

Nebereģistrēotais vaistinis preparāts

I PIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ribavirin Teva 200 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg ribavirino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Baltos, matinės, pažymėtos mėlynu rašalu.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ribavirin Teva derinyje su kitais vaistiniais preparatais skirtas suaugusių pacientų lėtinio hepatito C (LHC) gydymui (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Ribavirin Teva kartu su kitais vaistiniais preparatais skirtas vaikų (3 metų ir vyresnių vaikų bei paauglių) lėtinio hepatito C (LHC) gydymui, jeigu jie anksčiau dar nebuvo gydyti, o kepenų funkcija nėra dekompenzuota (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turėtų gydytojas turintis lėtinio hepatito C gydymo patirties.

Dozavimas

Ribavirin Teva turi būti vartojamas tik kartu su kitais vaistiniais preparatais, kaip nurodyta 4.1 skyriuje.

Daugiau informacijos apie derinyje su Ribavirin Teva vartojamų vaistinių preparatų skyrimo ypatumus bei papildomas dozavimo skiriamas kartu su Ribavirin Teva rekomendacijas žiūrėkite atitinkamose preparatų charakteristikų santraukose (PCS).

Ribavirin Teva kapsulės geriamos kasdien kartu su maistu, paros dozę dalijant į dvi dalis (rytinę ir vakarinę).

Suaugusieji

Rekomenduojamoji Ribavirin Teva dozė ir gydymo juo trukmė priklauso nuo paciento kūno masės ir kartu vartojamo vaistinio preparato. Perskaitykite kartu su Ribavirin Teva vartojamų vaistinių preparatų PCS.

Tais atvejais, kai specialios dozavimo rekomendacijos nėra, turi būti skiriama tokia dozė: kai paciento kūno masė < 75 kg – 1000 mg, o kai > 75 kg – 1200 mg.

Vaikų populiacija

Duomenų apie jaunesnius kaip 3 metų vaikus nėra.

Pastaba: pacientams, sveriantiems < 47 kg arba negalintiems praryti kapsulės, yra prieinama ir, jei tinka, turėtų būti skiriama ribavirino geriamoji suspensija.

Ribavirino dozė vaikams ir paaugliams nustatoma pagal paciento kūno masę. Pavyzdžiui, dozavimas pagal kūno masę vartojant kartu su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b yra pateiktas **1 lentelėje**. Žiūrėkite atitinkamas kartu su ribavirinu vartojamų vaistinių preparatų PCS, nes kai kurių derinių skyrimas **1 lentelėje** pateiktų ribavirino dozavimo gairių neatitinka.

1 lentelė. Ribavirino dozė vaikams, atsižvelgiant į kūno masę, kai skiriamas derinys su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b		
Paciento kūno masė (kg)	Ribavirino paros dozė	200 mg kapsulių skaičius
47-49	600 mg	3 kapsulės ^a
50-65	800 mg	4 kapsulės ^b
> 65	Žiūrėti rekomenduojamą dozavimą suaugusiesiems	

a: 1 ryte, 2 vakare

b: 2 ryte, 2 vakare

Dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Dozės keitimas suaugusiesiems

Ribavirino dozės mažinimas priklauso nuo pradinės ribavirino dozės priklausančios nuo kartu su ribavirinu skiriamo vaistinio preparato.

Jeigu pacientas patyrė sunkią nepageidaujamą reakciją, galima susijusią su ribavirinu, jo dozę reikia keisti arba, jeigu reikia, gydymą juo nutraukti, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės.

2 lentelėje pateikiamos dozės keitimo ir gydymo nutraukimo gairės, paremtos paciento hemoglobino koncentracija, širdies būkle ir netiesioginio bilirubino koncentracija.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų valdymas		
Laboratoriniai rodmenys	Sumažinkite ribavirino dozę*, jeigu:	Nutraukite gydymą ribavirinu, jeigu
Hemoglobino kiekis širdies ligą nesergančio paciento kraujyje	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobino kiekis stabiliai širdies ligą sergančio paciento kraujyje	≥ 2 g/dl hemoglobino sumažėjimas per bet kurias 4 gydymo savaites (nuolatinis dozės mažinimas)	< 12 g/dl, nepasant to, kad 4 savaites buvo vartojama sumažinta dozė
Netiesioginis bilirubinas	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (suaugusieji)

* 1000 mg (< 45 kg) arba 1200 mg (> 75 kg) dozę vartojantiems pacientams ribavirino dozę reikia mažinti iki 600 mg per parą (skirkite vieną 200 mg kapsulę ryte ir dvi 200 mg kapsules vakare). Jeigu tyrimų rezultatai normalizuojasi, gydančio gydytojo nuožiūra galima iš naujo paskirti 600 mg per parą ribavirino dozę ir vėliau padidinti iki 800 mg per parą. Vis dėlto prie didesnių dozių grįžti nerekomenduojama.

800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65-80 kg), 1200 mg (81-105 kg) ar 1400 mg (> 105 kg) dozę vartojantiems pacientams 1-asis ribavirino dozės sumažinimas turi būti 200 mg per parą (išskyrus pacientus, kurie vartoja 1400 mg dozę – jiems dozė turi būti mažinama 400 mg per parą). Jeigu reikia, 2-asis ribavirino dozės mažinimas turi būti papildomais 200 mg per parą. Pacientai, kuriems ribavirino dozė sumažinta iki 600 mg per parą, vartoja vieną 200 mg kapsulę ryte ir dvi 200 mg kapsules vakare.

Sunkių nepageidaujamų reakcijų į kartu su ribavirinu vartojamą vaistinį preparatą atveju žiūrėkite atitinkamas kartu su ribavirinu vartojamų vaistinių preparatų PCS, nes kai kurių derinių skyrimas **2 lentelėje** pateiktų ribavirino dozės keitimo ir (arba) gydymo nutraukimo gairių neatitinka.

Dozės keitimas vaikams

Širdies liga nesergantiems vaikams mažinti dozę reikia vadovaujantis gairėmis, skirtomis širdies liga nesergantiems suaugusiems pacientams pagal hemoglobino kiekį kraujyje (**2 lentelė**).

Duomenų apie širdies liga sergančius vaikus nėra (žr. 4.4 skyrių).

3 lentelėje pateikiamos gydymo nutraukimo gairės, remiantis netiesioginio bilirubino koncentracija paciento kraujyje.

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų valdymas	
Laboratoriniai rodmenys	Gydymą ribavirinu nutraukite, jeigu:
Netiesioginis bilirubinas	> 5 mg/dl (ilgiau kaip 4 savaites) (interferonu alfa-2b gydyti vaikai ir paaugliai), arba > 4 mg/dl (ilgiau kaip 4 savaites) (peginterferonu alfa-2b gydyti vaikai ir paaugliai)

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Neatrodo, kad ribavirino farmakokinetika reikšmingai priklausytų nuo amžiaus. Tačiau, kaip ir jaunesniems pacientams, prieš paskiriant gydymą ribavirinu būtina iširti inkstų funkciją (žr. 5.2 skyrių).

Vaikai (3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai)

Ribavirino galima skirti kartu su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b (žr. 4.4 skyrių).

Ribavirino farmacinė forma parenkama atsižvelgiant į individualias paciento charakteristikas.

Ribavirino saugumas ir veiksmingumas vartojant kartu su tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistiniaisiais preparatais su tokiais pacientais netirtas. Duomenų nėra.

Daugiau informacijos apie dozavimo rekomendacijas skiriant derinį žiūrėkite atitinkamose kartu skiriamų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose (PCS).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, ribavirino farmakokinetika pasikeičia dėl menamojo kreatinino klirenso sumažėjimo (žr. 5.2 skyrių). Todėl, prieš pradėdant gydyti ribavirinu, rekomenduojama iširti visų pacientų inkstų funkciją. Suaugusiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.), reikia skirti pakaitomis 200 mg ir 400 mg paros dozes. Suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) arba kuriems atliekama hemodializė, reikia skirti 200 mg per parą dozę. **4 lentelėje** yra pateiktos gairės, kaip keisti dozę pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi. Būtina atidžiau stebėti pacientus su sutrikusia inkstų funkcija dėl anemijos atsiradimo. Duomenų apie dozės keitimą vaikams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, nėra.

4 lentelė. Dozės keitimas suaugusiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi	
Kreatinino klirensas	Ribavirino dozė (paros)
Nuo 30 iki 50 ml/min	Pakaitomis skiriama 200 mg ar 400 mg dozė kas antrą parą
Mažesnis kaip 30 ml/min	200 mg per parą
Hemodializė (GSIL)	200 mg per parą

Sutrikusi kepenų funkcija

Farmakokinetinės sąveikos tarp ribavirino ir kepenų funkcijos nėra (žr. 5.2 skyrių). Skirdami pacientams, kuriems yra dekompenasuota cirozė, žiūrėkite atitinkamas kartu su ribavirinu skiriamų vaistinių preparatų PCS.

Vartojimo metodas

Ribavirin Teva kapsulės turi būti geriamos valgio metu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas (žr. 4.4, 4.6 ir 5.3 skyrius). Nepradėti gydyti ribavirinu vaisingų moterų, prieš tai negavus neigiamo nėštumo testo atsakymo.
- Žindymas.
- Buvusi sunki širdies liga per pastaruosius 6 mėnesius, įskaitant nestabilią ar nekontroliuojamą širdies ligą (žr. 4.4 skyrių).
- Hemoglobopatijos (pvz.: talasemija, pjautuvinė anemija).

