–12 metų ir žinant 14 šių vaikų galutinį ūgį suaugus nustatyta, kad 12 toliau pasireiškė > 15 procentilių ūgio deficitas. Vykstant iki 48 savaičių trukusio gydymo interferono alfa-2b ir ribavirino deriniu tyrimui nustatytas augimo slopinimas dėl kurio kai kurių pacientų ūgis suaugus liko mažesnis. Ypač vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos buvo gerai pastebimas vaikams iki brendimo amžiaus (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reakcijų (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, pireksija, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

5 lentelėje nurodomos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias duomenys buvo gauti iš dviejų daugiacentrių klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu, kai buvo vartojamas ribavirinas su alfa-

2b-interferonu arba alfa-2b-peginterferonu. Nepageidaujamos reakcijos išvardintos pagal organų sistemų klases naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

5 lentelė Labai dažni, dažni ir nedažni nepageidaujami poveikiai, apie kuriuos buvo pranešta klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu ribaviriną derinant su alfa-2b-interferonu arba alfa-2b-peginterferonu	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažni:	Virusinės infekcijos, faringitas
Dažni:	Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, nazofaringitas, streptokokinis faringitas, vidurinės ausies uždegimas, sinusitas, dantų abscesas, gripas, burnos pūslelinė, herpes simplex, šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Nedažni:	Pneumonija, askaridozė, enterobiozė, herpes zoster, celiulitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažni:	Nepatikslingas navikas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni:	Anemija, neutropenija
Dažni:	Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai	
Labai dažni:	Hipotiroidizmas
Dažni:	Hipertiroidizmas, virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni:	Anoreksija, padidėjęs apetitas, sumažėjęs apetitas
Dažni:	Hipertrigliceridemija, hiperglikemija
Psichikos sutrikimai	
Labai dažni:	Depresija, nemiga, emocinis labilumas
Dažni:	Savižudybės, savižudavimas, agresija, sumišimas, polinkis į sujaudinimą, elgesio sukilimas, sujaudinimas, patologinis mieguistumas, nerimas, pakitusi nuotaika, nerimumas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nedažni:	Nenormalus elgesys, prislėgta nuotaika, emocinis sutrikimas, baimė, pasipirai
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni:	Galvos skausmas, svaigimas
Dažni:	Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoastезija, hiperastезija, koncentracijos sutrikimas, patologinis mieguistumas, dėmesio sutrikimas, prasta miego kokybė
Nedažni:	Neuralgija, letargija, psichomotorinis hiperaktyvumas
Akių sutrikimai	
Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, nenormalus matymas, ašarų liaukos sutrikimas
Nedažni:	Junginės hemoragija, akių niežėjimas, keratitas, neaiškus matymas, šviesos baimė
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažni :	Vertigo
Širdies sutrikimai	
Dažni :	Tachikardija, širdies plakimas
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni:	Blyškumas, paraudimas

Nedažni:	Hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni:	Dispėja, tachipėja, epistaksė, kosulys, nosies užgulimas, nosies sudirginimas, rinorėja, čiaudulys, nosiaryklės skausmas
Nedažni:	Švokštimas, diskomfortas nosyje
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni:	Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas
Dažni:	Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, aftinis stomatitas, dispepsija, cheilozė, glositas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, skystos išmatos, dantų skausmas, dantų sutrikimas, diskomfortas pilve, burnos skausmas
Nedažni:	Gingivitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažni:	Nenormali kepenų funkcija
Nedažni:	Hepatomegalija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni:	Alopecija, išbėrimas
Dažni:	Niežėjimas, fotosensibilizacijos reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, hiperhidrozė, aknė, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos praradimas, sausa oda, eritema, kraujosruvos
Nedažni:	Pigmentacijos sutrikimas, atspindžio dermatitas, odos lupimasis
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažni:	Artralgija, mialgija, raumenų ir skeleto skausmas
Dažni:	Galūnių skausmas, nugaros skausmas, raumenų sutraukimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažni:	Enurezė, skausmingas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas, proteinurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Dažni:	<u>Moterys</u> : amenorėja, menoragija, menstruacijų sutrikimas, makšties sutrikimas, <u>Vyrai</u> : sėklidžių skausmas
Nedažni:	<u>Moterys</u> : dismenorėja

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni:	Injekcijos vietos uždegimas, injekcijos vietos reakcija, injekcijos vietos paraudimas, injekcijos vietos skausmas, nuovargis, sustingimas, pireksija, į gripą panašūs simptomai, astenija, negalavimas, dirglumas
Dažni:	Krūtinės skausmas, edema, skausmas, injekcijos vietos niežėjimas, injekcijos vietos bėrimas, injekcijos vietos sausumas, šalčio pojūtis
Nedažni:	Diskomfortas krūtinėje, veido skausmas, injekcijos vietos sukitėjimas
Tyrimai	
Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (ūgio ir/ar svorio sumažėjimas pagal amžių)
Dažni:	Skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekio kraujyje padidėjimas, skydliaukės globulino kiekio padidėjimas
Nedažni:	Antikūnų skydliaukei atsiradimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažni:	Odos įplėšimas
Nedažni:	Sumušimas

Dauguma laboratorinių tyrimų pokyčių klinikinių tyrimų su ribavirinu /alfa-2b-peginterferonu metu buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Dėl hemoglobino, baltųjų kraujo kūnelių, trombocitų, neutrofilų kiekio sumažėjimo ir bilirubino kiekio padidėjimo, gali reikėti sumažinti dozę arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Nors laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai buvo pastebėti klinikinio tyrimo metu, kai kuriems pacientams, gydytiems ribavirino ir alfa-2b-peginterferono deriniu, praėjus kelioms savaitėms po gydymo pabaigos, tyrimų rezultatai tapo tokie pat kaip ir gydymo pradžioje.

Pranešimas apie nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas VVKT prie LR SAM:

VVKT prie LR SAM

Žirmūnų g. 139A

LT 09120, Vilnius

Tel: 8 800 73568

Faksas: 8 800 20111

El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt

Interneto svetainė: www.vvkt.lt

4.9 Perdozavimas

Athetam klinikinius tyrimus vartojant ribavirino ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono derinį, maksimali bendra perdozavimo dozė buvo 10 g ribavirino (50 kapsulių po 200 mg) ir 39 MTV alfa-2b-interferono (13 poodinių injekcijų po 3 MTV kiekviena), kurią pacientas, mėgindamas nusižudyti, suvartojo per vieną dieną. Pacientas 2 dienas stebėtas intensyviosios terapijos palatoje, tačiau jokių nepageidaujamų reakcijų per tą laiką nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - tiesiogiai veikiantys antivirusiniai preparatai, nukleozidai ir nukleotidai, išskyrus atvirkštinės transkriptazės inhibitorius. ATC kodas - J05A B04.

Veikimo mechanizmas

Ribavirinas (Ribavirin Mylan) yra sintetinis nukleozidų analogas, kuris *in vitro* pasižymi aktyvumu prieš kai kuriuos RNR ir DNR virusus. Ribavirino su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu veikimo mechanizmas prieš HCV yra nežinomas.

Farmakodinaminis poveikis

Atliekant kelis klinikinius tyrimus, ribavirino peroralinė monoterapija buvo tirta kaip lėtinio C hepatito terapija. Šių tyrimų rezultatai, vertinti po 6 ir 12 gydymo mėnesių bei stebint 6 mėnesius po gydymo, parodė, kad ribavirino monoterapija nepadėjo eliminuoti hepatito viruso (HCV-RNR) ar pagerinti kepenų histologinių duomenų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų populiacija

Kelių klinikinių tyrimų metu buvo įvertintas gydymas ribavirino ir alfa-2b-peginterferono ar alfa-2b-interferono deriniu. Šiems tyrimams atrinktų pacientų diagnozė buvo lėtinis hepatitas C, patvirtintas teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos tyrimu (PGR) (> 20 TV/ml), kepenų biopsija, atitinkančia histologinę hepatito diagnozę (bet kurios kitos lėtinio hepatito priežasties nebuvimas), ir pakitusia serumo ALT.

Negydyti pacientai

Trijų klinikinių tyrimų metu buvo ištirtas interferono taikymas negydytiems pacientams: dviejuose ribavirinas ir alfa-2b-interferonas (C95-132 ir I95-143) ir viename ribavirinas ir alfa-2b-peginterferonas (CI98-580). Visų tyrimų metu gydymas truko vienerius metus su vėlesniu šešių mėnesių stebėjimu. Stabilus atsakas stebėjimo pabaigoje žymiai padidėjo prie alfa-2b-interferono pridėjus ribavirino kapsules (41 % lyginant su 16 %, $p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų C95-132 ir I95-143 metu įrodyta, kad atsakas į gydymą stipriai padidėjo, lyginant gydymą ribavirino ir alfa-2b-interferono deriniu ir gydymą tik alfa-2b-interferonu (dvigubas stabilus atsakas). Kombinuotas gydymas taip pat sumažino recidyvinių ligonių skaičių. Tai nustatyta visiems HCV genotipams, ypač 1 genotipui, kai atkritusiųjų skaičius sumažėjo 30 %, lyginant su alfa-2b-interferono monoterapija.

Klinikiniame tyrime C95-132 vienerius metus buvo gydoma 1 530 negydytų pacientų pagal vieną iš žemiau pateikiamų kombinuoto gydymo schemų:

- Ribavirinas (800 mg per dieną) ir alfa-2b-peginterferonas (1,5 μ g/kg per savaitę) ($n = 511$).
- Ribavirinas (1 000/1 200 mg per dieną) ir alfa-2b-peginterferonas (1,5 μ g/kg per savaitę vieną mėnesį ir 0,5 μ g/kg per savaitę vienuolika mėnesių) ($n = 514$).
- Ribavirinas (1 000/1 200 mg per dieną) ir alfa-2b-interferonas (3 MTV tris kartus per savaitę) ($n = 505$).

Šiame tyrime kombinuotas gydymas ribavirinu ir alfa-2b-peginterferonu (1,5 μ g/kg per savaitę) buvo žymiai efektyvesnis, ypač pacientams, infekuotiems 1 genotipu, lyginant su kombinuotu gydymu ribavirinu su alfa-2b-interferonu. Stabilus atsakas buvo vertinamas praėjus 6 mėnesiams po gydymo nutraukimo.

Žinoma, kad HCV genotipas ir pradinė viruso koncentracija prieš gydymą yra prognostiniai faktoriai, darantys įtaką atsako laipsniui. Tačiau atsako laipsnis šiame tyrime taip pat priklausė ir nuo ribavirino dozės, skiriamos kartu su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu. Pacientams, vartojusiems ribaviriną po $> 10,6$ mg/kg (800 mg dozė vidutiniam 75 kg pacientui), nepaisant genotipo ar viruso kiekio organizme, atsako laipsnis buvo gerokai didesnis, nei pacientų, vartojusių ribaviriną po

≤ 10,6 mg/kg) (**6 lentelė**), nors atsakas pacientų, vartojusių ribaviriną po > 13,2 mg/kg, buvo dar didesnis.