Konkrečias kartu su Ribavirin Teva vartojamų vaistinių preparatų skyrimo kontraindikacijas rasite atitinkamose PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ribavirin Teva privalo būti skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių). Informacijos apie toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų stebėsenos ir gydymo prieš pradėdant gydymą rekomendacijas ir kitas atsargumo priemones, susijusias su (peg)interferonu alfa, rasite (peg)interferono alfa PCS.

Yra keletas sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu ribavirinu ir (peg)interferono alfa deriniu. Tai:

- stiprus poveikis psichikai ir centrinei nervų sistemai (pvz.: apsvaigimui, depresijai, mintys apie savižudybę, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys ir t.t.);
- vaikų ir paauglių augimo slopinimas, kuris kai kuriems pacientams gali būti negrįžtamas;
- padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekis vaikams ir paaugliams;
- sunkūs akių sutrikimai;
- dantų ir periodonto sutrikimai.

Vaikų populiacija

Sprendžiant neatidėti gydymo deriniu su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b iki pilnametystės yra svarbu atsižvelgti į tai, kad gydymas tokiu deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris kai kuriems pacientams gali būti negrįžtamas. Kiekvienu atveju turi būti priimtas individualus gydymo sprendimas.

Hemolizė

Atliekant klinikinius tyrimus nustatyta, kad, gydant ribavirinu kartu su alfa-2b-peginterferonu ar alfa-2b-interferonu, 14 % suaugusių pacientų ir 7 % vaikų ir paauglių hemoglobino kiekis tapo mažesnis nei 10 g/dl. Nors ribavirinas nepasižymi tiesioginiu poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemai, dėl anemijos, atsiradusios vartojant ribaviriną, gali pablogėti širdies funkcija, paūmėti koronarinės ligos simptomai, arba ir viena, ir kita. Todėl pacientams, sergantiems širdies liga, ribavirinas turi būti skiriamas atsargiai (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradėdant gydyti, būtina iširti širdies būklę ir gydymo metu 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 pasiduoja įprastiniam gydymui, bet gali prireikti nutraukti gydymą. Duomenų apie pacientus vaikus arba paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Teratogeninio poveikio pavojus

Prieš pradėdant gydymą ribavirinu gydytojas privalo pacientus vyrus ir moteris išsamiai supažindinti su ribavirino teratogeninio poveikio pavojumi, veiksmingos ir nuolatinės kontracepcijos būtinybe, tokia tikimybe, kad kontraceptinės priemonės gali nesuveikti bei galimas gydymo ribavirinu metu arba po jo atsiradusio nėštumo pasekmes (žr. 4.6 skyrių). Apie laboratorinę nėštumo stebėseną žiūrėkite poskyryje „Laboratoriniai tyrimai“.

Ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos

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

Kepenų funkcija

Kiekvieną ligonį, kuriam gydymo metu vystosi stiprūs kepenų funkcijos sutrikimai, būtina atidžiai stebėti. Gydymo nutraukimo ar dozės keitimo rekomendacijas rasite atitinkamo derinyje su ribavirinu vartojamo vaistinio preparato PCS.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, organizme ribavirino farmakokinetiką pažeičia, nes sumažėja tariamasis klirensas. Dėl to rekomenduojama prieš paskiriant gydymą ribavirinu inkstų funkciją vertinti visiems pacientams. Dėl reikšmingai padidėjusios ribavirino koncentracijos kraujyje pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama koreguoti ribavirino dozę suaugusiems pacientams, kurių organizme kreatinino klirensas yra mažesnis nei 50 ml/min. Kaip keisti dozę vaikams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, duomenų nėra (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Gydymo metu reikia atidžiai stebėti hemoglobino koncentraciją ir, jei reikia, imtis koregavimo veiksmų (žr. 4.2 skyrių).

Galimas imunosupresijos sustiprėjimas

Literatūroje buvo pranešimų, kad per 3-7 savaites po peginterferono ir ribavirino vartojimo kartu su azatioprinu pasitaikė pancitopenija ir kaulų čiulpaus opinimas. 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).

HCV/ŽIV koinfekcija

Toksinis poveikis mitochondrijoms ir pieno rūgšties acidozė:

Atsargiai turėtų būti skiriamas ŽIV teigiamiems asmenims, koinfekuotiems HCV (ypač *ddI* ir *d4T*), kurie gydomi nukleozidu atitinkančiomis transkriptazės inhibitoriais (NATI) bei alfa-interferono ir ribavirino deriniu. Tokių atvejų, jei asmuo yra ŽIV teigiamas, gydomas NATI ir papildomai skiriamas ribavirinas, gydytojai turėtų atidžiai stebėti mitochondrinio toksiškumo ir pieno rūgšties acidozės rodmenis. Daugiau informacijos rasite 4.5 skyriuje.

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

Koinfekuotiems pacientams su progresuojančia ciroze, kuriems taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG), gali padidėti kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Kiti koinfekėtų pacientų pavojingi veiksniai, kurie gali būti susiję su didesne kepenų dekomensacijos rizika, yra gydymas interferonu 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. Gydymo nutraukimo ar dozės keitimo rekomendacijas rasite atitinkamo kartu su ribavirinu vartojamo vaistinio preparato PCS. Pacientams, kurių būklė blogėja ir gresia kepenų funkcijos dekomensacija, nedelsiant reikia nutraukti antihepatitinį gydymą ir pakartotinai apsvarstyti ARV gydymo reikalingumą.

Kraujo sutrikimai HCV/ŽIV koinfekuotiems pacientams

HCV/ŽIV koinfekuotiems ligoniams, kuriems taikomas gydymas alfa-2b-peginterferonu/ribavirinu ir SARG, kraujo sutrikimų (pvz., neutropenijos, trombocitopenijos ir anemijos) rizika gali būti didesnė negu infekuotiems vien HCV. Nors daugumai jų suvaldyti 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

Apie veiksmingumą ir saugumą HCV/ŽIV koinfekuotiems ligoniams (N = 25), kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažesnis negu 200 ląstelių/ μ l, duomenų yra mažai. Vadinasi, pacientus, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažas, reikia gydyti atsargiai.

Reikia susipažinti su atitinkamomis antiretrovirusinių vaistinių preparatų, vartojamų kartu su vaistais nuo HCV, preparato charakteristikų santraukomis, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksiškumą kiekvieno tokio preparato poveikį ir žinoti, ar ribavirinas gali slėpti toksinių jų poveikį.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš pradėdant gydymą visiems ligoniams būtina atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius kraujo tyrimus (bendrą kraujo tyrimą [BKT], leukocitų diferencinį skaičiavimą, eritrocitų skaičiaus, elektrolitų, serumo kreatinino, kepenų funkcijos tyrimą, šlapimo rūgšties) bei nektumo testą. Priimtini norminiai dydžiai, pagal kuriuos gali būti sprendžiama, ar galima pradėti gydyti ribavirinu:

Hemoglobino kiekis	Suaugusiems: ≥ 12 g/dl (moterims); ≥ 13 g/dl (vyrams) Vaikams ir paaugliams: ≥ 11 g/dl (mergaitėms); ≥ 12 g/dl (berniukams)
--------------------	--

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

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

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os)

Natris

Šio vaisto kietojoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

In vitro tyrimai, 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, pasižymėdamas 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 pegiliuotų 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 ribavirino sąveika su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus alfa-2b-peginterferoną, alfa-2b-interferoną ir skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus.

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; AUC_{0-t} 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 Teva ir didanozino. Nustatyta mitochondrinio toksiškumo, ypač pieno rūgšties acidozės ir pankreatito, atvejų, 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, ribavirino 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 pasireikšusi anemija.

Nustojus vartoti ribaviriną, 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 abakaviro ir ribavirino skyrimą kartu. Kai kurie duomenys rodo, kad ŽIV/HCV koinfekcijoje 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

Vaisingo amžiaus moterys. Vyrų ir moterų kontracepcija

Pacientės moterys

Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims (žr. 4.3, 4.4 ir 5.3 skyrius). Siekiant išvengti nėštumo, reikia išsamių atsargumo priemonių (žr. 5.3 skyrių). Draudžiama pradėti gydyti ribavirinu, prieš pat gydymą negavus neigiamo nėštumo testo atsakymo. Nustatyta, kad potencialiai galinčios pastoti moterys gydymosi metu ir keturis mėnesius po gydymo, privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones, tuo laikotarpiu būtina kiekvieną mėnesį atlikti standartinį nėštumo testą (žr. 4.4 skyrių). Jei moteris pastoja gydymo metu ar keturių mėnesių laikotarpiu po gydymo, ji turi būti informuota apie didelę teratogeninę ribavirino riziką vaisiui (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai vyrai ir jų partnerės

Būtinasis išskirtinis atsargumas, kad vyrų, vartojančių ribaviriną, partnerės išvengtų nėštumo (žr. 4.3, 4.4 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 teratogeninį ar genotoksinį 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, pacientams vyrams ir jų vaisingo amžiaus partnerėms

moterims patariama naudoti efektyvias kontraceptines priemones per visą gydymo ribavirinu laikotarpį ir dar septynis mėnesius po gydymo. Šiuo laikotarpiu privaloma kas mėnesį atlikti įprastą nėštumo testą. Vyrams, kurių partnerės yra nėščios, patariama naudoti prezervatyvus, kad kuo mažiau ribavirino patektų partneriui.