6 lentelė Stabilaus atsako rodiklis gydant ribavirinu ir alfa-2b-peginterferonu (pagal ribavirino dozę [mg/kg], genotipą ir viruso kiekį)				
HCV genotipas	Ribavirino dozė (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Visi genotipai	Visi	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
1 genotipas	Visi	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
1 genotipas ≤ 600 000 TV/ml	Visi	73 %	53 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	29 %	33 %
	> 10,6	71 %	42 %	45 %
1 genotipas > 600 000 TV/ml	Visi	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	Visi	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R Ribavirinas (800 mg) ir alfa-2b-peginterferonas (1,5 µg/kg)

P 0,5/R Ribavirinas (1 000/1 200 mg) ir alfa-2b-peginterferonas (nuo 1,5 µg/kg iki 0,5 µg/kg)

I/R Ribavirinas (1 000/1 200 mg) ir alfa-2b-interferonas (3 MTV)

Atskiro tyrimo metu 224 pacientai, infekuoti 2 ar 3 genotipo virusu, gavo alfa-2b-peginterferoną, 1,5 mikrogramo/kg po oda, kartą per savaitę, kartu su 800–1 400 mg ribavirinu per os 6 mėnesius (skaičiuojant pagal kūno masę; tik tiems pacientai, sveriantys > 105 kg, gavo 1 400 mg dozę) (**7 lentelė**). Dvidešimt keturi % turėjo tiltinę fibrozę ar cirozę (3/4 pagal Knodell).

7 lentelė Virusinis atsakas pabaigus gydymą, stabilus virusinis atsakas ir recidyvas, vertinant HCV genotipą ir viruso koncentraciją*			
Ribavirinas 800–1 400 mg/parą ir alfa-2b-peginterferonas 1,5 µg/kg kartą per savaitę			
	Atsakas pabaigus gydymą	Stabilus virusinis atsakas	Recidyvas
Visi žmonės	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
2 HCV genotipas	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
3 HCV genotipas	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 TV/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 TV/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Stabilus virusinis atsakas buvo nustatomas bet kuriam asmeniui, kurio HCV RNR buvo neigiamas 12 savaitę po gydymo ir kurio duomenys nebuvo užfiksuoti 24 savaitę po gydymo. Bet kuris asmuo, kurio duomenys nebuvo užfiksuoti 12 savaitę po gydymo lango laikotarpyje, buvo laikomas kaip nesureagavęs į gydymą 24 savaitę.

Šio tyrimo metu 6 mėnesius trukęs gydymas buvo geriau toleruojamas nei vienerius metus trunkantis gydymas pagrindiniame derinio tyrime; gydymą nutraukė 5 % tiriamųjų, lyginant su 14 %, dozę reikėjo keisti 18 % tiriamųjų, lyginant su 49 % pagrindiniame tyrime.

Nepalyginamajame tyrime dalyvavę 235 pacientai, infekuoti 1 genotipu ir su maža viremija (< 600 000 TV/ml), gavo peginterferoną po 1,5 mikrogramo/kg po oda vieną kartą per savaitę derinyje su pagal kūno masę skiriamu ribavirinu. Po 24 savaičių bendras stabilaus atsako dažnis buvo 50 %. Keturiasdešimt vienam procentui asmenų (97/235) 4 gydymo savaitę ir 24 gydymo savaitę HCV RNR plazmoje nebuvo aptinkama. Šiame pogrupyje buvo stebėtas 92 % (89/97) stabilaus virusinio atsako dažnis. Šio pacientų pogrupio didesnis stabilaus atsako dažnis buvo nustatytas taikant išankstinę analizę (n=49) ir vėliau patvirtintas (n=48).

Neišsamūs istorinės patirties duomenys parodo, kad 48 savaičių trukmės gydymas gali būti siejamas su didesniu stabilaus atsako dažniu (11/11) ir mažesne recidyvo rizika (0/11, lyginant su 7/96 po 24 gydymo savaičių).

Didelio randomizuoto tyrimo metu buvo lyginamas 48 savaičių trukmės gydymo kurso saugumas ir veiksmingumas 3 070 anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems 1 genotipo viruso sukeltu lėtiniu hepatitu C. Jiems buvo skiriami 2 gydymo alfa-2b-peginterferono/ ribavirino deriniai: žemiau [1,5 µg/kg ir 1 µg/kg alfa-2b-peginterferono po oda kartą per savaitę derinant su 800 – 1 400 mg ribavirino, vartojamo per burną kasdien (dozė dalinama į dvi dalis)] ir 180 µg alfa-2a-peginterferono, vartojamo kartą per savaitę po oda, derinat su 1 000 – 1 200 mg ribavirino, vartojamo per burną kasdien (dozė dalinama į dvi dalis). Atsakas į gydymą buvo vertinamas pagal stabilų virusinį atsaką (SVA), kuris pasireiškia, kai 24 savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkama (žr. 8 lentelę).

8 lentelė Virusinis atsakas 12 savaitę, pabaigus gydymą, atkryčių skaičius* ir stabilus virusinis atsakas (SVA)

Gydymo grupė	Pacientų skaičius (%)		
	1,5 µg/kg alfa-2b-peginterferono ir ribavirinas	1 µg/kg alfa-2b-peginterferonas ir ribavirinas	180 µg alfa-2a-peginterferonas ir ribavirinas
Virusinis atsakas pacientams, kuriems 12 gydymo savaitę HCV-RNR neaptinkama	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Atsakas pabaigus gydymą*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Atkrytis*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Stabilus virusinis atsakas (SVA)*	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVA pacientams, kuriems 12 gydymo savaitę HCV-RNR neaptinkama	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNR analizės rezultatas, kai žemutinė aptinkamumo riba yra 27 TV/ml.

Ankstyvo virusinio atsako stoka iki 12 gydymo savaičių (HCV-RNR aptinkama, kurios sumažėjimas nuo gydymo pradžios yra < 2 log₁₀) buvo gydymo nutraukimo kriterijus.

Visose trijose gydymo grupėse stabilaus virusinio atsako dažnis buvo panašus. Afroamerikiečių kilmės pacientus (jiems yra blogas HCV išgydymo prognostinis faktorius) gydant 1,5 µg/kg alfa-2b-peginterferono ir ribavirino deriniu, stabilus virusinis atsakas buvo dažnesnis nei gydant

1 µg/kg alfa-2b-peginterferono doze. Gydant 1,5 µg/kg alfa-2b-peginterferono ir ribavirino deriniu, stabilus virusinis atsakas buvo retesnis pacientams, sergantiems kepenų ciroze, pacientams, kurių ALT kiekis normalus, pacientams, kurių viremija gydymo pradžioje buvo > 600 000 TV/ml bei pacientams, vyresniems kaip 40 metų. Europidams stabilus virusinis atsakas pasireiškė dažniau nei afroamerikiečiams. 24 % pacientų, kuriems gydymo pabaigoje HCV-RNR buvo neaptinkama, pasireiškė atkrytis.

Stabilaus virusinio atsako numatymas - Negydytų pacientų

Stabilus virusinis atsakas 12 gydymo savaitę pasireiškia, jei viremija sumažėja bent 2-log arba neaptinkama HCV-RNR. Stabilus virusinis atsakas 4 gydymo savaitę pasireiškia, jei viremija sumažėja bent 1-log arba neaptinkama HCV-RNR. Pagal šiuos laikotarpius (4 ir 12 gydymo savaitės) galima prognozuoti stabilų virusinį atsaką (9 lentelė).

9 lentelė Stabilaus virusinio atsako numatymas pagal virusinį atsaką, gydant 1,5 µg alfa-2b-peginterferono ir 800 – 1 400 mg ribavirino deriniu						
	Neigiama			Teigiama		
	Nėra atsako į gydymą	Nėra stabilaus atsako	Prognostinis faktorius	Atsakas į gydymą	Stabilus atsakas	Prognostinis faktorius
1 genotipas*						
Iki 4 savaitės *** (n=950)						
HCV-RNR neigiama	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNR neigiama arba viremijos sumažėjimas ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Iki 12 savaitės *** (n=915)						
HCV-RNR neigiama	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNR neigiama arba viremijos sumažėjimas ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
2/3 genotipas ***						
Iki 12 savaitės ** (n=215)						
HCV-RNR neigiama arba viremijos sumažėjimas ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* 1 genotipo viruso infekcija sergantys pacientai gydyti 48 savaites

** 2/3 genotipo viruso infekcija sergantys pacientai gydyti 24 savaites

*** Pateikti rezultatai yra iš vieno laikotarpio. Pacientams galėjo būti nepateiktas arba būti skirtingas rezultatas 4 arba 12 savaitę.

† Protokole buvo naudojami šie kriterijai: jei 12 savaitę HCV-RNR teigiama ir viremijos sumažėjimas nuo gydymo pradžios < 2 log₁₀, gydymas buvo nutraukiamas. Jei 12 savaitę HCV-RNR teigiama ir viremijos sumažėjimas nuo gydymo pradžios ≥ 2 log₁₀, HCV-RNR tyrimas atliekamas 24 savaitę, ir, jei tada teigiama – gydymas nutraukiamas.

HCV/ŽIV koinfekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, koinfektuotais ŽIV ir HCV. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **10 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris. Jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi ribavirinu (800 mg per parą) ir kartu alfa-2b-peginterferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę), kitos grupės – ribavirinu (800 mg per parą) ir kartu alfa-2b-interferonu (3 MTV 3 kartus per savaitę). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir sekami 6 mėn. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris. Jame dalyvavo 95 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu alfa-2b-peginterferonu (100 arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – ribavirinu (800 – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu alfa-2b-interferonu (3 MTV 3 kartus per savaitę). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir sekami 6 mėn., išskyrus 2 arba 3 genotipo infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir sekami 6 mėn.

10 lentelė. HCV/ŽIV koinfektuotų pacientų stabilus virusinis atsakas priklausomai nuo genotipo po gydymo Ribavirinu ir alfa-2b-peginterferonu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	Ribavirinas (800 mg per parą) + alfa-2b-peginterferonas (1,5 µg/kg per savaitę)	Ribavirinas (800 mg per parą) + alfa-2b-interferonas (3 MTV 3 kartus per savaitę)	P reikšmė ^a	Ribavirinas (800 – 1 200 mg per parą) + alfa-2b-peginterferonas (150 µg per savaitę)	Ribavirinas (800 mg-1 200 mg per parą) + alfa-2b-interferonas (3 MTV 3 kartus per savaitę)	P reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	8 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų;

a p reikšmė, apskaičiuota pagal Cochran-Mantel Haenzel Chi square testą

b p reikšmė, apskaičiuota pagal chi-square testą

c < 75 kg sveriantys pacientai, vartojo po 100 µg per savaitę alfa-2b-peginterferono ir > 75 kg sveriantys pacientai, vartojo po 150 µg per savaitę alfa-2b-peginterferono

d < 60 kg sveriantys pacientai, vartojo po 800 mg Ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg

1 Chan H, Bani Sadr F, Pol S et al. JAAMA 2004; 292 (23); 2839-2848

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

Histologinis atsakas

Prieš Tyrimą 1 ir po jo 210 pacientų iš 412 tiriamųjų (51 %) buvo padaryta kepenų biopsija.

Pacientams, gydytiems Ribavirino ir alfa-2b-peginterferono deriniu sumažėjo *Metavir* rodmuo ir *Ishak* laipsnis. Į gydymą reagavusiems pacientams šis sumažėjimas buvo reikšmingas (*Metavir*: - 0,3, *Ishak*: - 1,2), į gydymą nereagavusiems – stabilus (*Metavir*: - 0,1, *Ishak*: - 0,2). Maždaug trečdalis nuolat į gydymą reagavusių pacientų būklė palengvėjo ir nė vienas jų ji nepasunkėjo. Fibrozė šio tyrimo metu nepalengvėjo. HCV infekuotiems 3 genotipo pacientams reikšmingai palengvėjo riebalinė kepenų distrofija.

Anksčiau gydyti pacientai

- Pakartotinis gydymas alfa-2b-peginterferonu kartu su ribavirinu, jei ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas (pasireiškė atkrytis arba pacientas į gydymą nereagavo)

Tyrimo, kuriame nebuvo lyginamosios grupės, metu 2 293 pacientai, kurie sirgo vidutinio sunkumo ar sunkia fibroze ir kuriems ankstesnis gydymas alfainterferono ir ribavirino deriniu buvo neveiksmingas, buvo iš naujo gydomi alfa-2b-peginterferono (kartą per savaitę po oda leista 1,5 mikrogramo/kg kūno svorio dozė) ir ribavirino (jo dozė nustatyta pagal kūno svorį) deriniu. Ankstesnis gydymas buvo laikomas nesėkmingu, jei pasireiškė atkrytis arba jei ligoniniai į gydymą nereagavo (HCV-RNR tyrimas, atliktas po mažiausiai 12 gydymo savaičių, buvo teigiamas (nustatyta, kad HCV-RNR yra)).

Pacientai, kuriems HCV-RNR nebuvo aptiktas 12-ą gydymo savaitę, toliau buvo gydomi 48 savaites ir, pabaigus gydymą, buvo stebimi 24 savaites. Atsakas dvilyktą savaitę buvo nustatomas, kai HCV-RNR neaptinkamas po 12 savaičių gydymo. Stabilus virusinis atsakas yra nustatomas, kai HCV-RNR neaptinkamas 24 savaites po gydymo. (11 lentelė).

11 lentelė Atsako į pakartotinį gydymą dažnumas, jei ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas					
	Pacientai, kuriems HCV-RNR neaptinkamas 12 gydymo savaitę ir stabilus virusinis atsakas gydžius pakartotinai				
	Alfa interferonas ir ribavirinas		Alfa peginterferonas ir ribavirinas		Bendra populiacija*
	Virusinis atsakas 12 savaitę % (n/N)	Stabilus virusinis atsakas % (n/N) 99 % PI	Virusinis atsakas 12 savaitę % (n/N)	Stabilus virusinis atsakas % (n/N) 99 % PI	Satbilus virusinis atsakas % (n/N) 99 % PI
Bendrai	38,6 (549/1,423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Ankstesnis atsakas					
Atkrytis	67,7 (203/300)	59,8 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
1/4 genotipas	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
2/3 genotipas	83,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
RN	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
1/4 genotipas	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 (123/1 242) 7,7; 12,1
2/3 genotipas	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotipas					
1	30,2 (343/1,135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5

METAVIR fibrozės skalės įvertinimas					
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 (147/673) 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 (119/386) 13,4; 19,5
Pradinis virusų kiekis kraujyje					
Didelis virusų kiekis kraujyje (>600 000 TV/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,1	15,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
Mažas virusų kiekis kraujyje (≤600 000 TV/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

RN: Reakcijos (atsako į gydymą) nebuvimas nustatomas jei HCV-RNR nustatoma serume ar plazmoje tyrimas po mažiausiai 12 gydymo savaičių būna teigiamas.

HCV-RNR serume tiriama centrinėje laboratorijoje, naudojant tyrimais paremtą kiekybinį polimerazės grandinės reakcijos tyrimą.

*Numatyta gydyti 7 pacientus, kuriems po ankstesnio mažiausiai 12 savaičių gydymo, gydymas negalėjo būti patvirtintas.

Iš viso maždaug 36 % (821/2 286) pacientų plazmoje 12 gydymo savaitę buvo toks kiekis HCV-RNR, kurio neįmanoma nustatyti, naudojant tyrimais paremtą testą (mažiausia koncentracija, kurią galima nustatyti - 125 TV/ml). 56 % (463/823) su p grupio ligonių pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu ar nepegiliuotu interferonu buvo nesėkmingas ir kuriems 12 savaitę testas buvo neigiamas, stabilaus atsako dažnumas buvo atitinkamai 59 % ir 50 %. 188 iš 480 pacientų, kuriems 12 gydymo savaitę viremija sumažėjo > 2 log, tačiau virusas buvo nustatomas, tęsė gydymą. 12% šių pacientų buvo SVR.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu alfa interferonu ir ribavirinu buvo nesėkmingas, mažiau buvo tikėtina pasiekti atsaką į pakartotinį gydymą po 12 savaičių lyginant su pacientais, kuriems buvo nesėkmingas gydymas nepegiliuotu alfa interferonu ir ribavirinu (atitinkamai 12,4 % ir 28,6 %). Tačiau, pasiekiant atsakui į gydymą 12-ą savaitę, buvo nedidelis stabilaus virusinio atsako skirtumas, nepriklausomai nuo ankstesnio gydymo ar atsako į ankstesnį gydymą.

- Pakartotinis pacientų, kuriems pasireiškė atkrytis, gydymas ribavirino ir alfa-2b-interferono deriniu. Dviejų klinikinių tyrimų metu buvo ištirtas ribavirino ir alfa-2b-interferono derinys, gydant pacientus, kuriems liga atsinaujino (C95-144 ir I95-145); 345 pacientai, sergantys lėtiniu hepatitu, atkritę po ankstesnės interferono terapijos buvo gydomi šešis mėnesius ir vėliau stebimi dar šešis mėnesius. Kombinuotas gydymas ribavirinu ir alfa-2b-interferonu davė stabilų virusinį atsaką, kuris buvo dešimt kartų didesnis nei taikant alfa-2b-interferono monoterapiją (49 % lyginant su 5 %, $p < 0,0001$). Šis pranašumas gautas nepriklausomai nuo įprastų faktorių, turinčių įtakos alfa-2b-interferono atsakui, tokių kaip viruso koncentracija, HCV genotipas ir histologinė stadija.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys – suaugę

Dviejuose dideliuose ilgalaikio stebėjimo tyrimuose dalyvavo 1 071 ligonis ir, atitinkamai, 567 ligoniai, anksčiau dalyvavę nepegiliuoto alfa-2b-interferono (kartu su ribavirinu arba be jo) ir pegiliuoto alfa-2b-interferono (kartu su ribavirinu arba be jo) tyrimuose. Tyrimų tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka

stabilus virusinis atsakas (SVR) ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija kliniškai baigčiai. 462 pacientai ir, atitinkamai, 327 pacientai baigė mažiausiai 5 metus po gydymo trukusį ilgalaikį stebėjimą. Tyrimu metu dvylika iš 492 asmenų, kuriems pasireiškė stabilus atsakas, ir, atitinkamai, tik 3 iš 366 asmenų, kuriems pasireiškė stabilus atsakas, atkrito.

Kaplan-Meier metodu nustatyta, kad stabilus atsakas ilgiau kaip 5 metus laikėsi 97 % (95 % PI: 95 – 99 %) pacientų, vartojusių nepegiliuotą alfa-2b-interferoną (kartu su ribavirinu arba be jo) ir 99 % (95 % PI: 98 – 100 %) pacientų, vartojusių pegiliuotą alfa-2b-interferoną (kartu su ribavirinu arba be jo).

Organizmo reakcija į virusą gydant lėtinę žmogaus koronavirusų sukeltą ligą alfa-2b-interferonu (pegiliuotu ir nepegiliuotu, kartu su ribavirinu arba be jo) lėmė ilgalaikį virusų išsiskyrimą, palengvindamas kepenų infekcinę ligą ir lėtinės žmogaus koronavirusų sukeltos ligos gydymą. Visgi tai nesutrukdo pasireikšti nepageidaujamiems kepenų sutrikimams (įskaitant kepenų vėžį) ligoniams, kurie serga kepenų ciroze.

Vaikų populiacija

Ribavirinas derinys su alfa-2b-peginterferonu

3-17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C ir kuriems aptinkamas HCV-RNR, buvo įtraukti į daugiacentrį tyrimą, kurio metu buvo gydomi ribavirinu 15 mg/kg per parą ir 60 µg/m² pegiliuotu alfa-2b-interferonu kartą per savaitę 24 arba 48 savaites, atsižvelgiant į HCV genotipą ir viremiją gydymo pradžioje. Visi pacientai buvo stebimi 24 savaites pabaigus gydymą. Iš viso buvo gydomi 107 pacientai iš kurių 52 % buvo moterys, 89 % europidai, 67 % sirgo 1 genotipo HCV ir 63 % buvo jaunesni nei 12 metų amžiaus. Didžiąją dalį įtrauktos populiacijos sudarė vaikai, sergantys lengvu arba vidutinio sunkumo hepatitu C. Kadangi trūksta duomenų apie vaikus, kurių liga stipriai progresuoja, galimos nepageidaujamos reakcijos, ribavirino ir pegiliuoto alfa-2b-interferono derinio vartojimo rizikos bei naudos santykis turi būti atidžiai įvertintas šiai populiacijai (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius). Tyrimo rezultatai apibendrinti 12 lentelėje.

12 lentelė Stabilaus virusinio atsako reikšmės (n ^{a,b} (%)) anksčiau negydytiems vaikams ir paaugliams pagal genotipą ir gydymo trukmę - visi subjektai		
	24 savaitės	48 savaitės
Visi genotipai	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1 genotipas	-	38/72 (53 %)
2 genotipas	14/15 (93 %)	-
3 ^c genotipas	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4 genotipas	-	4/5 (80 %)

a: Atsakas į gydymą buvo, jei 24-ą savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkamas, apatinė aptikimo riba < 175 TV/ml.

b: n = skaičius pacientų, kuriems buvo atsakas į gydymą/skaičius pacientų, kuriems yra tam tikro genotipo virusas ir paskirta gydymo trukmė.

c: Pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir maža viremija (< 600 000 TV/ml) buvo gydyti 24 savaites, o pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir didelė viremija (≥ 600 000 TV/ml) buvo gydyti 48 savaites.