Nėštumas

Nėštumo metu ribaviriną vartoti draudžiama. Ikklinikiniais tyrimais įrodyta, kad ribavirinas yra teratogeniškas ir genotoksiškas (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Žindymas

Neaišku, ar ribavirino patenka į motinos pieną. Dėl galimo nepageidaujamo poveikio žindomam kūdikiui, prieš pradėdant gydymą žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Ikklinikiniai duomenys

- Vaisingumas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė grįžtamąjį ribavirino poveikį spermatoogenezei (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 genotoksinį poveikį (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ribavirinas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai; tačiau kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai tokį poveikį gali turėti. Dėl to pacientus, kurie gydymo metu jaučia nuovargį, mieguistumą ar suglumimą, būtina įspėti, kad vengtų vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Svarbiausioji ribavirino saugumo problema yra hemolizinė anemija, pasireiškianti per pirmąsias gydymo savaites. Ši hemolizinė anemija, susijusi su gydymu ribavirinu, gali pabloginti širdies veiklą ir (arba) pasunkinti esamas širdies ligas. Taip pat kai kuriems pacientams buvo pastebėtas su hemolize susijusių šlapimo rūgšties ir netoleruojamo bilirubino koncentracijų padidėjimas.

Šiame skyriuje išvardytos nepageidaujamos reakcijos daugiausia yra nustatytos klinikinių tyrimų metu ir (arba) gautos spontaniškų pranešimų būdu, kai ribavirinas buvo vartojamas kartu su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b.

Žiūrėkite kartu su ribavirinu vartojamų vaistinių preparatų atitinkamas PCS, kuriose nurodytas papildomas šių preparatų nepageidaujamas poveikis.

Suaugusieji

Terapija kartu su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b

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

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

Nepageidaujamų reakcijų suaugusiesiems santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pateikti **5 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 **5 lentelėje**. Taip pat perskaitykite pegiliuoto interferono alfa-2b-peginterferono ir alfa-2b-interferono preparato charakteristikų santraukas, kad sužinotumėte apie nepageidaujamas reakcijas, gydant vien tik interferonu. Nepageidaujamos reakcijos nurodytos 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 (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ar vaistui esant rinkoje, vartojant ribaviriną ir kartu 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), viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bakterinė infekcija, gripas, kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, herpes simplex, sinusitas, vidurinės ausies uždegimas, , rinitas, šlapimo takų infekcija
Nedažni:	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:	aplastinė anemija*
Dažnis nežinomas:	Raudonųjų kraujo kūnelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombotinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažni:	Padidėjęs jautrumas vaistui
Reti:	Sarkoidozė*, reumatoidinis artritas (naujai pasireiškęs ar pasunkėjęs)
Dažnis nežinomas:	Vogt-Koyanagi-Harada sindromas, sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant dilgėlinę, angioneurozinę edemą, bronchokonstrikciją, 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, nemiga, 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 pakeičimas
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 sausumas, akių skausmas, nenormalus matymas, akių 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 išemija*
Dažnis nežinomas:	Skysčio susikaupimas perikarde*, perikarditas*
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni:	Hipotenzija, hipertenzija, alpimas, karščio pylimas
Reti:	Vaskulitas
Labai reti:	Periferinė išemija*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažni:	Dispėja, kosulys
Dažni:	Epistaksė, kvėpavimo sistemos sutrikimai, kvėpavimo trakto kongestija, sinusų užgulimas, nosies užgulimas, rinorėja, padidėjusi viršutinių kvėpavimo takų sekrecija, nosiaryklės skausmas, neproduktyvus kosulys
Labai reti:	Infiltratai 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 refluksas*, glositas, cheilitas, pilvo

	išpūtimas, dantenu kraujavimas, gingivitas, skystos išmatos, dantų sutrikimai, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis žarnyne
Nedažni:	Pankreatitas, burnos skausmas
Reti:	Išeminis 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 (įskaitant mirties atvejus)*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni:	Alopecija, niežėjimas, odos sausumas, bėrimas
Dažni:	Psoriazė, psoriazės paūmėjimas, egzema, jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, naktinis prakaitavimas, hiperhidrozė, dermatitas, aknė, furunkulai, eritema, pigmentinė 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, skeleto ir raumenų skausmas
Dažni:	Artritas, nugaros skausmas, raumenų spazmai, skausmas galūnėse
Nedažni:	Kaulų skausmas, raumenų silpnumas
Reti:	Rabdomiolizė*, 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:	Moterys: amenorėja, menoragija, menstruacijų sutrikimas, dismenorėja, krūties skausmas, kiaušidžių sutrikimas, makšties sutrikimas. Vyrų: impotencija, prostatitas, erekcijos disfunkcija, Seksualinė disfunkcija (nepatikslinta)*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni:	Nuovargis, sustingimas, piroksija, į gripą panašūs simptomai, astenija, dirglumas
Dažni:	Krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, periferinė edema, negalavimas, nenormalumo pojūtis, troškulys
Nedažni:	Veido edema
Tyrimai	
Labai dažni:	Kūno masės sumažėjimas
Dažni:	Širdies ūžesys

* 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).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pastebėta, kad 30 % pacientų, gydytų ribavirinu ir alfa-2b-peginterferonu ir 37 % pacientų, gydytų ribavirinu ir alfa-2b-interferonu, 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-interferonu hemoglobino koncentracija nukrito žemiau 10 g/dl.

Dauguma anemijos, neutropenijos ir trombocitopenijos atvejų buvo lengvi (pagal PSO skalę 1 ar 2 laipsnis). Pacientams gydytiems ribavirinu 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 tyimuose 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 tyrimų reikšmėmis, tik keletui gydytų kombinuota terapija išsivystė podagros klinika, nė vienu atveju nebuvė reikalinga keisti gydymą ar nutraukti dalyvavimą klinikiniame tyrime.

HCV/ŽIV koinfekuoti pacientai

Tyrimų metu HCV/ŽIV koinfekuotiems pacientams, gydomiems ribavirino ir alfa-2b-peginterferono deriniu, dar ir kitokios nepageidaujamos reakcijos (jų nebuvo pacientams, infekuotiems tik vienos rūšies infekcija), kurių dažnis buvo > 5 %, buvo: burnos kandidamiozė (4 %), įgyta riebalinė distrofija (13 %), CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas (8 %), apetito sumažėjimas (8 %), gama gliutamiltransferazės 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 koinfekuočių pacientų laboratorinių tyrimų duomenys

Nors HCV/ŽIV koinfekuotiems 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 ribavirinu ir kartu alfa-2b-peginterferonu, kraujo sutrikimų atsirado dažniau, negu gydytiems ribavirinu ir kartu alfa-2b-interferonu. Tyrimo 1 (žr. 5.1 skyrių) metu 4 % (8/194) ribavirinu ir kartu alfa-2b-peginterferonu gydomų ligonių absoliutus neutrofilų kiekis tapo mažesnis negu 500 ląstelių/mm³ ir 4 % (8/194) trombocitų kiekis tapo mažesnis negu 50000/mm³. 13 % (23/194) ribavirinu ir kartu alfa-2b-peginterferonu gydomų ligonių atsirado anemija (hemoglobino kiekis < 9,4 g/dl).

CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas:

Gydymą ribavirino ir alfa-2b-peginterferono deriniu buvo susijęs su absoliutaus CD4+ ląstelių kiekiu sumažėjimu per pirmas 4 gydymo savaites, tačiau be CD4+ ląstelių procento sumažėjimo. Sumažinus dozę arba nutraukus gydymą, CD4+ ląstelių kiekio sumažėjimas praėjo. Gydymas ribavirino ir alfa-2b-peginterferono deriniu pastebimos neigiamos įtakos ŽIV viremijos kontrolei gydymo arba rekimo metu neturėjo. Koinfekuotiems 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 medikamentaisis nuo HCV, PCS, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksinį kiekvieno tokio preparato poveikį ir galimą toksinio poveikio sutaptį gydant ribavirinu ir kitais vaistiniaisiais preparatais.