Ribavirino derinys su alfa-2b-interferonu

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu C hepatitu, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinius tyrimus ir gavo ribavirino po 15 mg/kg per parą ir alfa-2b-interferono po 3 MTV/m² derinį tris kartus per savaitę vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % europidų, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrimo dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo silpnu ar vidutinio stiprumo C hepatitu. Dviejuose daugiacentriuose tyrimuose stabilaus virusinio atsako reikšmės vaikams ir

paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo šiuose dviejuose daugiacentriuose tyrimuose bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikėtų rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio naudojimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius). Studijos rezultatai patekti 13 lentelėje.

13 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių stabilus virusinis atsakas	
	Ribavirinas 15 mg/kg per parą ir alfa-2b-interferonas 3 MTV/m² 3 kartus per savaitę
Bendras atsakas ^a (n=118)	54 (46 %)*
1 genotipas (n=92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n=26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

a. Apibūdinama kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu paremtą tyrimą).

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys – vaikų populiacija

Ribavirino derinys su peginterferonu alfa-2b

Baigus gydymą, vykusį per daugiacentrį klinikinį tyrimą, 94 lėtiniu hepatitu C sirgę vaikai buvo įtraukti į 5 metų trukmės ilgalaikį stebimąjį tyrimą. Iš jų šešiasdešimt trims vaikams atsakas išliko tvarus. Šio stebėjimo tyrimo tikslas buvo kasmet vertinti stabilaus virusinio atsako (SVA) trukmę bei įvertinti besitęsiančio virusų nenustatymo poveikį pacientų, kurių atsakas po 24 arba 48 savaičių trukmės gydymo peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu 24 savaites išliko tvarus, klinikinėms baigtims. Po 5 metų 85 % (80 iš 94) visų įtrauktų tiriamųjų ir 86 % (54 iš 63) tiriamųjų, kurių atsakas buvo tvarus, šį tyrimą užbaigė. Visi tirtieji vaikai, kuriems buvo nustatytas SVA, per minėtus 5 stebėsenos metus ligos atkryčio nepatyrė.

Ribavirino derinys su interferonu alfa-2b

Į penkerių metų trukmės stebėjimo tyrimą buvo įtraukti 97 vaikai, sergantys lėtiniu hepatitu C ir gydyti dviejuose anksčiau paminėtuose daugiacentriuose tyrimuose. Septyniasdešimt procentų (68 iš 97) visų įtrauktų pacientų tyrime dalyvavo iki galo, iš kurių 75 % (42 iš 56) pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Šio tyrimo tikslas buvo kasmet įvertinti stabilaus virusinio atsako (SVR) trukmę ir įvertinti nuolatinio virusų slopinimo poveikį pacientams, kuriems stabilus virusinis atsakas išliko 24 savaites po 48 savaičių trukmės gydymo alfa-2b-interferonu ir ribavirinu. Visiems, išskyrus vieną, tiriamiesiems vaikams pasireiškė stabilus virusinis atsakas ilgalaikio stebėjimo metu, pabaigus gydymą alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu. Vaikų, gydytų alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, Kaplan-Meier metodu įvertintas stabilus virusinis atsakas per 5 metus yra 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. Be to, 98 % (51 iš 52) 24 mėn. stebėjimo savaitę, paskutinio apsilankymo metu, ALT lygis išliko normalus.

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu pasireiškiantis SVR sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai nepadidėja kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus vienkartinę dozę, ribavirinas greitai absorbuojamas (vidutinis T_{max} = 1,5 val.), po to greitai pasiskirsto ir lėtai pašalinamas (absorbavus vienkartinę dozę pasiskirstymo ir pusinis eliminacijos laikas atitinkamai 0,005; 3,73 ir 79 valandos). Absorbcija yra didelė ir apie 10 % radiologiškai pažymėtos dozės išskiriama su išmatomis. Tačiau absoliutus biologinis prieinamumas yra apie 45 %–65 %, manoma, kad dėl pirminio metabolizmo. Egzistuoja tiesinė dozės ir AUC_{0-24} po vienkartinių 200-1 200 mg

ribavirino dozių priklausomybė. Pasiskirstymo tūris – apytiksliai 5 000 l. Ribavirinas su plazmos baltymais nesijungia.

Pasiskirstymas

Plačiausiai ištirtas ribavirino pernešimas eritrocitais ir juose nustatytas e_s tipo subbalansuotas nukleozido nešiklis. Šis nešiklio tipas faktiškai egzistuoja visų tipų ląstelėse ir tai gali lemti didelį ribavirino pasiskirstymo tūrį. Viso kraujo ir plazmos ribavirino koncentracijos santykis yra apytiksliai 60 : 1, ribavirino perteklius visame kraujyje egzistuoja kaip ribavirino nukleotidai, atskirti eritrocituose.

Biotransformacija

Ribavirino metabolizmas vyksta dviem keliais: 1) grįžtamojo fosforilinimo; 2) degradacijos keliu, apimančiu deribozilinimą ir amidų hidrolizę, dėl to susidaro triazolo karboksirūgšties metabolitas. Tiek ribavirinas, tiek jo triazolo karboksamidas ir triazolo karboksilinės rūgšties metabolitai taip pat išskiriami pro inkstus.

Išgėrus vienkartinę dozę ribavirinas pasižymi dideliu farmakokinetiniu kintamumu tiek viename asmenyje, tiek tarp atskirų asmenų, (tarp atskirų asmenų kintamumas yra apytiksliai 30 % tiek AUC, tiek C_{max}), kuris gali atsirasti dėl pirminio metabolizmo ir judėjimo kraujo terpėje bei už jos ribų.

Eliminacija

Vartojant daug ribavirino dozių, jo koncentracija plazmoje esti 6 kartus didesnė nei po vienkartinės dozės AUC_{12 val.} Išgėrus 600 mg dozę 2 kartus per dieną, įsotinto koncentracija plazmoje pasiekta apytiksliai per keturias savaites, esant vidutinei įsotinto koncentracijai plazmoje apie 2 200 ng/ml. Nustojus vartoti, pusinės eliminacijos laikas buvo apie 298 val., ir tai turbūt rodo lėtą pasišalinimą iš neplazminės terpės.

Patekimas į sėklos skystį. Buvo tirtas ribavirino patekimas į spermą. Ribavirino koncentracija sėklos skystyje yra maždaug du kartus didesnė nei serume. Vis dėlto moters sisteminė ekspozicija ribavirinu po lytinių santykių su gydomu pacientu yra apytiksliai apskaičiuota ir, lyginant su terapine ribavirino koncentracija plazmoje, yra ypač maža.

Maisto poveikis. Vienkartinės ribavirino dozės biologinis prieinamumas padidėjo, kartu skiriant labai riebų maistą (ir AUC_{tf} ir C_{max} padidėjo po 70 %). Gali būti, kad biologinis prieinamumas, atliekant šį tyrimą, padidėjo dėl sulėtusio ribavirino tranzito arba pakitusio pH. Šios vienkartinės dozės tyrimo klinikinė reikšmė yra neįdoma. Pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose norint gauti didžiausią ribavirino koncentraciją plazmoje pacientams buvo rekomenduojama vartoti ribaviriną kartu su maistu.

Inkstų funkcija. Vienkartinės ribavirino dozės farmakokinetika pakito (padidėjo AUC_{tf} ir C_{max}) pacientams su inkstų funkcijos sutrikimu, palyginti su kontroline grupe (kreatinino klirensas – > 90 ml/min). Taip, manoma, yra dėl tariamo klirenso sumažėjimo šiems pacientams. Ribavirino koncentracija dėl hemodializės iš esmės nepasikeitė.

Kepenų funkcija. Vienkartinės ribavirino dozės farmakokinetika pacientų su lengvu, vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (Child-Pugh klasifikacijos A, B ar C lygiu) yra panaši į kontrolinės grupės.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų). Specifiniai farmakokinetiniai tyrimai senyvo amžiaus žmonėms nebuvo atlikti. Tačiau atliekant populiacinius farmakokinetikos tyrimus, amžius nebuvo pagrindinis ribavirino kinetikos veiksnys; lemiamas veiksnys buvo inkstų funkcija.

Populiacijos farmakokinetinė analizė buvo atlikta remiantis iš keturių kontrolinių klinikinių tyrimų atsitiktinai parinktais serumo koncentracijos dydžiais. Pritaikytas klirenso modelis parodė, kad kūno masė, lytis, amžius ir serumo kreatininas buvo pagrindiniai kintami dydžiai. Vyrų klirensas buvo

apytiksliai 20 % didesnis nei moterų. Klirensas didėjo esant didesnei kūno masei ir mažėjo esant vyresniam kaip 40 metų amžiui. Šių kintamų dydžių poveikis ribavirino klirensui turėjo ribotą klinikinę reikšmę, kadangi buvo ir kiti kintamieji, kurių šis modelis neįvertino.

Vaikų populiacija

Ribavirino derinys su alfa-2b-peginterferonu

Kartotinių ribavirino ir alfa-2b-peginterferono dozių farmakokinetinės savybės vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C buvo vertinamos klinikinio tyrimo metu. Vaikams ir paaugliams, gydomiems 60 µg/m² per savaitę alfa-2b-peginterferono doze, nustatyta atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, nuspėjama log transformuota ekspozicijos reikšmė tarp dozavimo intervalų yra 58 % (90 % PI:141-147 %) didesnė nei suaugusiems, gydomiems 1,5 µg/kg/per savaitę doze. Ribavirino farmakokinetika (normalizuotos dozės) šiame tyrime buvo panaši į pastebėtą ankstesniame tyrime vartojant ribavirino ir alfa-2b-peginterferono derinį vaikams, paaugliams ir suaugusiems pacientams.

Ribavirino derinys su alfa-2b-interferonu

14-oje lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir alfa-2b-interferono daug dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu C hepatitu. Ribavirino ir alfa-2b-interferono (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

14 lentelė Alfa-2b-interferono ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametų vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu C hepatitu.		
Parametras	Ribavirinas 15 mg/kg per parą, skiriamas dvi dienas padalinta doze (n = 57)	Alfa-2b-interferonas 3 MTV/m² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (33)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	28 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui Ribavirinas, AUC₀₋₁₂ (TV.val./ml) alfa-2b-interferonui

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ribavirinas. Visų rūšių gyvūnams, kuriems buvo atliekami tyrimai, buvo nustatytas embriotoksinis arba/ir teratogeninis ribavirino poveikis, atsirandantis vartojant gerokai mažesnes, negu rekomenduojama žmonių, dozes. Pastebėta kaukolės, gomurio, akių, žandikaulio, galūnių, skeleto ir virškinamojo trakto išsivikimimų. Didinant ribavirino dozę, teratogeninis poveikis stiprėjo ir jo dažnis didėjo. Embrionų ir jauniklių išgyvenamumas sumažėjo.

Toksinių poveikio tyrimo metu, žiurkių jaunikliams, nuo 7 iki 63 dienos po gimimo, gavusiems 10, 25 ir 50 mg/kg ribavirino, nustatytas nežymus nuo dozės priklausomas bendras augimo sulėtėjimas, patelėms truputį sumažėjusiu kūno svoriu, viršugalvio – pasturgalio ir kaulų ilgiu. Atsinaujinimo laikotarpio pabaigoje blauzdikaulio ir šlaunikaulio pokyčiai buvo minimalūs, tačiau, lyginant su kontroline grupe patinų grupes, gavusias visų stiprumų dozes, bei patelių grupes, gavusias dvi didžiausias dozes, skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Histopatologinių kaulų pakitimų nustatyta nebuvo. Taip pat nebuvo nustatyta ribavirino poveikio neurologinėi elgsenai ar reprodukcinei sistemai vystymuisi. Koncentracija žiurkių jauniklių kraujo plazmoje buvo mažesnė nei vaisto koncentracija žmonių, vartojančių terapines dozes, kraujo plazmoje.

Tiriant gyvūnus nustatyta, kad eritrocitai yra pagrindiniai ribavirino toksiškumo taikiniai. Anemija išsivysto vos tik pradėjus vartoti, bet, nutraukus vartojimą, greitai išnyksta.

3-jų ir 6-ių mėnesių tyrimai su pelėmis, siekiant nustatyti ribavirino sukeltą poveikį sėklidėms ir spermai rodo, kad spermų pokyčių atsiranda vartojant 15 mg/kg ir didesnes dozes. Dozės, sukeliančios sisteminį poveikį gyvūnams, yra daug mažesnės už žmonių gydymui vartojamas terapines dozes. Nutraukus gydymą, ribavirino sukeltas sėklidžių toksiškumas visiškai iš esmės atsistato per vieną arba du spermatogeninius ciklus (žr. 4.6 skyrių).

Genotoksiniai tyrimai parodė, kad ribavirinas pasižymi tam tikru genotoksiniu aktyvumu. Ribavirino aktyvumas nustatytas *in vitro* atlikus Balb/3T3 transformacijos tyrimą. Genotoksinis aktyvumas pastebėtas tiriant pelių limfomos testu bei tiriant pelių mikrobranduolių testu, vartojant 20–200 mg/kg dozes. Dominantinio žiurkių mirtingumo analizės rezultatai buvo neigiami, ir tai rodo, kad jei atsirasdavo žiurkių mutacijos, jos nebuvo perduodamos per vyriškos lyties gametas.

Įprastinių kancerogeninio poveikio tyrimų su graužikais metu, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo daug žemesnė už ekspoziciją žmogaus organizme gydymo metu (faktorius 0,1 žiurkėms ir 1 pelėms), nustatyta, kad ribavirinas tumorigeniniu poveikiu nepasižymi. Be to, 26 kancerogeniškumo tyrimo savaitę tiriant heterozigotines peles p53(+/-) ir vartojant maksimalią toleruojamą dozę (100 mg/kg, nustatyta, kad ribavirinas nesukėlė tumorų išsivystymo (ekspozicijos plazmoje faktorius apytikriai 2,5 palyginus su ekspozicija žmogaus plazmoje). Šie tyrimai rodo, kad ribavirino kancerogeniškumo galimybė žmonėms yra mažai tikėtina.

Ribavirinas ir interferonas. Ribavirinas, vartotas kartu su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu, nesukėlė jokių kitų poveikių, nei buvo nustatyti anksčiau, atskirai stebint abi veikliąsias medžiagas. Grįžtamoji lengvo arba vidutinio laipsnio anemija buvo pagrindinis su gydymu susijęs pokytis, didesnis, nei sukeltas vartojant bet kurią veikliąją medžiagą atskirai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys:

Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozės monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska
Povidonas

Kapsulės lukštas:

Želatina
Titano dioksidas (E171)

Kapsulės įspauda:

Šelakas
Propileno glikolis
Anilino koncentruotas tirpalas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Indigotinas (E132)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

Buteliukai: 36 mėnesiai.
Lizdinės plokštelės: 36 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Buteliukai: Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Lizdinės plokštelės: Specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Ribavirin Mylan kapsulės supakuotos į:
Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliuką, uždarytą apsaugotu nuo vaikų (CR) polipropileno (PP) užsukamu dangteliu.

Pakuotėje yra 84, 112, 140 ir 168 kapsulės.

Lizdines plokšteles:
Kartoninė dėžutė, kurioje yra 56 arba 168 kietosios kapsulės PVC/Aclar – aliuminio folijos lizdinės plokštelės

Vienadozės lizdines plokšteles:
Kartoninė dėžutė, kurioje yra 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 kietosios kapsulės PVC/Aclar – aliuminio folijos perforuotos vienadozės lizdinės plokštelės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TIRĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo: 10 Birželis 2010

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINĖJAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI
- D. SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM, VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI

- Tiekimo ir vartojimo sąlygos ar apribojimai, taikomi rinkodaros teisės turėtojui

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

- Sąlygos ar apribojimai, skirti saugiam ir veiksmingam vaistinio preparato vartojimui užtikrinti

Netaikoma

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Farmakologinio budrumo sistema

RTT turi garantuoti, kad farmakologinio budrumo sistema, pateikiama Rinkodaros pažymėjimo modulyje 1.8.1, yra sukurta ir veikia prieš preparatui patenkant į rinką ir jam esant rinkoje.

PSUR

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nereikia

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ribavirin Mylan 200 mg kietosios kapsulės
Ribavirin

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg ribavirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Turi laktozės.
Daugiau informacijos pateikta lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56x1 kietosios kapsulės
84x1 kietosios kapsulės
112x1 kietųjų kapsulių
140x1 kietųjų kapsulių
168x1 kietosios kapsulės
56 kietosios kapsulės
84 kietosios kapsulės
112 kietųjų kapsulių
140 kietųjų kapsulių
168 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliukai – laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje
Lizdinės plokštelės – specialių laikymo sąlygų nereikia

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ribavirin Mylan kietosios kapsulės

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ribavirin Mylan 200 mg kietosios kapsulės
Ribavirinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 200 mg ribavirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

84 kietosios kapsulės
112 kietųjų kapsulių
140 kietųjų kapsulių
168 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR TŪSAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA TRAILIO RAŠTU

MINIMALI INFORMACIJA ANT VIENADOZIŲ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

PVC/Aclar - aliuminis

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ribavirin Mylan 200 mg kietosios kapsulės
Ribavirinas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Generics [UK] Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Nebereģistruotais vaistinis preparāts

B. PAKUOTĒS LABELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ribavirin Mylan 200 mg kietos kapsulės

Ribavirinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ribavirin Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ribavirin Mylan
3. Kaip vartoti Ribavirin Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ribavirin Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ribavirin Mylan ir kam jis vartojamas

Ribavirin Mylan sudėtyje yra veikliosios medžiagos ribavirinas. Ribavirin Mylan yra vaistas, kuris gali slopinti kai kurių virusų dauginimąsi, tarp jų ir hepatito C viruso. Ribavirin Mylan neturi būti naudojamas be peginterferono alfa-2b arba interferono alfa-2b, t.y. Ribavirin Mylan nevartojamas vienas.

Anksčiau negydyti pacientai:

Ribavirin Mylan kombinacija su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b yra naudojama pacientams nuo 3 metų amžiaus, sergantiems lėtinio hepatito C (LHC) infekcija. Vaikams ir paaugliams, kurių svoris mažesnis, nei 47 kg, yra tirpalas.

Anksčiau gydyti suaugę pacientai:

Ribavirin Mylan kombinacija su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b yra naudojama suaugusiems pacientams, sergantiems lėtinio hepatito C infekcija, kurie anksčiau reagavo į gydymą tik alfa interferonu, tačiau jų susirgimas atsinaujino.

Nėra saugos arba efektyvumo informacijos apie Ribavirin Mylan naudojimą su pegiliuota ar kitomis interferono formomis (t.y., ne alfa-2b).

2. Kas žinotina prieš vartojant Ribavirin Mylan

Ribavirin Mylan vartoti negalima

Jei bet kuri būklė, iš nurodytų žemiau, yra Jums arba vaikui, kuriuo rūpinatės, **nevirtokite** Ribavirin Mylan ir **pasakykite savo gydytojui**:

- jeigu yra **alergija** (padidėjęs jautrumas) ribavirinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

- jeigu Jūs **esate nėščia ar planuojate pastoti** (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).
- jeigu Jūs **žindote kūdikį**.
- jeigu Jūs pastaruosius 6 mėnesius turėjote **širdies** problemų.
- jeigu Jūs yra sunki medicininė būklė, dėl kurios galite labai nusilpti.
- jeigu sergate sunkia **inkstų** liga ir (arba) esate dializuojamas.
- jeigu Jūs be lėtinio hepatito C dar sergate kokia nors kita sunkia **kepenų** liga.
- jeigu Jūs sergate **kraujo liga**, tokia kaip anemija (sumažėjęs kraujo kūnelių skaičius), talasemija, pjautuvine anemija.
- jeigu Jūs sergate autoimuniniu hepatitu arba bet kuria kita **imuninės sistemos** liga.
- jeigu jūs vartojate vaistą, slopinantį Jūsų imuninę sistemą (kuri apsaugo Jus nuo infekcijos ir kai kurių kitų ligų).

Vaikų ir paauglių negalima gydyti Ribavirin Mylan ir alfa interferono deriniu, jei yra buvę sunkių nervinių sutrikimų ar psichologinių problemų, tokių kaip sunki depresija, minčių apie savižudybę ar bandymų nusižudyti.

Priminimas: prašome perskaityti interferono alfa-2b pakuotės lapelio skyrių „Vartoti negalima“ prieš pradėdami gydymą deriniu su šiuo vaistu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Ribavirin Mylan.

Nedelsiant kreipkitės medicinos pagalbos, jei gydymo metu pasireiškia sunkios alerginės reakcijos simptomai (tokie kaip dusulys, švokštimas ar dilgėlinė).

Vaikai ir paaugliai, sveriantys mažiau kaip 47 kg

Nerekomenduojama vartoti Ribavirin Mylan kietųjų kapsulių. 3 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 47 kg, skirtas ribavirino geriamasis tirpalas.