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 pediatrijoms pacientams – augimo slopinimas. Gydomi pegiliuoto alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu 48 savaites, pastebėtas augimo slopinimas, dėl kurio kai kurių pacientų ūgis liko mažesnis (žr. 4.4 skyrių). Gydomo 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 augimo slopinamas tęsėsi (augimo greitis <3-iojo procentilio). Į 5 metų trukmės ilgalaikės stebėsenos tyrimą buvo įtraukti 94 iš 107 tiriamųjų. Poveikis augimui buvo mažesnis 24 savaites gydytiems tiriamiesiems nei gydytiems 48 savaites. Lyginant su ūgiu prieš gydymą, ilgalaikės stebėsenos pabaigoje 24 savaites gydytų pacientų ūgio pagal amžių procentilė sumažėjo 1,3 procentilės, gydytų 48 savaites – 9,0 procentilėmis. 24 % (11 iš 46) 24 savaites gydytų tiriamųjų ir 40 % (19 iš 48) 48 savaites gydytų tiriamųjų ūgio pagal amžių sumažėjimas ilgalaikės stebėsenos pabaigoje, lyginant su prieš gydymą buvusia procentile, buvo > 15 procentilių. 11 % (5 iš 46) 24 savaites gydytų tiriamųjų ir 13 % (6 iš 48) 48 savaites gydytų tiriamųjų ūgio pagal amžių sumažėjimas ilgalaikės stebėsenos pabaigoje, lyginant su prieš gydymą buvusia procentile, buvo > 30 procentilių. Kūno masės pagal amžių procentilės sumažėjimas ilgalaikės stebėsenos pabaigoje, lyginant su prieš gydymą buvusia procentile, buvo 1,3 ir 5,5 procentilės, atitinkamai, 24 arba 48 savaites gydytiems tiriamiesiems. KMI pagal amžių procentilės sumažėjimas ilgalaikės stebėsenos pabaigoje, lyginant su KMI prieš gydymą, buvo 1,8 ir 7,5 procentilės, atitinkamai, 24 arba 48 savaites gydytiems tiriamiesiems. Vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas pirmaisiais ilgalaikio stebėjimo metais buvo ypač pastebimas vaikams prieš lytinę brandą. 48 savaites gydytiems vaikams gydymo fazės metu stebėtas ūgio, kūno masės ir KMI Z balo sumažėjimas, lyginant su bendrąja populiacija, visiškai neatsitardė 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 pacientas 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 pasireiškusios svarbios nepageidaujamos reakcijos, kurias reikėjo skubiai gydyti, buvo nervingumas (8 %), agresija (3 %), pyktis (2 %), depresija/pralėgta 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 15 procentilių).

Pabaigus gydymą, 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu vaikų ūgio vidurkis buvo 44-as procentilis, kuris buvo žemiau už normatyvinės 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). Duomenys apie galutinį ūgį suaugus buvo žinomi 14 iš šių vaikų, šie duomenys rodo, kad po gydymo pabaigos praėjus 10 - 12 metų 12 vaikų ūgio deficitas išliko > 15 procentilių. Iki 48 savaičių trukusio gydymo alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu metu buvo pastebėtas augimo slopinimas, dėl kurio kai kurių pacientų ūgis liko mažesnis. Ypač vidutinio ūgio

procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigus 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.

Nepageidaujamų reakcijų vaikų populiacijoje santrauka lentelėje

6 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 $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė Labai dažni, dažni ir nedažni nepageidaujami poveikiai, apie kuriuos buvo pranešta klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu ribavirina 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 nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažni:	Nepatikslintas 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, hiperurikemija
Psichikos sutrikimai	
Labai dažni:	Depresija, nemiga, emocinis labilumas
Dažni:	Savižudybės įsivaizdavimas, agresija, sumišimas, polinkis į sujaudinimą, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, patologinis mieguistumas, nerimas, pakitusi nuotaika, neramumas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nedažni:	Nenormalus elgesys, prislėgta nuotaika, emocinis sutrikimas, baimė, košmarai
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni:	Galvos skausmas, galvos svaigimas

Dažni:	Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestezija, hipoastezija, hiperastezija, koncentracijos sutrikimas, patologinis mieguistumas, dėmesio sutrikimas, prasta miego kokybė
Nedažni:	Neuralgija, letargija, psichomotorinis hiperaktyvumas
Akių sutrikimai	
Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, nenormalus matymas, ašarų liaukos sutrikimai
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:	Dispnėja, tachipnėja, 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 išorėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, aftinis stomatitas, dispepsija, cheilozė, glositas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, sistos išmatos, dantų skausmas, dantų sutrikimas, diskomfortas pilve, burnos skausmas
Nedažni:	Gingivitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažni:	Ne normali kepenų funkcija
Nedažni:	Hepatomegalija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni:	Alopecija, bėrimas
Dažni:	Niežėjimas, fotosensibilizacijos reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, hiperhidrozė, aknė, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos praradimas, sausa oda, eritema, kraujosruvos
Nedažni:	Pigmentacijos sutrikimas, atopinis dermatitas, odos lupimasis
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažni:	Artralgija, mialgija, skeleto ir raumenų 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:	Nuovargis, sustingimas, pireksija, simptomai, panašūs į gripo, astenija, negalavimas, dirglumas
Dažni:	Krūtinės skausmas, edema, šalčio pojūtis
Nedažni:	Diskomfortas krūtinėje, veido skausmas
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 pakitimas buvo pastebėti klinikinio tyrimo metu, kai kuriems pacientams, gydytiems ribavirinu ir alfa-2b-peginterferono deriniu, praėjus kelioms savaitėms po gydymo pabaigos, tyrimų rezultatai tapo tokie pat kaip ir gydymo pradžioje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atliekant 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 – sisteminiai antivirusiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai HCV infekcijų gydymui, ATC kodas – J05AP01.

Veikimo mechanizmas

Ribavirinas yra sintetinis nukleozidų analogas, kuris *in vitro* pasižymi aktyvumu prieš kai kuriuos RNR ir DNR virusus. Ribavirino ir kitų vaistinių preparatų derinio veikimo mechanizmas prieš HCV yra nežinomas. Atliekant kelis klinikinius tyrimus, ribavirino peroralinė monoterapija buvo tirta kaip lėtinio hepatito C 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

Ribavirinas derinyje su tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu preparatu (TVAP):

Išsamų tokio derinio klinikinių duomenų aprašą žiūrėkite atitinkamo TVAP PCS.

Šioje PCS pateiktas ribavirino skyrimo aprašas yra parengtas tik pagal originalius derinio su (peg)interferonu alfa-2b tyrimų duomenis.

Biterapija su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b

Kelių klinikinių tyrimų metu buvo įvertintas gydymas ribavirino ir peginterferono alfa-2b arba alfa-2b-interferono deriniu. Šiems tyrimams atrinktų pacientų diagnozė buvo lėtinis hepatitas C, patvirtintas teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos tyrimu (PGR) (> 30 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. Dvejuose 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 žemiau šešių mėnesių stebėjimu. Stabilus atsakas stebėjimo pabaigoje žymiai padidėjo prie alfa-2b-interferono pridėjus ribavirino (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 recidyvirinių tyrimų skaičių. Tai nustatyta visiems HCV genotipams, ypač 1 genotipui, kai atkritusiųjų skaičius sumažėjo 30 %, lyginant su interferono alfa-2b monoterapija.

Klinikiniame tyrime C/I98-580 vienerius metus buvo gydoma 1530 negydytų pacientų pagal vieną iš žemiau pateikiamų kombinuoto gydymo schemų.

- Ribavirinas (800 mg per parą) ir alfa-2b-peginterferonas (1,5 µg/kg per savaitę) (n=511).
- Ribavirinas (1000/1200 mg per parą) ir alfa-2b-peginterferonas (1,5 µg/kg per savaitę vieną mėnesį ir 0,5 µg/kg per savaitę likusią mėnesių) (n = 514).
- Ribavirinas (1000/1200 mg per parą) ir alfa-2b-interferonas (3 MTV tris kartus per savaitę) (n=505).

Šiame tyrime kombinuotas gydymas ribavirinu ir alfa-2b-peginterferonu (1,5 µg/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, kuri vartojama 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) (**7 lentelė**), nors atsakas pacientų, vartojusių ribaviriną po > 13,2 mg/kg, buvo dar didesnis.

7 lentelė Stabilus 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 ≤ 600000 TV/ml	Visi	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
1 genotipas > 600000 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 (1000/1200 mg) ir alfa-2b-peginterferonas (nuo 1,5 µg/kg iki 0,5 µg/kg)

I/R Ribavirinas (1000/1200 mg) ir alfa-2b-interferonas (3 MTV)

Atskiro tyrimo metu 224 pacientai, infekuoti 2 ar 3 genotipo virusu, gavo peginterferoną alfa-2b, 1,5 µg/kg po oda, kartą per savaitę, kartu su ribavirinu 800 mg – 1 400 mg per burną 6 mėnesius (skaičiuojant pagal kūno svorį; tik trys pacientai, sveriantys >105 kg, gavo 1 400 mg dozę) (8 lentelė). Dvidešimt keturi % turėjo tiltinę fibrozę ar cirozę (3/4 pagal Knodell).

8 lentelė Virusinis atsakas pabaigus gydymą, stabilus virusinis atsakas ir recidyvas vertinant HCV genotipą ir viruso koncentraciją*			
	Ribavirinas 800 mg – 1 400 mg per parą ir peginterferonas alfa-2b 1,5 µg/kg kartą per savaitę		
	Atsakas pabaigus gydymą	Stabilus virusinis atsakas	Recidyvas
Visi asmenys	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
2 HCV genotipas	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤600 000 TV/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
>600 000 TV/ml	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 % (12/99)	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 neaptinkama 12-osios stebėjimo savaitės vizito metu ir kurio duomenys nebuvo užfiksuoti 24 stebėjimo savaitės vizito metu. Bet kuris asmuo, kurio duomenys nebuvo užfiksuoti 12 stebėjimo savaitių laikotarpiu ir vėliau, buvo laikomas kaip nesureagavęs į gydymą 24-ąją stebėjimo 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.

Nepalvėniamajame tyrime dalyvavę 235 pacientai, infekuoti 1 genotipu ir su maža viremija (<600 000 TV/ml), gavo peginterferoną alfa-2b po 1,5 µg/kg po oda vieną kartą per savaitę derinyje su pagal kūno svorį skiriamu ribavirinu. Po 24 gydymo savaitių bendras stabilaus atsako dažnis buvo 94 %. Keturiasdešimt vienam procentui asmenų (97/235) 4-ąją gydymo savaitę ir 24-ąją 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 savaitių 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 savaitių).

Didelio randomizuoto tyrimo metu buvo lyginamas 48 savaitių trukmės gydymo kurso saugumas ir veiksmingumas 3 070 anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems 1 genotipo viruso sukeltu lėtiniu

hepatitu C. Jiems buvo skiriami 2 gydymo peginterferono alfa-2b / ribavirino deriniu režimai [peginterferono alfa-2b 1,5 µg/kg ir 1 µg/kg po oda kartą per savaitę derinant su 800 mg – 1 400 mg ribavirino, vartojamo per burną kasdien (dozė dalinama į dvi dalis)] ir peginterferono alfa-2a 180 µg, vartojamo kartą per savaitę po oda, derinant su 1 000 mg – 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. **9 lentelę**).

9 lentelė. Virusinis atsakas 12-ąją gydymo savaitę, pabaigus gydymą, atkryčių skaičius* ir stabilus virusinis atsakas (SVA)

Gydymo grupė	Pacientų skaičius (%)		
	peginterferonas alfa-2b 1,5 µg/kg ir ribavirinas	peginterferonas alfa-2b 1 µg/kg ir ribavirinas	peginterferonas alfa-2a 180 µg ir ribavirinas
Virusinis atsakas pacientams, kuriems 12 gydymo savaitę HCV-RNR neaptinkama	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (460/1 035)
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-ąją gydymo savaitę HCV-RNR neaptinkama	81 (328/407)	83 (303/360)	74 (344/466)

*(HCV-RNR analizės rezultatas, kai žemutinė aptinkamumo riba yra < 2 TV/ml.

Ankstyvo virusinio atsako stoka iki 12 gydymo savaitės (HCV-RNR neaptinkama, 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 prognozės prognostinis faktorius) gydant peginterferono alfa-2b 1,5 µg/kg ir ribavirino deriniu, stabilus virusinis atsakas buvo dažnesnis nei gydant peginterferono alfa-2b 1 µg/kg doze. Gydant peginterferono alfa-2b 1,5 µg/kg 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 nustatymas – anksčiau negydytų pacientų

Virusinis atsakas 12 gydymo savaitę pasireiškia, jei viremija sumažėja bent 2 log arba neaptinkama HCV-RNR. 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 (**10 lentelė**).

10 lentelė. Virusinio atsako prognostinės vertės, gydant peginterferono alfa-2b 1,5 µg/kg ir ribavirino 800 mg – 1 400 mg deriniu						
	Neigiama			Teigiama		
	Nėra atsako į gydymą	Nėra stabilaus atsako	Prognostinė vertė	Atsakas į gydymą	Stabilus atsakas	Prognostinė vertė
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, jei tada teigiama – gydymas nutraukiamas.

HCV/ŽIV koinfekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, koinfekuotais ŽIV ir HCV. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **11 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 (800-1200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu alfa-2b-peginterferonu (100 alfa 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – ribavirinu (800-1200 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 <800000 TV/ml (Amplacor). Jie buvo gydomi 24 savaitę ir sekami 6 mėn.

11 lentelė. HCV/ŽIV koinfekuotų pacientų stabilus virusologinis atsakas priklausomai nuo genotipo po gydymo ribavirinu ir alfa-2b-peginterferonu

Tyrimas 1 ¹		Tyrimas 2 ²			
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 (800-1200 mg per parą) + alfa-2b-peginterferonas (150 µg per savaitę)	Ribavirinas (800 mg-1200 mg per parą) + alfa-2b-interferonas (3 MTV 3 kartus per	p reikšmė ^b

					savaite)	
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (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 Cochram-Mantel Haenzel Chi square testą

b: p reikšmė, apskaičiuota pagal Chi-square testą

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

d: < 60 kg sveriantys pacientai, vartoję po 800 mg ribavirino, 60 – 75 kg sveriantys pacientai – po 1000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1200 mg

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

² Laguno 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 ribavirinu 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 peginterferonu alfa-2b 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 interferono alfa ir ribavirino deriniu buvo neveiksmingas, buvo iš naujo gydomi peginterferonu alfa-2b (kartą per savaitę po oda leista 1,5 µg/kg kūno svorio dozė) ir kartu ribavirinu (šio dozė nustatyta pagal kūno svorį). Ankstesnis gydymas buvo laikomas nesėkmingu, jei pasireiškė atkrytis arba jei ligoniai į gydymą nereagavo (HCV-RNR tyrimas, atliktas po mažiausiai 12 gydymo savaitių, buvo teigiamas (nustatyta, kad HCV-RNR yra)).

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

12 lentelė. Atsakas į pakartotinį gydymą dažnumas, jei ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas					
	Pacientai, kuriems HCV-RNR neaptinkama 12-ąją gydymo savaitę ir stabilus virusinis atsakas gydžius pakartotinai				
	Interferonas alfa ir ribavirinas		Peginterferonas alfa 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	Stabilus 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)	59,6 (121/203)	58,1 (200/344)	52,5 (105/200)	37,7 (243/645)

		50,7; 68,5		43,4; 61,6	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	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
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 (63/157) 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 (61/95) 50,8; 56,9	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 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Pradinis virusų kiekis kraujyje					
Didelis virusų kiekis kraujyje (>600 000 TV/ml)	32,4 (280/864)	50,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (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 gydymą) nebuvimas nustatomas jei HCV-RNR nustatymo serume ar plazmoje tyrimas po mažiausiai 12 gydymo savaičių būna teigiamas. HCV-RNR plazmoje tiriama centrinėje laboratorijoje, naudojant tyrimais paremtą kvėlinį polimerazės grandinės reakcijos tyrimą.

*Į numatytą gydyti populiaciją įtraukti 7 pacientai, kuriems mažiausiai 12 savaičių ankstesnio gydymo negalėjo būti patvirtama.

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) šio pogrupio ligonių pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu ar nepegiliuotu interferonu buvo nesėkmingas ir kuriems 12 savaitę testas buvo neigiamas, stabilus 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 pasireiškė stabilus virusinis atsakas.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu interferonu alfa ir ribavirinu buvo nesėkmingas, mažiau buvo tikėtina pasiekti atsaką į pakartotinį gydymą po 12 savaičių lyginant su pacientais, kuriems buvo nesėkmingas gydymas nepegiliuotu interferonu alfa ir ribavirinu (atitinkamai 12,4 % ir

28,6 %). Tačiau, esant atsakui į gydymą 12 savaitę, buvo nedidelis stabilaus virusinio atsako skirtumas, nepriklausomai nuo ankstesnio gydymo ar atsako į ankstesnį gydymą.

Pakartotinis pacientų, kuriems pasireiškė atkrytis, gydymas ribavirinu 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 ilgalaikį virusologinį 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 - suaugusieji

Dviejuose dideliuose ilgalaikio stebėjimo tyrimuose dalyvavo 1071 ligonis ir, atitinkamai, 507 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 virusologinis atsakas (SVA) ir kokį neigiamą poveikį sukelia pasitęsianti virusinė infekcija klinikinei baigčiai. 462 pacientai ir, atitinkamai, 327 pacientai, būdami 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 nustatytas tęstinio tvaraus 5 metų atsako įvertis yra 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) turi būti 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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ribavirino derinys su peginterferonu alfa-2b

3–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C ir kuriems aptinkama HCV-RNR, buvo įtraukti į daugiacentrį tyrimą, kurio metu buvo gydomi 15 mg/kg ribavirino per parą ir pegiliuotu interferonu alfa-2b 60 µg/m² kartą per savaitę 24 arba 48 savaites, atsižvelgiant į HCV genotipą ir virusinę apkrovą 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 genotipu 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 interferono alfa-2b derinio vartojimo rizikos bei naudos santykis turi būti atidžiai įvertintas šiai populiacijai (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius). Tyrimo rezultatai apibendrinti **13 lentelėje**.

13 lentelė Stabilaus virusinio atsako reikšmės (n ^{a,b} (%)) anksčiau negydytiems vaikams ir paaugliams pagal genotipą ir gydymo trukmę - visi tiriamieji		
n = 107		
	24 savaitės	48 savaitės
Visi genotipai	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1 genotipas	-	38/72 (53 %)
2 genotipas	14/15 (93 %)	-
3 genotipas ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4 genotipas	-	4/5 (80 %)

a: Atsakas į gydymą buvo, jei 24 savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkamas, apatinė aptikimo riba = 125 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 multicentrinis 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: 5 % berniukų, 80 % kaukazičių, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo silpnu ar vidutinio stiprumo C hepatitu. Dviejuose daugiacentriuose tyrimuose stabilus virusinio atsako reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu šiuose dviejuose daugiacentriuose tyrimuose trūkumo bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikėtų atidžiai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio naudojimo šioje populiacijoje naudą ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai patekti 14 lentelėje.