Pasakykite savo gydytojui, jei Jūs ar vaikui, kuriuo rūpinatės:

- suaugusiam yra ar buvo sunkių **nervų ar psichikos sutrikimų**, susipainiojimas, sąmonės praradimas, turėjo **minčių apie savižudybę** ar **bandė nusižudyti**, arba yra **piktnaudžiavę įvairiomis medžiagomis** (pvz., alkoholiu arba narkotinėmis medžiagomis).
- gydymo šiuo vaistu metu buvo depresija arba buvo atsiradę depresijos simptomų (pvz., liūdesys, prislėgta nuotaika ir pan.) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- esate **vaisingo amžiaus moteris** (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).
- esate vyras ir Jūsų partnerė yra vaisingo amžiaus (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).
- yra turusi sunki **širdies** būklė ar sirgo širdies liga.
- esate vyresni nei 65 metų amžiaus arba turite **inkstų** problemų.
- sergate arba sergate kokia nors **sunkia liga**.
- yra **skydliaukės** problemų.

Gydymo Ribavirin Mylan ir interferono alfa deriniu metu **dantų ir dantenų sutrikimai**, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams. Be to, **burnos sausumas**, kuris gali turėti žalojantį poveikį dantims ir burnos gleivinei buvo pastebėtas ilgalaikio gydymo Ribavirin Mylan ir alfa interferono deriniu metu. Jūs turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali **vemti**. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Gydymo Ribavirin Mylan ir alfa interferono deriniu metu, pacientams gali pasireikšti **akių problemos** arba, retais atvejais, apakti.

Jei Jūs gydomas ribavirinu kartu su alfa interferonu, prieš pradedant gydymą, Jums turi būti ištirtas regėjimas. Visų pacientų, pranešusių apie regėjimo susilpnėjimą ar praradimą, regėjimas turi būti skubiai ir pilnai ištirtas. Pacientų, kurie jau turi akių sutrikimų (pvz. yra diabetinė ar hipertenzinė retinopatija), regėjimas turi būti reguliariai tikrinamas sudėtinio gydymo ribavirinu su alfa interferonu metu. Sudėtinis gydymas ribavirinu ir alfa interferonu turi būti nutrauktas pacientams, kuriems atsiranda nauji akių sutrikimai arba jie pablogėja.

Vaikai ir paaugliai

Ribavirin Mylan nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 3 metų amžiaus pacientams. Vaikams nuo 3 metų amžiaus ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 47 kg, gali būti skiriamas ribavirino geriamasis tirpalas.

Priminimas: Prašome perskaityti alfa-2b-interferono pakuotės lapelio skyrių „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“ prieš pradedant sudėtinį gydymą.

Kiti vaistai ir Ribavirin Mylan

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui; jeigu vaikas, kurį slaugote, vartoja, neseniai vartojo kitų vaistų arba nesate dėl to tikri, taip pat pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui.

- vartojate azatioprino kartu su ribavirinu ir pegiliuotais alfa interferonais, ir todėl jums gali būti padidėjusi sunkių kraujo sutrikimų atsiradimo rizika
- esate užsikrėtę **žmogaus imunodeficito virusu** (ŽIV) (t.y. sergate) ir **hepatito C virusu** (HCV) ir esate gydomas vaistais nuo ŽIV – [nukleozidų ir nukleotidų transkriptazės inhibitoriais (**NATI**) ir/arba taikomas labai aktyvų antiretrovirusinį gydymą (**LAARG**)]:
 - Vartojant Ribavirin Mylan derinį su alfa interferonu ir vaistus nuo ŽIV, gali padidėti laktatacidozės, kepenų nepakankamumo ir kraujo sutrikimų atsiradimo rizika (sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių, kurie perneša deguonį, skaičius, kai kurių baltųjų kraujo kūnelių, kurie kovoja su infekcija, skaičius ir kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičius)
 - Vartojant kartu su **zidovudinu** ar **stavudinu**, neaišku, ar Ribavirin Mylan pakeis šių preparatų veikimo mechanizmą. Todėl reguliariai bus tiriamas jūsų kraujas, siekiant įsitikinti, ar būklė dėl ŽIV infekcijos neblogėja. Jeigu jūsų būklė blogėja, gydantis gydytojas nuspręs, ar reikia keisti gydymą Ribavirin Mylan. Be to, pacientams gydomiems **zidovudinu** ir ribavirinu kartu su **alfa interferonais**, gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika. Todėl, vartoti zidovudiną ir ribaviriną kartu su alfa interferonais nerekomenduojama.
 - dėl laktatacidozės (pieno rūgšties kiekio organizme padidėjimo) ir pankreatito rizikos, vartoti **ribavirino ir didanozino** nerekomenduojama, o **ribavirino ir stavudino** vartojimo reikia vengti.
 - Pacientams, infekuotiems pažengusia kepenų liga ir gydomiems LAARG, gali padidėti kepenų funkcijos sutrikimo rizika. Papildomo gydymo interferonu alfa ar derinyje su ribavirinu skyrimas gali padidinti riziką šiam pacientų pogrupiui.

Priminimas: Prašome perskaityti alfa-2b-interferono pakuotės lapelio skyrių „Kiti vaistai ir Ribavirin Mylan“ prieš pradedant gydymą deriniu su Ribavirin Mylan.

Ribavirin Mylan vartojimas su maistu ir gėrimais

Ribavirin Mylan reikia vartoti su maistu. Žr. 3 skyrių

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jei esate **nėščia**, Ribavirin Mylan vartoti negalima. Ribavirin Mylan gali būti labai žalingas Jūsų negimusiam vaikui (embrionui).

Tiek **moterys**, tiek **vyrų** turi imtis **ypatingų saugumo priemonių** nėštumo galimybei išvengti:

- jei esate vaisingo amžiaus **mergina** arba **moteris** prieš pradėdant gydymą, kiekvieną mėnesį gydymo metu ir keturis mėnesius, nutraukus gydymą turite atlikti nėštumo testą, kad įsitikintumėte, kad nesate nėščia. Tai turi būti aptarta su Jūsų gydytoju.
- **Vyrų:**
neturėkite lytinių santykių su nėščia moterimi arba jų metu **naudokite prezervatyvą**. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters kūną.
Jei Jūsų partnerė nėra nėščia, bet vaisingo amžiaus, ji kas mėnesį gydymo metu ir 7 mėnesius po gydymo nutraukimo, turi tikrintis dėl nėštumo.
Jūs arba Jūsų partnerė turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones gydymo ribavirinu metu ir 7 mėnesius nutraukus gydymą. Tai turi būti aptarta su Jūsų gydytoju (žr. „Ribavirin Mylan vartoti negalima“).

Žindymas

Jei esate **žindanti moteris**, Jums Ribavirin Mylan vartoti negalima. Prieš pradėdama vartoti Ribavirin Mylan, nutraukite maitinimą krūtimi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ribavirin Mylan gebėjimo vairuoti arba valdyti mechanizmus neveikia, bet tokiu poveikiu pasižymi alfa-2b-interferonas ir gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Todėl, nevairuokite transporto priemonių ir nedirbkite su technine įranga, jei gydantis jaučiatės pavargę, mieguisti ar sutrikę.

Ribavirin Mylan sudėtyje yra laktozės

Kiekvienoje Ribavirin Mylan kapsulėje yra nedidelis kiekis **laktozės**.

Jei Jūsų gydytojas yra Jums pasakęs, kad Jūs **netoleruojate kai kurių angliavandenių**, prieš vartodami šį medicininį produktą, aptarkite tai su Jūsų gydytoju.

3. Kaip vartoti Ribavirin Mylan

Bendra informacija apie Ribavirin Mylan vartojimą:

Jei vaikui, kuriuo rūpinatės, yra **mažiau nei 3 metai**, vaisto nevartokite.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jei abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nevartokite daugiau vaisto nei paskirta ir vartokite tiek laiko, kiek paskirta.

Gydantis gydytojas pagal tai, kiek sveriate Jūs ar vaikas, kuriuo Jūs rūpinatės, nustatė reikiamą Ribavirin Mylan dozę.

Įprasti kraujo tyrimai bus atlikti siekiant patikrinti kraują, inkstų ir kepenų funkciją.

- Jums bus reguliariai tiriama kraujas ir tai padės gydančiam gydytojui suprasti, ar gydymas veiksmingas.
- Atsižvelgdamas į tyrimų rezultatus, gydantis gydytojas gali keisti Jūsų arba vaiko, kuriuo Jūs rūpinatės, vartojamų kietų kapsulių skaičių ir išrašyti skirtingo dydžio vaisto pakuotę ir/ar pakeisti gydymo trukmę.
- Susirgus sunkia inkstų arba kepenų liga, gydymą reikia nutraukti.

Rekomenduojama dozė, atsižvelgiant į paciento svorį, nurodyta lentelėje toliau:

1. Pažiūrėkite į eilutę, kuri rodo, kiek suaugęs ar vaikas/paauglys sveria.

Priminimas: Jei vaikas jaunesnis nei 3 metai, vaisto nevartokite

2. Toliau skaitykite tą pačią eilutę, kad pamatytumėte, kiek kietų kapsulių reikia vartoti
Priminimas: Jei Jūsų gydytojo nurodymas skiriasi nuo kiekų, pateiktų toliau esančioje lentelėje, laikykitės gydytojo nurodymo.
3. Jei turite bet kokių klausimų dėl dozavimo, klauskite savo gydytojo.

Ribavirin Mylan kietosios kapsulės, vartojamos per burną – dozė pagal kūno svorį		
Jei suaugęs sveria (kg)	Įprasta Ribavirin Mylan paros dozė	200 mg kapsulių skaičius
< 65	800 mg	2 kapsulės ryte ir 2 kapsulės vakare
65 – 80	1 000 mg	2 kapsulės ryte ir 3 kapsulės vakare
81 - 105	1 200 mg	3 kapsulės ryte ir 3 kapsulės vakare
> 105	1 400 mg	3 kapsulės ryte ir 4 kapsulės vakare
Jei vaikas/paauglys sveria (kg)	Įprasta Ribavirin Mylan paros dozė	200 mg kapsulių skaičius
47 – 49	600 mg	3 kapsulės ryte ir 2 kapsulės vakare
50 – 65	800 mg	2 kapsulės ryte ir 2 kapsulės vakare
> 65	<i>Žiūrėti suaugusiųjų skirtingą dozę ir atitinkamą skaičių kietų kapsulių</i>	

Vartokite skirtą dozę su vandeniu arba maistu. Kietų kapsulių nekratykite. Vaikams ar paaugliams, negalintiems nuryti kietos kapsulės, yra skirtas geriamasis ribavirino tirpalas.

Priminimas: Ribavirin Mylan turi būti vartojamas tik su alfa-2b-interferonu hepatito C infekcijai gydyti. Norėdami gauti visą informaciją, būtinai perskaitykite alfa-2b-interferono pakuotės lapelio skyrių „Kaip vartoti“.

Interferonas – vaistas, vartojamas kartu su Ribavirin Mylan, gali sukelti neįprastą nuovargį; jeigu pats švirkščiate šį vaistą ar švirkščiate vaikui, darykite tai prieš eidami miegoti.

Pasirūpėjus per didelę Ribavirin Mylan dozę

Kuo greičiau praneškite jus gydančiam gydytojui ar vaistininkui.