14 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių 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

Ribavirino derinys su peginterferonu alfa-2b

Po gydymo daugiacentrio klinikinio tyrimo metu, 94 lėtiniu hepatitu C sirgę vaikai buvo įtraukti į 5 metų trukmės ilgalaikės stebėsenos tyrimą. Iš jų, 63 vaikams pasireiškė stabilus atsakas. Šio tyrimo tikslas buvo kasmet vertinti stabilus virusinio atsako (SVR) trukmę bei įvertinti nuolatinio virusų slopinimo poveikį pacientams, kuriems stabilus virusinis atsakas išliko praėjus 24 savaitėms po 24 arba 48 savaičių trukmės gydymo peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu. Po 5 metų 85 % (80 iš 94) visų įtrauktų tiriamųjų ir 86 % (54 iš 63) tiriamųjų, kurių atsakas išliko stabilus, šį tyrimą užbaigė. Visi tirtieji vaikai turintis buvo nustatytas SVR, per 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 tyrimuose anksčiau paminėtuose daugiacentriuose tyrimuose. Septyniasdešimt procentų (68 iš 95) visų įtrauktų pacientų tyrimo dalyvavo iki galo, iš kurių 75 % (42 iš 56) pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Šio tyrimo tikslas buvo kasmet įvertinti stabilus 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-ąją 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 neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vienkartinės ribavirino dozės kryžminiu tyrimu su sveikais savanoriais nustatyta, kad kapsulės ir geriamojo tirpalo farmacinės formos yra bioekvivalentiškos.

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_{0-12} po vienkartinių 200-1200 mg ribavirino dozių priklausomybė. Pasiskirstymo tūris – apytiksliai 5000 l. Ribavirinas su plazmos baltymais nesijungia.

Pasiskirstymas

Plačiausiai ištirtas ribavirino pernešimas eritrocitais ir juose nustatytas e_s tipo subalansuotas 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 nukleotidas, atskirti eritrocituose.

Biotransformacija

Ribavirino metabolizmas vyksta dviem keliais: 1) grįžamojo fosforilavimo; 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 vieno asmens, tiek tarp atskirų asmenų (tarp atskirų asmenų kintamumas yra apytiksliai 30 % tiek AUC , tiek C_{max}), kuris gali atsirasti dėl ekstensyvaus pirminio metabolizmo ir judėjimo kraujo terpėje bei už jos ribų.

Pašalinimas

Vartojant daug ribavirino dozių, jo koncentracija plazmoje esti 6 kartus didesnė nei po vienkartinės dozės $AUC_{12\text{ val.}}$. Išgėrus 600 mg dozę 2 kartus per dieną, įsotinimo koncentracija plazmoje pasiekta apytiksliai per keturias savaites, esant vidutinei įsotinimo koncentracijai plazmoje apie 2200 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 apytikriai 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_{0-12} ir C_{max} padidėjo po 70 %). Gali būti, kad biologinis prieinamumas, atliekant šį tyrimą, padidėjo dėl sulėtėjusio ribavirino tranzito arba pakitusio pH. Šios vienkartinės dozės tyrimo klinikinė reikšmė yra nežinoma. Pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose norint gauti didžiausią ribavirino koncentraciją plazmoje pacientams buvo rekomenduojama vartoti ribaviriną kartu su maistu.

Inkstų funkcija

Remiantis paskelbtais duomenimis, vienkartinės ribavirino dozės farmakokinetika pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme pakito (padidėjo AUC_{0-12} ir C_{max}), palyginus su kontrolinės grupės tiriamaisiais (kreatinino klirensas – > 90 ml/min.). Vidutinis AUC_{0-12} buvo tris kartus didesnis pacientų,

kurių kreatinino klirensas svyravo nuo 10 iki 30 ml/min, palyginus su kontrolinės grupės tiriamaisiais. Tiriamųjų, kurių kreatinino klirensas svyravo nuo 30 iki 50 ml/min., organizme AUC₀₋₁₂ buvo dvigubai didesnis, palyginus su kontrolinės grupės tiriamaisiais. Taip, manoma, yra dėl tariamo klirensa 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 klirensa 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 peginterferonu alfa-2b

Kartotinių ribavirino ir peginterferono alfa-2b dozių farmakokinetinės savybės vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, buvo vertinamos klinikinio tyrimo metu. Vaikams ir paaugliams, gydomiems peginterferono alfa-2b 60 µg/m² per savaitę doze, nustatyta atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, nuspėjama log transformuota ekspozicijos reakcija tarp dozavimo intervalų yra 58 % (90 % PI: 141–147 %) didesnė nei suaugusiems, gydomiems 15 µg/kg per savaitę doze. Ribavirino farmakokinetika (normalizuotos dozės) šiame tyrime buvo panaši į pastebėtą ankstesniame tyrime vartojant ribavirino ir interferono alfa-2b derinį vaikams, paaugliams ir suaugusiems pacientams.

Ribavirino derinys su alfa-2b-interferonu

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

15 lentelė Alfa-2b-interferono ir ribavirino kartotinių dozių farmakokinetinių parametų vidurkiai (% CV) nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu C hepatitu.		
Parametras	Ribavirinas 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n=17)	Alfa-2b-interferonas 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n=54)
C _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) ribavirinui; AUC₀₋₂₄ (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 žmogui, dozes. Pastebėta kaukolės, gomurio, akių, žandikaulio, galūnių, skeleto ir virškinamojo trakto išsigimimų. Didinant ribavirino dozę, teratogeninis poveikis stiprėjo ir jo dažnis didėjo. Embrionų ir jauniklių išgyvenamumas sumažėjo.

Toksinio 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, pasireiškęs truputį sumažėjusiu kūno svoriu, viršugalvio – pasturgalio ir kaulų ilgiu. Atsinaujinimo laikotarpio pabaigoje blaudzikaulio 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 reprodukcinės sistemos vystymuisi. Koncentracija žiurkių jauniklių kraujo plazmoje buvo mažesnė nei vaisių 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 spermos 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 genotoksinio aktyvumu. Ribavirino aktyvumas nustatytas *in vitro* atlikus Balb/3T3 transformacijos tyrimą. Genotoksinis aktyvumas pastebėtas tiriant pelių limfomos testu bei tiriant pelių inkubranduolių 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 tumorigeninio poveikio nepasižymi. Be to, 26 kancerogeniškumo tyrimo savaitę tiriant heterozigotines pelės p53(+/-) ir vartojant maksimalią toleruojamą dozę 300 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, vartojamas 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.

FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Kalcio-vandenilio fosfatas
Kroskarmeliozės natrio druska
Povidonas
Magnio stearatas

Kapsulės lukštas

Titano dioksidas (E171)
Želatina

Kapsulės užrašas

Šelakas
Titano dioksidas (E171)
Indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Ribavirin Teva kapsulės supakuotos į polivinilchlorido (PVC)/polietileno (PE)/polivinilideno chlorido (PVdC)-aluminio lizdines plokšteles.

Pakuotėje yra 84, 112, 140 ir 168 kapsulės.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/509/001 – 84 kapsulės
EU/1/09/509/002 – 112 kapsulių
EU/1/09/509/003 – 140 kapsulių
EU/1/09/509/004 – 168 kapsulės

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. kovo mėn. 31 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. sausio mėn. 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SĖKIŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkretos serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I pried., „Preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Neberregistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė 84, 112, 140, 168 kietosios kapsulės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ribavirin Teva 200 mg kietosios kapsulės
ribavirinum

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

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg ribavirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/509/001 (84 kapsulės)
EU/1/09/509/002 (112 kapsulių)
EU/1/09/509/003 (140 kapsulių)
EU/1/09/509/004 (168 kapsulės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ribavirin Teva 200 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ribavirin Teva 200 mg kietosios kapsulės
ribavirinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberregistruotas vaistinis preparatas

Neberegistruotas vaistinis preparāts

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ribavirin Teva 200 mg kietosios 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 Teva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ribavirin Teva
3. Kaip vartoti Ribavirin Teva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ribavirin Teva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ribavirin Teva ir kam jis vartojamas

Ribavirin Teva veiklioji medžiaga yra ribavirinas. Šis vaistas sustabdo hepatito C viruso dauginimąsi. Vieną Ribavirin Teva vartoti draudžiama.

Priklausomai nuo to, kokio genotipo hepatito C virusu esate užsikrėtęs, Jūsų gydytojas gali paskirti Jums gydymą šio vaisto ir kitų vaistų deriniu. Jeigu Jūs anksčiau buvote ar dar nebuvote gydytas nuo hepatito C viruso infekcijos, Jums gali būti priimta ir daugiau gydymo apribojimų. Tinkamiausią Jums gydymo kursą rekomenduos Jūsų gydytojas.

Ribavirin Teva ir kitų vaistų deriniu yra gydomi lėtiniu hepatitu C sergantys suaugę pacientai. Ribavirin Teva gali būti skiriamas vaikams (3 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams), kurie anksčiau nebuvo gydyti ir neserga sunkia kepenų liga.

Mažiau nei 47 kg svėrančioms vaikams (vaikams ir paaugliams) gali būti skiriamas geriamasis tirpalas.

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Ribavirin Teva

Ribavirin Teva vartoti negalima

Ribavirin Teva vartoti negalima, jeigu bet kuri būklė iš nurodytų žemiau yra Jums arba vaikui, kuriuo rūpinatės.

Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Ribavirin Teva:

- jeigu yra **alergija** ribavirinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate **nėščia** ar **planuojate pastoti** (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu **žindote kūdikį**;
- jeigu pastaruosius 6 mėnesius sirgote sunkia **širdies** liga.

- jeigu sergate **kraujo ligomis**, tokiomis kaip mažakraujystė (sumažėjęs kraujo kūnelių skaičius), talasemija ar pjautuvinė anemija.

Priminimas: Prašome perskaityti kitų kartu vartojamų vaistų pakuotės lapelio skyrių „Vartoti negalima“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Yra keletas sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu ribavirino ir (peg)interferono alfa deriniu.

- Poveikis psichikai ir centrinei nervų sistemai (pavyzdžiui, depresija, mintys apie savižudybę, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys ir t.t.). Pastebėję, kad atsiranda depresija, turite minėti apie savižudybę ar pasikeitė Jūsų elgesys, būtinai kreipkitės pagalbos. Jūs galite norėti paprašyti šeimos nario ar artimo draugo, kad jis padėtų Jums atkreipti dėmesį į depresijos požymius ar Jūsų elgesio pokyčius.
- Sunkūs akių sutrikimai.
- Dantų ir periodonto sutrikimai. Ribavirinu kartu su (peg)interferonu alfa-2b gydytiems pacientams yra pastebėta dantų ir dantenų sutrikimų. Jūs turite kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis. Be to, kai kurie pacientai gali vemti. Jeigu Jums ši reakcija nutinka, po to būtinai kruopščiai išsiskalaukite burną.
- Kai kurie vaikai ir paaugliai augdami nebepasieks normalaus suaugusio žmogaus ūgio.
- Padidėjęs su skydliauke susijusio hormono (TSH) kiekis vaikams ir paaugliams.

Vaikų populiacija

Jeigu rūpinatės vaiku ir gydytojas nusprendė gydymo kartu su (peg)interferonu alfa-2b ar interferonu alfa-2b neatidėti iki pilnametystės, svarbu suprasti, kad gydymas šiuo deriniu skatina augimo slopinimą, kuris kai kuriems pacientams gali būti negrįžtamas.

Be to, Ribavirin Teva vartojusiems pacientams buvo pasireišę nurodyti reiškiniai:

Hemolizė. Ribavirin Teva gali sukelti raudonųjų kraujo kūnelių žūtį ir anemiją, galinčią paveikti Jūsų širdies veiklą ar pasunkinti širdies ligos simptomus.

Pancitopenija. Kartu su (peg)interferonu vartojamas Ribavirin Teva gali sąlygoti trombocitų bei raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą.

Norint patikrinti Jūsų kraują, inkstų ir kepenų funkciją, bus atliekami **standartiniai kraujo tyrimai**.

- Kraujo tyrimai bus atliekami reguliariai, siekiant padėti gydytojui sužinoti, ar Jūsų gydymas yra veiksmingas.
- Pagal šių tyrimų rezultatus gydytojas gali keisti ar patikslinti Jūsų ar vaiko, kuriuo Jūs rūpinatės, vartojamų kietųjų kapsulių skaičių, išrašyti kitokio dydžio pakuotę ir (arba) pakeisti gydymo trukmę.
- Jeigu sergate arba susirgote sunkia inkstų ar kepenų liga, šį gydymą reikia nutraukti.

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

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jūs ar vaikas, kuriuo rūpinatės:

• esate **vaisinga** moteris (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

• esate **vyras** ir Jūsų partnerė yra vaisingo amžiaus (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

- esate turėję **širdies** būklės sutrikimų ar sirgote širdies liga.
- be hepatito C infekcijos dar sergate kokia nors kita **kepenų** liga.
- sergate kokia nors **inkstų** liga.
- esate užsikrėtę **ŽIV** (žmogaus imunodeficito virusu) arba kada nors Jūsų imuninės sistemos veikla buvo sutrikusi.

Daugiau informacijos apie šias saugumo problemas rasite (peg)interferono alfa pakuotės lapelyje.

Priminimas: Prašome perskaityti kitų kartu su Ribavirin Teva vartojamų vaistų pakuotės lapelio skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ prieš pradėdant sudėtinį gydymą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Mažiau kaip 47 kg sveriantiems arba kapsulių nuryti nesugebantiems vaikams yra skirtas ribavirino geriamasis tirpalas.

Kiti vaistai ir Ribavirin Teva

Jeigu Jūs ar vaikas, kuriuo Jūs rūpinatės, vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui:

- azatioprinas, imuninę sistemą slopinantis vaistas, kurį vartojant kartu su ribavirinu gali padidėti sunkių kraujo sutrikimų atsiradimo rizika.
- vaistai nuo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) – [nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI) ir/arba taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG)]:
 - Vartojant šį vaistą kartu su alfa interferonu ir vaistais nuo ŽIV, gali padidėti laktacidozės, 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 šis vaistas pakeis šių vaistinių 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 Teva. Be to, pacientams gydomiems **zidovudinu** ir ribavirinu **kartu su alfa interferonu**, gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika. Todėl, vartoti zidovudiną ir ribaviriną kartu su alfa interferonu nerekomenduojama.
 - Dėl laktacidozės (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 SARG, gali padidėti kepenų funkcijos sutrikimo rizika. Papildomo gydymo alfa interferonu ar derinyje su ribavirinu skyrimas gali padidinti riziką šiam pacientų pogrupiui.

Priminimas: Prašome perskaityti kitų kartu su Ribavirin Teva vartojamų vaistų pakuotės lapelio skyrių „Kiti vaistai“ prieš pradėdant gydymą deriniu su šiuo vaistu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate **nėščia**, šio vaisto vartoti negalima. Šis vaistas gali būti labai žalingas Jūsų negimusiam vaikui (embrionui).

Tiek moterys, tiek vyrai 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.

Vyrams:

Neturėkite lytinių santykių su nėščia moterimi arba jų metu **naudokite prezervatyvą**. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters kūną.

Jei Jūsų partnerė moteris nėra nėščia, bet vaisingo amžiaus, ji kas mėnesį gydymo metu ir 7 mėnesius po gydymo nutraukimo turi tikrintis dėl nėštumo.

Jūs arba Jūsų partnerė moteris turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones gydymo Ribavirin Teva metu ir 7 mėnesius nutraukus gydymą. Tai turi būti aptarta su Jūsų gydytoju (žr. skyrių „Ribavirin Teva vartoti negalima“).

Jei esate **žindanti moteris**, Jums šio vaisto vartoti negalima. Prieš pradėdamos vartoti šio vaisto nutraukite maitinimą krūtimi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia, tačiau kiti kartu su Ribavirin Teva vartojami vaistai 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 Teva sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Ribavirin Teva

Bendra informacija apie šio vaisto vartojimą:

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jei abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

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 šio vaisto dozę.

Suaugusieji

Rekomenduojamoji Ribavirin Teva dozė ir gydymo juo trukmė priklauso nuo paciento kūno masės ir kartu vartojamų vaistų.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozavimas vyresniems kaip 3 metų vaikams ir paaugliams priklauso nuo paciento kūno masės ir kartu vartojamų vaistų. Rekomenduojama Ribavirin Teva dozė, vartojant kartu su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b, nurodyta lentelėje toliau:

Pagal kūno masę paskaičiuota Ribavirin Teva dozė vyresniems kaip 3 metų vaikams ir paaugliams, vartojant kartu su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b		
Jeigu vaikas/paauglys sveria (kg)	Įprasta Ribavirin Teva paros dozė	200 mg kapsulių skaičius
47-49	600 mg	1 kapsulė ryte ir 2 kapsulės vakare
50-65	800 mg	2 kapsulės ryte ir 2 kapsulės vakare
> 65	Žiūrėkite suaugusiesiems skirtą dozę	

Vartokite skirtą dozę su vandeniu valgio metu. Kietųjų kapsulių nekramtykite. Vaikams ar paaugliams, negalintiems nuryti kietosios kapsulės, yra skirtas geriamasis ribavirino tirpalas.

Priminimas: Šis vaistas turi būti vartojamas tik su kitais vaistais, skirtais hepatito C infekcijai gydyti.

Pradedami turėti visą informaciją, būtina perskaitykite kitų kartu su ribavirinu vartojamų vaistų pakuotės lapelio skyrių "Kaip vartoti".

Ką daryti pavartojus per didelę Ribavirin Teva dozę?

Kuo greičiau praneškite Jūs gydančiam gydytojui ar vaistininkui.