Pamiršus pavartoti Ribavirin Mylan

Jei paskirtus vaistus vartojate pats arba rūpinatės vaiku, vartojančiu Ribavirin Mylan kartu su alfa-2b-interferonu, praleistą dozę suvartokite/duokite vartoti tą pačią dieną, kuo greičiau. Jeigu praėjo visa diena, pasitarkite su gydančiu gydytoju. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Prašome perskaityti alfa-2b-interferono pakuotės lapelio skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Šis vaistas, vartojamas kartu su interferonu alfa, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ir ne visi nepageidaujami poveikiai gali pasireikšti, tačiau jei taip atsitiktų, Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Psichika ir centrinė nervų sistema:

Kai kuriems pacientams, vartojantiems ribaviriną derinyje su interferonu, pasireiškia depresija, o kai kurie galvoja apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, galvoja apie savižudybę ar agresyviai elgiasi (kartais nukreipta prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite, jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

Ribavirinu ir alfa interferonu gydomi vaikai ir paaugliai turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisiekite su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Augimas ir vystymasis (vaikams ir paaugliams):

Vienerius metus trukusio gydymo ribavirino ir alfa-2b-interferono deriniu metu, kai kurie vaikai ir paaugliai nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtasi. Keletas vaikų per 1-12 metus po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei pastebite bet kurį šių nepageidaujamų poveikių kombinuoto gydymo su alfa interferonu, metu:

- krūtinės skausmas ir nuolatinis kosulys; širdies plakimo pokyčiai, alpimas,
- sumišimas, prislėgta nuotaika; mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys, bandymas nusižudyti, mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę,
- sustingimo ir dilgčiojimo pojūtis,
- sunkumas užmigti, galvos ar susikoncentruoti,
- stiprus pilvo skausmas, odos arba į dervą panašios išmatos, kraujas išmatose ar šlapime, apatinės nugaros dalies ar šono skausmas,
- skausmingas, apunkintas šlapinimasis,
- stiprus kraujavimas iš nosies,
- karščiavimas arba šaltkrėtis, pasireiškiantis praėjus kelioms savaitėms po gydymo,
- regėjimo ar klausos sutrikimai,
- stiprus odos bėrimas ar paraudimas.

Gydant Ribavirin Mylan kapsulių ir alfa interferono deriniu, buvo gauta pranešimų apie toliau išvardytus nepageidaujamus poveikius **suaugusiems**:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 pacientui iš 10):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (tai gali sukelti nuovargį, dusulį, galvos svaigimą), sumažėjęs neutrofilų skaičius (dėl to tampa imlesni įvairioms infekcijoms).
- sunkumas susikoncentruoti, nerimo ar nervingumo pojūtis, nuotaikos svyravimai, prislėgta nuotaika ar irzlumas, nuovargis, sunku užmigti ar miegoti,
- kosulys, burnos sausumas, faringitas (gerklės skausmas),
- viduriavimas, galvos svaigimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, galvos skausmas, pykinimas, šaltkrėtis, virusų infekcija, vėmimas, silpnumas,

- apetito netekimas, svorio netekimas, pilvo skausmas,
- odos sausumas, injekcijos vietos sudirginimas, skausmas ar paraudimas, plaukų slinkimas, niežėjimas, raumenų skausmas, raumenų maudimas, sąnarių ir raumenų skausmas, bėrimas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 pacientui iš 10):

- kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali sukelti lengvą kraujosruvų atsiradimą ir spontanišką kraujavimą, tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų limfocitais, skaičiaus sumažėjimas, kurie padeda kovoti su infekcijomis, skydliaukės aktyvumo sumažėjimas (dėl to galite jaustis pavargę, prislėgtos nuotaikos, padidėti jautrumas šalčiui ir atsirasti kiti simptomai), padidėjęs cukraus ir šlapimo rūgšties (kaip sergant podagra) kiekis kraujyje, mažas kalcio kiekis kraujyje, sunki anemija
- grybelinės arba bakterinės infekcijos, verkimas, ažitacija, amnezija, atminties sutrikimas, nervingumas, nenormalus elgesys, agresyvus elgesys, pyktis, sumišimas, intereso stoka, protinio sutrikimas, nuotaikos pakitimas, neįprasti sapnai, noras žaloti save, mieguistumas, sunkumas užmigti, domėjimosi seksu stoka arba negalėjimas juo užsiimti, vertigo (sukimosi pojūtis),
- neryškus ar nenormalus matymas, akių sudirginimas arba skausmas, arba infekcija, akių sausumas ar ašarojimas, balso ar klausos pakitimas, skambėjimas ausyse, ausų infekcija, ausų skausmas, pūslelinė (herpes simplex), skonio pokytis, skonio netekimas, dantų kraujavimas arba burnos opelės, liežuvio deginimo pojūtis, liežuvio skausmas, dantelių uždegimas, dantų problemos, migrena, kvėpavimo takų infekcijos, sinusitas, kraujavimas iš nosies, neproduktyvus kosulys, greitas ar apsunkintas kvėpavimas, nosies užgulimas arba sloga, troškulys, dantų sutrikimai
- širdies užvesiai (nenormalūs širdies plakimo garsai), krūtinės skausmas ar diskomfortas, pojūtis, kad nualps, prasta savijauta, karščio pylimas, padidėjęs prakaitavimas, karščio netoleravimas ir per didelis prakaitavimas, aukštas arba žemas kraujospūdis, širdies plakimas (stiprus širdies plakimas), dažnas širdies plakimas,
- pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas, nevirškinimas, dujos žarnyne (pūtimas), padidėjęs apetitas, gaubtinės žarnos sudirginimas, prostatos sudirginimas, gelta (geltona oda), skystos išmatos, skausmas dešinėje pusėje ties šonkauliais, padidėję kepenys, virškinimo sutrikimas, dažnas poreikis šlapintis, didesnis šlapimo kiekis nei įprastai, šlapimo takų infekcija, nenormalus šlapimas,
- nereguliarios menstruacijos ar jų nebuvimas, nenormaliai sunkios ar užsitęsusios menstruacijos, skausmingos menstruacijos, kiaušidžių ar makšties sutrikimas, krūties skausmas, erekcijos problemos,
- nenormali plaukų tekstūra, aknė, artritas, kraujosruvos, egzema (odos uždegimas, paraudimas, niežėjimas ir sausumas, gali būti šlapiuojantys pažeidimai), dilgėlinė, padidėjęs arba sumažėjęs jautrumas odos lėtumui, nagų sutrikimas, raumenų spazmai, sustingimo ar dilgčiojimo pojūtis, galūnių skausmas, injekcijos vietos skausmas, sąnarių skausmas, rankų drebinėjimas, žvynelinė, rankų ar kojų šnervių paburkimas ar sutinimas, jautrumas saulės šviesai, bėrimas su iškilusiais pažeidimais, odos raudonumas arba odos sutrikimas, veido sutinimas, sutinę liaukos (nutinę limfmazgiai), įsitempę raumenys, navikas (nepatikslintas), svyravimas einant, skysčių pokyčiai organizme.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 pacientui iš 100):

- nesančių vaizdinių girdėjimas arba matymas,
- širdies priepuolis, panikos priepuolis,
- padidėjusio jautrumo reakcija vaistui,
- kasos uždegimas, kaulų skausmas, cukrinis diabetas,
- raumenų silpnumas.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 pacientui iš 1 000):

- traukuliai (konvulsijos),
- pneumonija,

- , reumatoidinis artritas, inkstų problemos,
- tamsios išmatos arba su krauju, intensyvus pilvo skausmas,
- sarkoidozė (liga, pasireiškianti nuolatiniu karščiavimu, svorio netekimu, sąnarių skausmu ir patinimu, odos pažeidimais ir sutinosiomis tonzilėmis),
- vaskulitas.

Labai reti (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 pacientui iš 10 000):

- savižudybė,
- insultas (cerebrovaskulinis reiškiny).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę
- manija (per didelis arba neturintis pagrindo entuziazmas)
- perikarditas (širdies sienelės uždegimas), perikardo efuzija [skysčio susikaupimas, kuris atsiranda tarp perikardo (širdies sienelės) ir širdies],
- pakitusi liežuvio spalva.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Gydant **vaikus ir paauglius** Ribavirin Mylan ir alfa-2b interferono preparato deriniu, buvo gauta pranešimų apie toliau išvardytus nepageidaujamus poveikius.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 pacientui iš 10):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (tai gali sukelti nuovargį, dusulį, galvos svaigimą), sumažėjęs neutrofilų skaičius (dėl to tampa jautresni įvairioms infekcijoms).
- skydliaukės aktyvumo sumažėjimas (dėl to galimas pavargę, prislėgtos nuotaikos, padidėti jautrumas šalčiui ir atsirasti kiti simptomai),
- prislėgta nuotaika ar irzlumas, sunkumas skrandyje, prasta savijauta, nuotaikos svyravimai, nuovargis, sunkumas užmigti ir miegoti, virusų infekcija, silpnumas
- viduriavimas, galvos svaigimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, galvos skausmas, apetito netekimas, svorio netekimas, uždimo (ūgio ir svorio) sulėtėjimas, skausmas dešiniajame šone ties šonkauliais, faringitas (gerklės skausmas, šaltkrėtis, pilvo skausmas, vėmimas
- odos sausumas, plaukų slinkimas, injekcijos vietos skausmas ar paraudimas,
- niežėjimas, raumenų skausmas, raumenų maudimas, raumenų skausmas, bėrimas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 pacientui iš 10):

- kraujo krešėjimo klaidų, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali sukelti lengvą kraujosruvų atsiradimą ir spontanišką kraujavimą,
- trigubai didesnio kraujo padidėjimas, šlapimo rūgšties kiekio kraujyje padidėjimas (kaip perant podagra), skydliaukės aktyvumo padidėjimas (tai gali sukelti nervingumą, karščio netoleravimą ir padidėjusį prakaitavimą, svorio netekimą, širdies plakimą, virpėjimą)
- apetito trūkumas, pyktis, agresyvus elgesys, elgesio sutrikimas, sunku susikonscentruoti, emocinis nestabilumas, alpimas, nerimo ar nervingumo jausmas, šalčio pojūtis, sumišimas, neramumas, mieguistumas, domėjimosi ir dėmesio stoka, nuotaikos pokyčiai, skausmas, bloga miego kokybė, lunatizmas, bandymas nusižudyti, sunku miegoti, neįprasti sapnai, noras žaloti save,
- bakterinės infekcijos, peršalimas, grybelinė infekcija, nenormalus matymas, akių sausumas ar ašarojimas, ausų infekcija, akių sudirginimas arba skausmas ar infekcija, skonio pokyčiai, balso pokyčiai, pūslelinė, kosulys, dantenų uždegimas, kraujavimas iš nosies, nosies sudirginimas, burnos skausmas, faringitas (gerklės skausmas), dažnas kvėpavimas, kvėpavimo takų infekcijos, skeldinčios lūpos ir įskilimai burnos kampučiuose, dusulys, sinusitas, čiaudulys, burnos opelės, liežuvio opelės, nosies užgulimas arba sloga, gerklės skausmas, dantų skausmas, dantų abscesas, dantų sutrikimas, vertigo (sukimosi pojūtis), silpnumas,
- krūtinės skausmas, karščio pylimas, širdies plakimas (stiprus širdies plakimas), dažnas širdies

- plakimas,
- nenormali kepenų funkcija
- rūgšties refluksas, nugaros skausmas, šlapinimasis lovoje, vidurių užkietėjimas, gastroezofaginis ar tiesiosios žarnos sutrikimas, šlapimo nelaikymas, padidėjęs apetitas, skrandžio ir žarnyno sienelių uždegimas, nevirškinimas, skystos išmatos
- šlapinimosi sutrikimai, šlapimo trakto infekcija,
- nereguliarios menstruacijos ar jų nebuvimas, nenormaliai sunkios ar užsitęsios menstruacijos, skausmingos menstruacijos, makšties sutrikimas, makšties uždegimas, sėklidžių skausmas, vyriškų kūno požymių atsiradimas,
- aknė, kraujosruvos, egzema (odos uždegimas, paraudimas, niežėjimas ir sausumas, gali būti šlapiuojantys pažeidimai), padidėjęs arba sumažėjęs jautrumas odos lietimui, padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs raumenų judrumas, raumenų įtempimas, injekcijos vietos sudirginimas ar niežėjimas, galūnių skausmas, nagų sutrikimas, sustingimo ar dilgčiojimo pojūtis, odos blyškumas, bėrimas su iškilusiais taškiniais pažeidimais, odos paraudimas ar sutrikimas, odos spalvos pakitimas, odos jautrumas saulės šviesai, odos žaizdos, patinimas dėl skysčių susikaupimo, sutinę liaukos (sutinę limfmazgiai), drebulys, navikas (nepatikslintas).

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 pacientui iš 100):

- nenormalus elgesys, emocinis sutrikimas, baimė, košmarai
- akių vokų vidinės dalies gleivinės kraujavimas, neryškus matymas, mieguistumas, šviesos netoleravimas, akių niežėjimas, veido skausmas, dantenų uždegimas,
- diskomfortas krūtinėje, apsunkintas kvėpavimas, plaučių infekcija, diskomfortas nosyje, pneumonija, švokštimas
- žemas kraujospūdis,
- kepenų padidėjimas,
- skausmingos menstruacijos,
- išangės niežėjimas (spalinės arba askaridės), pūslių bėrimas (juostinė pūslelinė), sumažėjęs jautrumas lietimui, raumenų trūkčiojimas, odos skausmas, blyškumas, odos lupimasis, paraudimas, patinimas.

Bandytų žaloti save nustatyta tarp suaugusiųjų, vaikų ir paauglių.

Ribavirin Mylan kartu su alfa-interferonu taip pat gali sukelti:

- aplazinę anemiją, gryną eritropoetinės ląstelių (būklė, kai organizme nebevyksta arba sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių gamyba): tai sukelia sunkią anemiją, pasireiškiančią neįprastu nuovargiu ir energijos stygiu,
- haliucinacijas,
- viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją,
- kasos uždegimą,
- sunkių bėrimų, kurie gali būti susiję su pūslių atsiradimu burnoje, nosyje, akių ir kitose gleivinėse (daugiaformė eritema, Stivens-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (pažeidžiant odos sluoksnio pūsles ir lupimasis).

Ši nepageidaujami poveikiai pasireiškė vartojant Ribavirin Mylan kartu su alfa interferonu:

- nenormalios mintys, neegzistuojančių vaizdinių girdėjimas arba matymas, pakitusi proto būklė, dezorientacija,
- angioedema (rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų burnos ar gerklės patinimas, kuris gali apsunkinti rijimą ar kvėpavimą),
- Vogt-Koyanagi-Harada sindromas (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pažeidžiantis akis, ausų odą ir būgnelius, galvos ir nugaros smegenis),
- bronchų susiaurėjimas ir anafilaksija (sunki, viso kūno alerginė reakcija), nuolatinis kosulys,
- akių sutrikimai, įskaitant tinklainės pažeidimą, tinklainės arterijos obstrukciją, regos nervo uždegimą, akies patinimas, „medvilnės plaušeliai“ (baltas tinklainės nuosėdas),
- padidėjęs pilvo plotas, rėmuo, sutrikusi peristaltika ar skausminga peristaltika,
- ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant dilgėlinę (pūškles), kraujosruvas, intensyvų

galūnių skausmą, kojos ar šlaunies skausmą, judėjimo amplitudės sumažėjimas, nelankstumas, sarkoidozė (liga, pasireiškianti nuolatiniu karščiavimu, svorio netekimu, sąnarių skausmu ir sutinimu, odos pažeidimais ir sutinusiomis liaukomis).

Ribavirin Mylan kartu su interferonu alfa-2b gali sukelti:

- tamsaus, drumsto arba nenormalios spalvos šlapimo atsiradimą,
- pasunkėjusį kvėpavimą, širdies ritmo pakitimus, krūtinės skausmą, kairės rankos skausmą, plintantį žemyn, žandikaulio skausmą,
- sąmonės netekimą,
- veido raumenų nevaldymas, suglebias ar ir jėgos netekimas, jutimo netekimas,
- regėjimo netekimą.

Jūs ar Jūsų globėjas turi nedelsiant paskambinti gydytojui, jei Jums pasireiškia kuris nors šių simptomų.

HCV ir ŽIV užsikrėtusiems pacientams vartojant Ribavirin Mylan kartu su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu yra didesnė pieno rūgšties acidozės, kepenų nepakankamumo ir kraujo sutrikimų (raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių, kurios kovoja su infekcija, ir kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, sumažėjimo) rizika.

Be to, HCV ir ŽIV užsikrėtusiems pacientams vartojant Ribavirin Mylan kartu su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu buvo nustatytas toks papildomas šalutinis poveikis: burnos pienligė, kūno riebalų kiekio ir pasiskirstymo pokyčiai, baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, apetito sumažėjimas, gamma-glutamilttransferazės (kepenų gamybos fermento, susijusio su ankstyvuojų kepenų ląstelių pažeidimu) aktyvumo padidėjimas, nugaros skausmas, amilazės (kraujo fermento) aktyvumo padidėjimas ir pieno rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje, kepenų uždegimas, lipazės (fermento, būtino maisto medžiagų absorbcijai ir virškinimui žarnose) aktyvumo padidėjimas ir galūnių skausmas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ribavirin Mylan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant butelinio ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Butelius laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Kapsulėms, supakuotoms į lizdines plokšteles specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus bet kokių kapsulių išvaizdos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ribavirin Mylan sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ribavirinas. Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 200 mg ribavirino.
- Pagalbinės medžiagos yra are kroskarmeliozės natrio druska, laktozės monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas. Kapsulės lukšto sudėtyje yra želatinos ir titano dioksido (E171). Kapsulės lukšto atspaudos sudėtyje yra šelako, propilenglikolio, koncentruoto amoniako tirpalo ir dažiklių (E172, E132, E171).

Ribavirin Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ribavirin Mylan yra balta, matinė, pažymėta žaliu rašalu kietoji kapsulė.

Ribavirin Mylan kietosios kapsulės tiekiamos įvairių dydžių pakuotėmis:

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliuke, uždarytame vaikų neatidaromu (CR) polipropileno (PP) užsukamu dangteliu. Pakuotėje yra 84, 112, 140 ir 168 kietosios kapsulės.

Lizdinėse plokštelėse:

Kartoninė dėžutė, kurioje yra 56 arba 168 kietosios kapsulės PVC/Aclar – aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse.

Vienadozėse lizdinėse plokštelėse:

Kartoninė dėžutė, kurioje yra 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 kietosios kapsulės PVC/Aclar – aliuminio folijos perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Jūsų gydytojas išrašys Jums labiausiai tinkamą pakuotės dydį.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tarnubach Industrial Estate,
Tredogan,
Gwent, NP22 3AA
Jungtinė Karalystė

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България

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

Ceská republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

España

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

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Island

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

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 24656165

Latvija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Artema Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Polska

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

Portugal

Mylan Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

(United Kingdom)

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas.

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu>

Neberegistruotas vaistinis preparatas

IV priedas

Mokslinės išvados ir rekomendacijos keisti rinkodaros teisės sąlygas pagrindimas

Mokslinės išvados

Šios mokslinės išvados yra parengtos atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos įvertinimo komiteto (angl. sutr. *PRAC*) parengtą vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ribavirino, PASP (*PSUR*) Vertinimo protokolą.

Šis PASP saugumo įvertinimas apima vienerių metų laikotarpį, kurio duomenų rinkimo pabaigos data yra 2013-ųjų metų liepos 24-oji.

Kaip buvo paprašyta ankstesniame Ribavirin PASP įvertinime, jo RTT pateikė signalų dėl liežuvio pigmentacijos padidėjimo vertinimą. Iki minėtos datos ribavirinu ir (arba) peginterferonu alfa 2b gydytiems pacientams pastebėtų liežuvio pigmentacijos atvejų, net jeigu kai kurie iš jų yra nepakankamai dokumentuoti, skaičius yra reikšmingas. Literatūroje aprašytų atvejų pranešimuose nurodoma, kad nutraukus antivirusinę terapiją šis poveikis paprastai (lėtai išnykstant simptomams) praeidavo, o tai rodo priežastinį ryšį su vaistų vartojimu. Šis vertinimas leido priėti išvadą, kad gydymas ribavirino ir peginterferono deriniu gali sukelti liežuvio pigmentaciją. Dėl to PRAC rekomenduoja šią nepageidaujamą reakciją įtraukti į geriamosios farmacinės formos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ribavirino, PCS 4.8 skyrių. Pakuotės lapelis turi būti atitinkamai atnaujintas.

Be to, buvo pažymėta, kad į visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ribavirino, informaciją apie vaistą turi būti įtrauktos šios nepageidaujamos reakcijos: spengimas ausyse, hipotenzija, vaskulitas ir galvos smegenų išemija. Taigi, PRAC rekomenduoja šiomis nepageidaujamos reakcijomis papildyti tų vaistinių preparatų informacijas, kuriose iki šiol to nėra.

CHMP komitetas pritaria šioms PRAC parengtomis mokslinėms išvadoms.

Rekomendacijos keisti rinkodaros teisės sąlygas pagrindimas

Remdamasis šiomis mokslinėmis išvadamis dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ribavirino, CHMP laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos ribavirino, naudos ir rizikos santykis išlieka palankus, jeigu bus atlikti siūlomi pakeitimai vaistinio preparato informacijoje.

CHMP rekomenduoja pakeisti rinkodaros teisės sąlygas.