Pamiršus pavartoti Ribavirin Teva

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

Perskaitykite kitų kartu su Ribavirin Teva vartojamų vaistų pakuotės lapelio skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Šis vaistas, vartojamas kartu su kitais vaistais, kaip ir visi vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ir ne visam nepageidaujamaam poveikiui pasireiškus, Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Jei gydantis Ribavirin Teva kartu su kitais vaistais pasitaikys bet koks iš šalutinio poveikų, **nedelsiant kreipkitės į gydantį gydytoją:**

- krūtinės skausmas ar nepalaujamas kosulys; širdies plakimo pakyčiai; alpimas
- sumišimas, depresijos pojūtis; mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys, bandymas nusizudyti, mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę
- sustingimo ar dilgčiojimo pojūtis
- neramus miegas, sutrikęs mąstymas arba negebėjimas susikaupti
- stiprus skrandžio skausmas; juodos ar deguto spalvos išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; apatinės nugaros dalies ar šono skausmas
- skausmingas, apsunkintas šlapinimasis
- stiprus kraujavimas iš nosies
- karščiavimas arba šaltkrėtis, prasidedantis praėjus kelioms savaitėms nuo gydymo pradžios
- regos ir klausos sutrikimai
- stiprus odos bėrimas ar paraudimas.

Gydant šio vaisto ir alfa interferono deriniu, buvo gauta pranešimų apie toliau išvardytus nepageidaujamus poveikius **suaugusiems:**

Labai dažni nepageidaujami poveikiai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- 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, virusinė infekcija, vėmimas, silpnumas,
- apetito netekimas, svorio netekimas, pilvo skausmas,
- odos sausumas, plaukų slinkimas, niežėjimas, raumenų skausmas, raumenų maudimas, sąnarių ir raumenų skausmas, bėrimas.

Dažni nepageidaujami poveikiai (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali sukelti lengvų 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, proto 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, dantenų kraujavimas arba burnos opelės, liežuvio deginimo pojūtis, liežuvio skausmas, dantenų uždegimas, dantų problemos, migrena, kvėpavimo takų infekcijos, sinusitas, kraujavimas iš nosies, neproduktyvus

- kosulys, greitas ar ap sunkintas 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 užsitęsios 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 lietimui, nagų sutrikimas, raumenų spazmai, sustingimo ar dilgėlinio pojūtis, galūnių skausmas, sąnarių skausmas, rankų drebinėjimas, žvynelinė, rankų ar kauliškųjų paburkimas ar sutinimas, jautrumas saulės šviesai, bėrimas su iškilusiais rauskais pažeidimais, odos raudonumas arba odos sutrikimas, veido sutinimas, sutinę liaukas (sutinę limfmazgiai), įsitempę raumenys, navikas (nepatikslintas), svyravimas einant, skysčių pokyčiai organizme.

Nedažni nepageidaujami poveikiai (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

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

Reti nepageidaujami poveikiai (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- traukuliai (konvulsijos),
- pneumonija,
- diabetas, 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 mažiau kaip 1 iš 10 000 pacientų):

- savižudybė,
- insultas, smegenų kraujotakos sutrikimai).

Nepageidaujami poveikiai, kurių dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- nuotolis 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.

Šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams

Toliau išvardyti šalutinio poveikio atvejai, pranešti, vaistą vartojant vaikams ir paaugliams, gydomiems šiuo vaistu kartu su alfa-2b-interferonu:

Labai dažni nepageidaujami poveikiai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (tai gali sukelti nuovargį, dusulį, galvos svaigimą), sumažėjęs neutrofilų skaičius (dėl to tampate imlesni įvairioms infekcijoms),

- skydliaukės aktyvumo sumažėjimas (dėl to galite jaustis pavargę, prislėgtos nuotaikos, gali 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, augimo (ūgio ir svorio) sulėtėjimas, skausmas dešiniajame šone ties šonkauliais, faringitas (gerklės skausmas, šaltkrėtis, pilvo skausmas, vėmimas,
- odos sausumas, plaukų slinkimas, niežėjimas, raumenų skausmas, raumenų maudimas, raumenų skausmas, bėrimas.

Dažni nepageidaujami poveikiai (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali sukelti lengvų kraujosruvų atsiradimą ir spontanišką kraujavimą,
- trigliceridų kiekio kraujyje padidėjimas, šlapimo rūgšties kiekio kraujyje padidėjimas (kaip sergant podagra), skydliaukės aktyvumo padidėjimas (tai gali sukelti nervingumą, šalčio netoleravimą ir padidėjusį prakaitavimą, svorio netekimą, širdies plakimą, viršėjimą)
- ažitacija, pyktis, agresyvus elgesys, elgesio sutrikimas, sunku susikonzentruoti, emocinis nestabilumas, alpimas, nerimo ar nervingumo jausmas, šalčio pojūtis, sunkėjimas, 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 ertmėje, dusulys, sinusitas, čiaudulys, burnos opelės, liežuvio opelės, nosies užgulimas arba sloga, gerklės skausmas, dantų skausmas, dantų abscesas, dantų sutrikimas, vėrimas (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 pūžidimai), padidėjęs arba sumažėjęs jautrumas odos lietimui, padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs raumenų judrumas, raumenų įtempimas, galūnių skausmas, nagų sutrikimas, sustingimo ar dilgčiojimo pojūtis, odos blyškumas, bėrimas su iškilusiais taškiniais pūžidimais, odos paraudimas ar sutrikimas, odos spalvos pakitimas, odos jautrumas saulės spinduliams, odos žaizdos, patinimas dėl skysčių susikaupimo, sutinę liaukos (sutinę limfmazgiai), grebulys, navikas (nepatikslintas).

Nedažni nepageidaujami poveikiai (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- 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), pūslinis bėrimas (juostinė pūslelinė), sumažėjęs

jautrumas lietimui, raumenų trūkčiojimas, odos skausmas, blyškumas, odos lupimasis, paraudimas, patinimas.

Bandymų žaloti save nustatyta tarp suaugusiųjų, vaikų ir paauglių.

Šis vaistas kartu su alfa-2b-interferonu taip pat gali sukelti:

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

Šie nepageidaujami poveikiai pasireiškė vartojant ribaviriną 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“ (balnas tinklainės nuosėdas),
- padidėjęs pilvo plotas, rėmuo, sutrikusi peristaltika ar skausminga peristaltika,
- ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant dilgėlinę (pūkšles), kraujosruvas, intensyvių galūnių skausmą, kojos ar šlaunies skausmą, judėjimo amplitudės sumažėjimas, nelankstumas, sarkoidozė (liga, pasireiškianti nuolatinio karščiavimu, svorio netekimu, sąnarių skausmu ir sutinimu, odos pažeidimais ir sutinusiomis liaukomis).

Šis vaistas kartu su peginterferonu alfa-2b ir 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 nevadyumą, suglebimą ir jėgos netekimą, jutimo netekimą,
- regėjimo netekimą.

Jūs ar Jūsų globotą turi nedelsiant paskambinti gydytojui, jei Jums pasireiškia kuris nors šių šalutinių poveikių.

Jei Jūs esate koinfektuotas HCV/ŽIV suaugęs pacientas, kuriam paskirtas ŽIV gydymas, šio vaisto su alfa peginterferono paskyrimas gali padidinti kepenų funkcijos pablogėjimo sudėtinio anti-retrovirusinio gydymo metu (SARG) ir pieno rūgšties acidozės riziką, kepenų nepakankamumo ir kraujo sutrikimų atsiradimo (deguonį pernešančių raudonųjų kraujo kūnelių kiekio, su infekcija kovojančių tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių kiekio bei kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių kiekio sumažėjimo) riziką (NATI).

Koinfektuotiems HCV/ŽIV suaugusiems žmonėms, kuriems taikomas SARG, vartojant ribavirino ir kartu alfa-2b-peginterferono, pasireiškė toliau išvardytas nepageidaujamas poveikis (neišvardintas anksčiau suaugusiems pasireiškiančio nepageidaujamo poveikio sąraše):

- apetito sumažėjimas,
- nugaros skausmas,
- CD4 limfocitų skaičiaus sumažėjimas,
- ydingas riebalų metabolizmas,

- hepatitas,
- galūnių skausmas,
- burnos kandidozė (burnos pienligė),
- įvairūs laboratorinių kraujo tyrimų rezultatų pakitimai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. 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 Teva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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 Teva sudėtis

Veiklioji medžiaga yra ribavirinas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg ribavirino. Pagalbinės medžiagos yra kalcio-vandenių fosfatas, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas, magnio stearatas. Kapsulės lukšto sudėtyje yra titano dioksido (E171) ir želatinos. Kapsulės lukšto užrašą sudaro šelakas, titano dioksidas (E171) ir indigokarminas (E132).

Ribavirin Teva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ribavirin Teva yra baltos, matinės, paženklintos mėlynu rašalu kietosios kapsulės. Ribavirin Teva tiekiamos įvairių dydžių pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra 84, 112, 140 ar 168 kapsulės po 200 mg, skirtos vartoti per burną.

Gali būti prekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Gydomasis gydytojas išrašys jums tinkamiausio dydžio pakuotę.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13
4042 Debrecen
Vengrija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S.
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6510301

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Τεβα Φαρμα Α.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Ísland

Teva Finland Oy
Finland
Sími: +358 201805900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1975 628500

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Šis pakuotės lapelis visomis ES/EEB kalbomis yra pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje.