

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ribavirin Mylan, 200 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg rybawiryny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka twarda zawiera 15 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Biały, nieprzezroczysty korpus z zielonym nadrukiem „riba/200” i białe, nieprzezroczyste wieczko z zielonym nadrukiem „riba/200”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ribavirin Mylan jest wskazany w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C. Może być stosowany tylko jako część schematu leczenia skojarzonego z interferonem alfa-2b (dorośli, dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież). Nie wolno stosować rybawiryny w monoterapii.

Brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania leku Ribavirin Mylan z innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b).

Należy zapoznać się także z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla interferonu alfa-2b.

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Pacjenci dorośli (18 lat i powyżej): Lek Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze wszystkimi typami przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C (z wyjątkiem genotypu 1), którzy nie byli wcześniej leczeni, bez cech dekompensacji czynności wątroby, ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i ze stwierdzonym HCV-RNA w surowicy (patrz punkt 4.4).

Pacjenci pediatryczni (dzieci od lat i młodzież): Lek Ribavirin Mylan jest wskazany w schemacie leczenia skojarzonego z interferonem alfa-2b w leczeniu dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz młodzieży zakażonych wszystkimi rodzajami przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C (z wyjątkiem genotypu 1), wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA w surowicy. Podejmując decyzję o nieodraczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu, co u niektórych pacjentów może być niedwracalne. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie

Pacjenci dorośli: Lek Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie interferonem alfa stosowanym w monoterapii (pod koniec leczenia

stwierdzono normalizację aktywności AlAT), i u których następnie doszło do nawrotu choroby (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Ribavarin Mylan należy stosować w skojarzeniu z interferonem alfa-2b.

Należy zapoznać się z ChPL interferonu alfa-2a w celu uzyskania informacji na temat stosowania tego produktu leczniczego.

Dawkowanie

Dawkowanie produktu leczniczego Ribavirin Mylan ustala się w zależności od masy ciała pacjenta (**Tabela 1**). Produkt leczniczy Ribavirin Mylan podaje się codziennie, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych podawanych (rano i wieczorem) z posiłkiem.

Dorośli: Ribavirin Mylan należy stosować w skojarzeniu z interferonem alfa-2b 3 miliony jednostek międzynarodowych [j.m.] trzy razy w tygodniu).

Wybrany schemat leczenia powinien zależeć od spodziewanej skuteczności i bezpieczeństwa danego leczenia skojarzonego dla indywidualnego pacjenta (patrz punkt 5.1).

Tabela 1 Dawka Ribavirin Mylan w zależności od masy ciała		
Masa ciała (kg)	Dobowa dawka Ribavirin Mylan	Ilość kapsułek 200 mg
<65	800 mg	4 ^a
65 – 80	1,000 mg	5 ^b
81 - 105	1,200 mg	6 ^c
>105	1,400 mg	7 ^d

a: 2 rano, 2 wieczorem

b: 3 rano, 3 wieczorem

c: 3 rano, 3 wieczorem

d: 3 rano, 4 wieczorem

Ribavirin Mylan w leczeniu skojarzonym z interferonem alfa-2b:

W oparciu o wyniki badań klinicznych, zaleca się leczenie przez co najmniej sześć miesięcy. Opierając się na wynikach badań klinicznych, zaleca się, że pacjenci leczeni przez co najmniej sześć miesięcy. W trakcie badań klinicznych, w których pacjentów leczono przez okres jednego roku, u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po sześciu miesiącach leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności) prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej było małe (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności po sześciu miesiącach od zakończeniu leczenia).

Czas trwania leczenia – pacjenci dotychczas nieleczeni

- Genotyp nie-1: Decyzja o przedłużeniu leczenia do jednego roku u pacjentów z ujemnym wynikiem badania HCV-RNA po upływie sześciu miesiącach leczenia powinna być oparta na innych czynnikach prognostycznych (np. wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie pomostowe).

Czas trwania leczenia – powtórna terapia

- Genotyp 1: u pacjentów którzy wykazują negatywny wynik HCV-RNA po sześciu miesiącach leczenia, należy kontynuować leczenie przez okres kolejnych 6 miesięcy (t.j. łącznie przez okres roku)
- Genotyp nie-1: Decyzja o przedłużeniu leczenia do jednego roku u pacjentów z ujemnym wynikiem badania HCV-RNA po upływie sześciu miesiącach leczenia powinna być oparta na innych czynnikach prognostycznych (np. wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie pomostowe).

Pacjenci pediatryczni (dzieci powyżej 3 lat i młodzież):

Odkładnik: Dla pacjentów o masie ciała <47 kg lub którzy nie są w stanie połknąć kapsułki, rybawiryna jest dostępna w roztworze doustnym i w razie potrzeby należy ją stosować w tej postaci):

U dzieci i młodzieży dawkowanie Ribavirin Mylan jest zależne od masy ciała, natomiast dawkowanie interferonu alfa-2b jest zależne od powierzchni ciała.

Dawki do stosowania w leczeniu skojarzonym z interferonem alfa-2b u pacjentów pediatrycznych:

W badaniach klinicznych przeprowadzonych w tej populacji stosowano rybawirynę i interferon alfa-2b w dawkach odpowiednio 15 mg / kg mc./ dobę i 3 milionów jednostek międzynarodowych (mln j.m.) / m² trzy razy w tygodniu (Tabela 2).

Tabela 2 Ribavirin Mylan – dawka dla dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała w trakcie jednoczesnego stosowania z interferonem alfa-2b u dzieci i młodzieży		
Masa ciała (kg)	Dobowa dawka rybawiryny	Ilość kapsułek 200 mg
47 - 49	600 mg	3 capsules ^a
50 - 65	800 mg	4 capsules ^b
>65	Patrz tabela dawkowania u dorosłych (Tabela 1)	

^a 1 rano, 2 wieczorem

^b 2 rano, 2 wieczorem

Czas trwania leczenia w populacji pediatrycznej

- Genotyp 2 lub 3: zalecany czas leczenia wynosi 24 tygodnie

Modyfikacja dawkowania u wszystkich pacjentów

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w trakcie leczenia skojarzonego produktem leczniczym Ribavirin Mylan, kapsułki i interferonem alfa-2b, w razie potrzeby należy zmodyfikować dawkowanie każdego z leków do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Wytyczne zostały opracowane w trakcie badań klinicznych dotyczących dostosowania dawkowania (patrz Zasady modyfikowania dawkowania, **Tabela 3**). Ponieważ zgodność z zaleceniami może mieć wpływ na wyniki leczenia, dawka powinna być jak najbardziej zbliżona do zalecanej dawki standardowej. Nie można wykluczyć potencjalnego niekorzystnego wpływu zmniejszenia dawki rybawiryny na skuteczność leczenia.

Tabela 3 Zasady modyfikowania dawkowania w terapii skojarzonej w zależności od wyników badań laboratoryjnych			
Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę Ribavirin Mylan, (patrz odnośnik 1) jeżeli:	Zmniejszyć tylko dobową dawkę interferonu alfa2b (patrz odnośnik 2) jeżeli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeżeli stwierdzono wyniki badań jak poniżej:**
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8.5 g/dl

Hemoglobina u pacjentów ze stabilną chorobą serca Nie dotyczy pacjentów pediatrycznych (patrz punkt 4.4)	≥ 2 g/dl zmniejszenie stężenia hemoglobiny w ciągu dowolnego 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki)	< 12 g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki
Leukocyty	-	$< 1.5 \times 10^9/l$
Neutrofile	-	$< 0.75 \times 10^9/l$
Płytki krwi	-	Dorośli $< 50 \times 10^9/l$ Pacjenci pediatryczni $< 70 \times 10^9/l$
Bilirubina związana	-	$2.5 \times GLN^{**}$
Bilirubina niezwiązana	> 5 mg/dl	Dorośli > 4 mg/dl Pacjenci pediatryczni > 4 mg/dl (for > 4 weeks)
Kreatynina w surowicy	-	> 2.0 mg/dl
Klirens kreatyniny	-	Należy przerwać leczenie Ribavirin Mylan jeżeli $CrCl < 50$ ml/minutę
ALT lub AspAT	-	2 x poziom wyjściowy i $> 10 \times GLN^*$ lub 2 x poziom wyjściowy i $> 10 \times GLN^*$

* Górny limit normy

** Zapoznaj się z ChPL interferonu alfa-2b, odnośnie dostosowania dawkowania i przerwania leczenia [GLN – górny limit normy]

Oдно́сник 1: U pacjentów dorosłych dawka Ribavirin Mylan, kapsułki zostanie pierwszy raz zmniejszona o 200 mg / dobę (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących 1400 mg, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 400 mg / dobę). W razie potrzeby dawka Ribavirin Mylan, kapsułki może być zmniejszona po raz drugi o kolejne 200 mg/dobę. Pacjenci, u których dawka produktu leczniczego Ribavirin Mylan, kapsułki zostanie zmniejszona do 600 mg na dobę, otrzymują jedną kapsułkę 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem.
U dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Ribavirin Mylan, kapsułki w skojarzeniu z interferonem alfa-2b, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Ribavirin Mylan, kapsułki do 7,5 mg / kg / dzień.

Oдно́сник 2: W przypadku pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Ribavirin Mylan, kapsułki w skojarzeniu z interferonem alfa-2b, należy zmniejszyć dawkę interferonu alfa-2b o połowę.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie w niewydolności nerek: Farmakokinetyka rybawiryny ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością nerek z powodu zmniejszenia klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2). Dlatego u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ribavirin Mylan, kapsułki zaleca się ocenę czynności nerek. Nie wolno stosować produktu leczniczego Ribavirin Mylan, kapsułki u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml / min (patrz punkt 4.3). Pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości.

Jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększa się $> 2 \text{ mg / dl}$ (**Tabela 3**) należy przerwać leczenie produktem leczniczym Ribavirin Mylan, kapsułki lub interferonem alfa-2b.

Stosowanie w niewydolności wątroby: Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce rybawiryny u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Ribavirin Mylan, kapsułki u pacjentów z niewydolnością wątroby. Stosowanie rybawiryny jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub zdekompensowaną marskością wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku powyżej 65 roku życia: Wydaje się, że wiek pacjenta nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę rybawiryny, jednak tak jak u młodszych pacjentów, przed zastosowaniem Ribavirin Mylan, należy określić stan czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Populacja pediatryczna (pacjenci poniżej 18 roku życia): Produkt leczniczy Ribavirin Mylan może być stosowany w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u dzieci (w wieku 3 lat i starszych) i młodzieży. Wybór preparatu zależy od indywidualnych cech pacjenta (patrz punkt 4.1). Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Ribavirin Mylan, kapsułki w skojarzeniu z pegylovanym interferonem lub innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b) w tej grupie pacjentów nie były oceniane.

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV/HIV: U pacjentów, którzy przyjmują leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) i jednocześnie są leczeni rybawiryną i interferonem alfa-2b, może występować zwiększone ryzyko toksyczności mitochondrialnej, kwasicy mleczanowej i dekompensacji czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami dla przeciwretrowirusowych produktów leczniczych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciąża (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ribavirin Mylan do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia.
- Karmienie piersią.
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub nie poddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy (patrz punkt 4.4)
- Ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze.
- Przewlekła niewydolność nerek, u pacjentów z klirensiem kreatyniny $< 50 \text{ ml/min}$ i (lub) poddawanych hemodializie
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasyfikacja Child-Pugh B lub C) lub zdekompensowana marskość wątroby.
- Hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).
U pacjentów z marskością wątroby i wynikiem Child-Pugh ≥ 6 , rozpoczynanie leczenia peginterferonem alfa-2b jest przeciwwskazane.

Dzieci i młodzież

- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Przeciwwskazania wynikające z jednoczesnego stosowania peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b

- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN):
--

U niektórych pacjentów w czasie leczenia rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, szczególnie depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. W czasie leczenia produktem rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zmiany stanu psychicznego. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają, lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia rybawiryną i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie: Jeśli stwierdzono konieczność leczenia rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b u pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.

Stosowanie rybawiryny i interferonu alfa-2b lub pegylovanego interferonu alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych : U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich, itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Populacja pediatryczna: Wzrost i rozwój:

W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylovanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu. Dostępne długoterminowe dane dotyczące dzieci leczonych pegylovanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną wskazują na istotne zahamowanie wzrostu. U trzydziestu dwóch procent (30/94) pacjentów po upływie 5 lat od zakończenia leczenia wykazano zmniejszenie wzrostu o ponad 15 percentyli w stosunku do wieku (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21% (n=20) dzieci, pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat. U 14 spośród tych dzieci dostępne były dane dotyczące ostatecznego wzrostu w wieku dojrzałym, według których w 12 przypadkach niedobór wzrostu > 15 percentyli obserwowano nadal po upływie 10 do 12 lat od zakończenia leczenia.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci

Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).

- Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, powodujące u niektórych pacjentów niższy wzrost.
- Zagrożenie to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Mimo ograniczonej liczby danych, w trwającym 5 lat obserwacyjnym badaniu kontrolnym nie stwierdzono żadnych dowodów wskazujących na długotrwały wpływ na dojrzewanie płciowe.

Na podstawie wyników badań klinicznych stwierdzono, że stosowanie rybawiryny w monoterapii nie jest skuteczne i dlatego sama rybawiryna nie powinna być stosowana. Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia skojarzonego określono tylko dla rybawiryny w postaci kapsułek stosowanej z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Wszyscy pacjenci w wybranych badaniach dotyczących przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed włączeniem do badania, jednakże w pewnych przypadkach (np. u pacjentów z genotypem 2 i 3) możliwe jest leczenie bez histologicznego potwierdzenia. Należy poddać pod dyskusję aktualne wytyczne dotyczące leczenia, aby ustalić, czy biopsja wątroby jest konieczna przed rozpoczęciem leczenia.

Hemoliza: W badaniach klinicznych do 14% pacjentów dorosłych i do 7% dzieci i młodzieży leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i interferonem alfa-2a wykazywało zmniejszone stężenie hemoglobiny < 10 g/dl. Chociaż rybawiryna nie wywiera bezpośredniego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, niedokrwistość związana z podawaniem rybawiryny może być przyczyną niewydolności serca lub zaostrzenia objawów choroby wieńcowej, albo wystąpienia obu tych objawów. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt leczniczy Ribavirin Mylan u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie (patrz punkt 4.3). Stan wydolności serca musi być oceniony przed rozpoczęciem leczenia i monitorowany w trakcie leczenia; jeżeli wystąpi pogorszenie, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.2).

Układ sercowo-naczyniowy: Dorośli pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, zawałem mięśnia sercowego i (lub) zaburzeniami rytmu serca stwierdzonymi obecnie lub w wywiadzie muszą być dokładnie monitorowani. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadmierne) poddają się zazwyczaj konwencjonalnemu leczeniu, ale mogą wymagać zaprzestania leczenia. Nie ma odpowiednich danych dotyczących dzieci i młodzieży z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

Ostre reakcje nadwrażliwości: W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja) należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Ribavirin Mylan i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia przemijającej wysypki nie ma konieczności przerwania leczenia.

Zmiany dotyczące narządu wzroku: Rybawiryna jest stosowana w leczeniu skojarzonym z interferonami alfa. Istnieją doniesienia, że w rzadkich przypadkach podczas leczenia skojarzonego z interferonami alfa stwierdzano występowanie retinopatii, w tym: krwotoków siatkówkowych, wysięków w siatkówce o wyglądzie kłębków waty, wysiękowego zapalenia siatkówki, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz zamknięcia tętnicy lub żyły siatkówki, czego skutkiem może być utrata wzroku. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy pacjenci powinni zostać poddani badaniu okulistycznemu. Każdy pacjent, który zgłasza pogorszenie lub utratę wzroku musi być niezwłocznie poddany całościowemu badaniu okulistycznemu. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami okulistycznymi (np. w przypadku retinopatii cukrzycowej lub

nadciśnieniowej) powinno przeprowadzać się okresowe badania kontrolne w czasie leczenia skojarzonego z interferonami alfa. Leczenie skojarzone z interferonami alfa należy przerwać u pacjentów, u których wystąpią nowe zaburzenia okulistyczne lub nasilą się wcześniej istniejące zaburzenia okulistyczne.

Czynność wątroby: Każdy pacjent, u którego wystąpi znaczne zaburzenie czynności wątroby w czasie leczenia, musi być dokładnie monitorowany. Należy przerwać leczenie u pacjentów, u których dojdzie do wzrostu wartości wskaźników krzepnięcia, co może wskazywać na dekompensację czynności wątroby.

Potencjalne nasilenie działania immunosupresyjnego: Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku kostnego występuje w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży: U około 12% do 21% dzieci leczonych rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (pegyłowanym i niepegyłowanymi) stwierdzano zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę - tyreotropiny (TSH, ang. thyroid stimulating hormone). U kolejnych 4% stwierdzano przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Przed rozpoczęciem leczenia interferonem alfa-2b należy ocenić stężenie TSH i każdą nieprawidłowość czynności tarczycy wykrytą w tym czasie należy poddać standardowemu leczeniu. Leczenie interferonem alfa-2b (pegyłowanym i niepegyłowanymi) można rozpocząć, jeżeli stężenie TSH można utrzymać w granicach normy za pomocą stosowanego leczenia. Obserwowano zaburzenia czynności tarczycy w czasie leczenia rybawiryną i interferonem alfa-2b oraz w czasie leczenia rybawiryną i peginterferonem alfa-2b. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy należy oceniać stan tarczycy i wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie wirusem HIV / HCV:

Toksyczność mitochondrialna i kwasica mleczanowa:

Należy zachować ostrożność u HIV-pozytywnych pacjentów zakażonych HCV, u których w leczeniu stosowane są inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) (szczególnie ddI i d4T) i jednocześnie są leczeni interferonem alfa-2b i rybawiryną. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leki z grupy NRTI, lekarz powinien w czasie stosowania rybawiryny dokładnie monitorować wskaźniki świadczące o toksyczności mitochondrialnej oraz kwasicy mleczanowej. W szczególności:

- nie zaleca się jednoczesnego stosowania Ribavirin Mylan i dydanozyny ze względu na ryzyko wystąpienia toksyczności mitochondrialnej (patrz punkt 4.5).
- należy unikać jednoczesnego stosowania Ribavirin Mylan ze stawudyną w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia toksyczności mitochondrialnej.

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (*ang. HAART - highly active anti-retroviral therapy*), może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie do terapii samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększyć to ryzyko w tej podgrupie pacjentów. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, należą leczenie dydanozyną oraz podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy krwi. Pacjenci z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwretrowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby powinni być dokładnie monitorowani poprzez ocenianie stopnia nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. U pacjentów, u których następuje zwiększenie dekompensacji czynności wątroby należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby, natomiast leczenie przeciwretrowirusowe należy ponownie oszacować.

Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV:

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, u których stosowany jest peginterferon alfa-2b/rybawiryna oraz HAART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) w porównaniu do pacjentów z monoinfekcją HCV. Pomimo, że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez zmniejszenie dawki, w tej grupie pacjentów powinno być prowadzone dokładne monitorowanie parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.2 oraz poniżej "Testy laboratoryjne" oraz punkt 4.8). U pacjentów leczonych rybawiryną i zydowudyną występuje zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości; dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4 +:

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (N = 25) u pacjentów z liczbą CD4 poniżej 200 komórek / μ l. Dlatego też w czasie leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4+ wymagana jest szczególna ostrożność.

Należy odwołać się do odpowiedniej Charakterystyki Produktu Leczniczego z grupy leczniczych produktów przeciwretrowirusowych zgodnie z leczeniem przeciwretrowirusowym, które ma być prowadzone jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu poznania oraz umiejętne go postępowania z działaniem toksycznym właściwym dla każdego z leków oraz możliwości nadawania się z profilem toksyczności rybawiryny i peginterferonu alfa-2b.

Zaburzenia zębów i przyzębia: u pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia mogące prowadzić do utraty zębów. Ponadto, w czasie długotrwałego stosowania w kombinacji rybawiryny i pegylowanym interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja należy dokładnie wypłukać jamę ustną po wymiotach.

Badania laboratoryjne: Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać standardowe badania morfologii krwi i badania biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek krwi, elektrolity, stężenie kreatyniny w surowicy, testy wątrobowe, kwas moczowy). Wartości początkowe przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ribavirin Mylan w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, które można uważać za wartości akceptowane:

- Hemoglobina dorosłych: Dorośli: ≥ 12 g/ dl (kobiety); 13 g/dl (mężczyźni)
Dzieci i młodzież: ≥ 11 g/ dl (dziewczynki); 12 g/dl (chłopcy)
- Płytki krwi: $\geq 100.000 / \text{mm}^3$
- Granulocyty obojętnochłonne $\geq 1.500 / \text{mm}^3$

Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Podczas leczenia należy okresowo oznaczać wiramię HCV-RNA (patrz punkt 4.2).

Kobiety w wieku rozrodczym: Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć wykonywane rutynowe testy ciążowe co miesiąc w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Partnerki pacjentów muszą mieć wykonywane rutynowe testy ciążowe co miesiąc w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6).

Stosowanie u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami: Każda kapsułka produktu leczniczego Ribavirin Mylan zawiera 15 mg laktozy jednowodnej. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania przeprowadzone zostały jedynie u osób dorosłych.

Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem wyizolowanych mikrosomów wątroby ludzkiej i szczurzej wykazały, że metabolizm rybawiryny nie zależy od układu enzymatycznego cytochromu P450. Rybawiryna nie hamuje układu enzymatycznego cytochromu P450. W oparciu o badania toksykologiczne brak dowodów na to, aby rybawiryna pobudzała enzymy wątrobowe. Dlatego ryzyko wystąpienia interakcji związanych z cytochromem P450 jest minimalne.

Rybawiryna, poprzez hamujący wpływ na dehydrogenazę inozynomonofosforanu, może wpływać na metabolizm azatiopryny, ewentualnie prowadzić do nagromadzenia monofosforanu 6metyltioinozyny (6-MTIMP), który ma związek z mielotoksycznością u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania Ribavirin Mylan z peginterferonem alfa-2a jednocześnie z azatiopryną. W indywidualnych przypadkach, w których korzyści ze stosowania Ribavirin Mylan z peginterferonem alfa-2a jednocześnie z azatiopryną przeważają nad ryzykiem, należy ściśle monitorować parametry hematologiczne. W chwili pojawienia się objawów mielotoksyczności należy przerwać leczenie tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badania interakcji rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z innymi lekami poza badaniem interakcji z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2b oraz lekami zubożającymi.

Interferon alfa-2b: Nie obserwowano występowania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy rybawiryną i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b w badaniu farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym.

Leki zubożające: Biodostępność rybawiryny podawanej w dawce 600 mg zmniejszała się po jednoczesnym podaniu leków zubożających zawierających magnez, glin i symetykon; AUC₀₋₁₂ zmniejszało się o 14%. Możliwe, że zmniejszenie biodostępności wykazane w tym badaniu było spowodowane opóźnieniem pasażu rybawiryny lub zmianą wartości pH. Interakcji tej nie uważa się za klinicznie istotną.

Analogi nukleozydowe: Zastosowanie analogów nukleozydów, oddzielnie lub w połączeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. Rybawiryna zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych *in vitro*. Działanie to może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. didanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ribavirin Mylan i didanozyny. Obserwowano przypadki toksyczności mitochondrialnej, w tym szczególnie kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki, niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania rybawiryny, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna jako część schematu leczenia zakażenia wirusem HIV, obserwowano nasilenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o skojarzonym leczeniu przewrotowirusowym (ang. anti-retroviral treatment, ART). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie niedokrwistość wywołaną stosowaniem zydowudyny.

Ze względu na długi okres półtrwania, możliwość wystąpienia interakcji, po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Ribavirin Mylan, utrzymuje się do 2 miesięcy (5 okresów półtrwania rybawiryny) (patrz punkt 5.2).

Nie ma dowodów, że rybawiryna wchodzi w interakcje z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy czy inhibitorami proteaz.

W literaturze opisane są sprzeczne wyniki dotyczące jednoczesnego stosowania abakawiru i rybawiryny. Niektóre dane sugerują, że pacjenci zakażeni HIV/HCV otrzymujący terapię ART

zawierającą abakawir mogą być narażeni na niższy wskaźnik odpowiedzi na terapię pegylowanym interferonem z rybawiryną. Należy zachować ostrożność, gdy obydwa leki są podawane jednocześnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykontracepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjentki: Kobietom ciężarnym nie wolno podawać produktu leczniczego Ribavirin Mylan (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę przez pacjentkę. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ribavirin Mylan do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Każda metoda kontroli urodzeń może okazać się nieskuteczna. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. W tym okresie należy wykonywać rutynowe, comiesięczne testy ciążowe. Jeżeli w okresie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu, kobieta zajdzie w ciążę, musi być poinformowana o znacznym ryzyku uszkodzenia płodu przez rybawirynę.

Pacjenci i ich partnerki: Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zajścia w ciążę przez kobiety, będące partnerkami pacjentów przyjmujących Ribavirin Mylan (patrz punkty 4.3 i 5.3). Rybawiryna gromadzi się wewnątrz komórek i jest usuwana z organizmu bardzo powoli. Nie wiadomo czy rybawiryna zawarta w nasieniu może oddziaływać teratogenicznie lub genotoksycznie na ludzki zarodek i (lub) płód. Wyniki dotyczące prospektywnej obserwacji około 300 ciąż z ojca narażonego na rybawirynę nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia wad rozwojowych w porównaniu z populacją ogólną. Nie zaobserwowano również żadnych charakterystycznych wad rozwojowych. Jednakże, pacjenci lub ich partnerki w wieku rozrodczym muszą być poinformowani o konieczności stosowania skutecznych środków zapobiegania ciąży w trakcie terapii produktem leczniczym Ribavirin Mylan i przez 7 miesięcy po jej zakończeniu. Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą zostać poinstruowani, aby w czasie stosunku stosowali prezerwatywy w celu zminimalizowania ryzyka przekazania rybawiryny partnerce.

Ciąża:

Stosowanie Ribavirin Mylan w ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią:

Niewiadomo czy rybawiryna przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność:

Dane przedkliniczne:

- Płodność: W badaniach na zwierzętach, rybawiryna ma przemijający wpływ na spermatogenezę (patrz punkt 5.3).
- Teratogenność: U wszystkich gatunków zwierząt, u których wykonano odpowiednie badania, wykazano, że rybawiryna ma znaczące działanie teratogenne i (lub) może powodować obumarcie zarodka, pojawiające się po podaniu u dawek 20-krotnie mniejszych niż dawki zalecane u ludzi (patrz punkt 5.3).
- Genotoksyczność: Rybawiryna indukuje działanie genotoksyczne (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ribavirin Mylan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże, zdolność tę mogą zaburzać peginterferon alfa-2b lub interferon alfa-2b, które są stosowane w leczeniu skojarzonym. Dlatego należy ostrzec pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpi uczucie zmęczenia, senność lub splątanie, żeby nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali maszyn w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Dorośli:

Bezpieczeństwo stosowania rybawiryny zostało określone na podstawie danych z czterech badań klinicznych u pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali interferonu (pacjenci wcześniej nieleczeni interferonem): dwa badania u pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b i dwa badania u pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b.

Pacjenci leczeni interferonem alfa-2b i rybawiryną po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia interferonem lub pacjenci leczeni krócej, mogą mieć lepszy profil bezpieczeństwa niż opisany poniżej.

Dane na temat działań niepożądanych wymienionych w **Tabeli 4** pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych w grupie dorosłych, nieleczonych wcześniej pacjentów, u których leczenie trwało 1 rok oraz z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu. W **Tabeli 4** wymieniono także pewną liczbę działań niepożądanych, generalnie przypisanych terapii interferonem, ale zgłoszanych w kontekście leczenia zakażenia wirusowego zapalenia wątroby typu C (w skojarzeniu z rybawiryną). Należy także odnieść się do tych działań niepożądanych wymienionych w ChPL peginterferonu alfa-2b i interferonu alfa-2b, które mogą być przypisywane monoterapii interferonami. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych jest wymieniona zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Należy zapoznać się z dostępną informacją o produkcie interferon alfa-2a, w celu uzyskania informacji o dodatkowych działaniach niepożądanych dla tego produktu.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa-2a są zasadniczo takie same jak dla opisywanych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ribavirin Mylan w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów miały zazwyczaj charakter łagodny do umiarkowanego. Większość z nich była do opowania bez potrzeby przerwania leczenia.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie

Ogólny profil bezpieczeństwa dla rybawiryny w skojarzeniu z interferonem alfa-2a, stosowanej u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie, był podobny do profilu pacjentów nieleczonych. W badaniu klinicznym u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejszą terapię z użyciem pegylowanego interferonu alfa-2a/rybawiryny przez 48 lub 72 tygodnie, częstość wycofania z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wywołanych leczeniem peginterferonem alfa-2a i rybawiryną wynosiła odpowiednio 6% i 7% w ramionach trwających 48 tygodni oraz 12% i 13% odpowiednio w ramionach trwających 72 tygodnie. Podobnie dla pacjentów z marskością wątroby lub dokonującą się marskością wątroby, częstość wycofania się z terapii peginterferonem alfa-2a i terapii rybawiryną była wyższa w 72-tygodniowych ramionach badania (13% i 15%) niż w 48-tygodniowych ramionach (6% i 6%). Pacjenci, którzy wycofali się z wcześniejszej terapii pegylowanym interferonem alfa-2b lub rybawiryną z powodu toksyczności hematologicznej zostali wyłączeni z uczestnictwa w tym badaniu.

W innym badaniu klinicznym nieodpowiadających na leczenie pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby (punktacja Ishak od 3 do 6) i wyjściową niską liczbą płytek krwi $50.000 / \text{mm}^3$ leczono przez 48 tygodni. Obserwowano następujące nieprawidłowości hematologiczne w badaniach laboratoryjnych w ciągu pierwszych 20 tygodni badania: niedokrwistość (u 26% pacjentów wystąpił poziom hemoglobiny $<10 \text{ g} / \text{dl}$), neutropenię (u 30% pacjentów bezwzględna liczba neutrofili (ANC ang. Absolute Neutrophil Count) wynosiła $<750/\text{mm}^3$) i trombocytopenię (u 13% pacjentów stwierdzano liczbę płytek krwi $<50000 / \text{mm}^3$) (patrz punkt 4.4).

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C ze współistniejącym zakażeniem HIV

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV obserwowane profile klinicznych działań niepożądanych przy stosowaniu peginterferonu alfa-2a w monoterapii lub terapii skojarzonej z rybawiryną były podobne do tych obserwowanych u pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV. U pacjentów ze współistniejącą infekcją HIV-HCV, otrzymujących terapię skojarzoną rybawiryną i peginterferonem alfa-2a obserwowano inne działania niepożądane w $\geq 1\%$ do $\leq 2\%$ przypadków i obejmowały one następujące: kwasicę mleczanową, grypę, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalną, apatię, szumy uszne, ból gardła i krtani, zapalenie warg, nabytą lipodystrofię i chromację (niebiesko-zielonkawe zabarwienia moczu). Stosowanie peginterferonu alfa-2a wiązało się, ze zmniejszeniem w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii, bezwzględnej liczby komórek CD4+ bez zmniejszenia odsetka komórek CD4+. Zmniejszenie liczby komórek CD4+ miało charakter odwracalny pod wpływem zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia. Stosowanie peginterferonu alfa-2a nie miało zauważalnego negatywnego wpływu na kontrolę wirerii HIV w trakcie terapii lub w następującym po niej okresie. Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV z liczbą komórek CD4+ $<200/\mu\text{l}$ (patrz ChPL peginterferonu alfa-2a)

Tabela 3 pokazuje działania niepożądane obserwowane u pacjentów, którzy otrzymywali terapię skojarzoną Ribawirin Mylan z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a.

Tabela 4 Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu rybawiryny stosowanej w leczeniu skojarzonym z pegylowanym interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b	
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenie wirusowe, zapalenie gardła
Często:	Zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenia dróg moczowych
Niezbyt często:	Zakażenie w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie dolnych dróg oddechowych
Rzadko:	Zapalenie płuc*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często:	Nieokreślone nowotwory
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Niedokrwistość, neutropenia
Często:	Niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia
Bardzo rzadko:	Niedokrwistość aplastyczna*
Nieznana:	Aplazja czerwonych krwinek, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	Nadwrażliwość na leki

Rzadko:	Sarkoidoza*, reumatoidalne zapalenie stawów (świeżo rozpoznane lub zaostrzenie objawów)
Nieznana:	Zespół Vogta-Koyanagiego-Harady, toczén rumieniowaty układowy, zapalenie naczyń, ostre reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia
Niezbyt często:	Cukrzyca, hipertrójglicerydemia*
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często:	Depresja, lęk, labilność emocjonalna, bezsenność
Często:	Myśli samobójcze, psychoza, zachowanie agresywne, splątanie, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość
Niezbyt często:	Próby samobójcze, napady paniki, omamy
Rzadko:	Zaburzenia afektywne dwubiegunowe*
Bardzo rzadko:	Samobójstwo*
Nieznana:	Wyobcowienia zachowań zagrażających życiu ludzkiemu, mania*, zmiana stanu psychicznego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia koncentracji
Często:	Amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, parestezje, dysfonia, utrata smaku, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku
Niezbyt często:	Neuropatia, neuropatia obwodowa
Rzadko:	Napady padaczkowe (drgawki)*
Bardzo rzadko:	Krwawienie mózgowe*, niedokrwienie naczyniomózgowe*, encefalopatia*, polineuropatia*
Nieznana:	Porażenie nerwu twarzowego, mononeuropatie
Zaburzenia oka	
Często:	Zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko
Rzadko:	Krwotoki siatkówkowe*, retinopatie (włączając obrzęk plamki żółtej)*, zamknięcie światła tętnicy siatkówki*, zamknięcie światła żyły siatkówki*, zapalenie nerwu wzrokowego*, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego*, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia*, wysiękowe zapalenie siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego,

	upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, ból ucha
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Niezbyt często:	Zawał mięśnia sercowego
Rzadko:	Kardiomiopatia, arytmia*
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie mięśnia sercowego*
Nieznana:	Wysięk osierdziowy*, zapalenie osierdzia*
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
Rzadko:	Zapalenie naczyń
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie obwodowe*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Duszność, kaszel
Często:	Krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, suchy kaszel
Bardzo rzadko:	Nacieki w płucach*, zapalenie płuc*, śródmiąższowe zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha
Często:	Wzróżające zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, ból w prawym górnym podżebrzu, dyspepsja, refluks żołądkowoprzełykowy*, zapalenie języka, zapalenie warg, rozdzęcie brzuszne, krwawienia z dziąseł, zapalenie dziąseł, luźne stolce, zaburzenia dotyczące zębów, zaparcia, wzdęcia
Niezbyt często:	Zapalenie trzustki, ból w obrębie jamy ustnej
Rzadko:	Niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Bardzo rzadko:	Wrzodziejące zapalenie okrężnicy*
Nieznana:	Zaburzenia okołożębowe, zaburzenia dotyczące zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Powiększenie wątroby, żółtaczka, hiperbilirubinemia*
Bardzo rzadko:	Hepatotoksyczność (w tym zakończona zgonem)*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka
Często:	Łuszczyca, zaostrzenie łuszczycy, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowopłamkowa, wysypka rumieniowata, poty nocne, nadmierne pocenie się, zapalenie skóry, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia dotyczące skóry, wybroczyny, nadmierna potliwość, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci*

Rzadko:	Sarkoidoza skórna
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona*, martwica toksycznorozpływna naskórka*, rumień wielopostaciowy*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy
Często:	Zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach
Niezbyt często:	Ból kości, osłabienie mięśni
Rzadko:	Rabdomioliza*, zapalenie mięśni*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu
Rzadko:	Uszkodzenie nerek, niewydolność nerek
Bardzo rzadko:	Zespół nerczycowy*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	<u>Kobiety</u> : brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy. <u>Mężczyźni</u> : impotencja, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji. Zaburzenie czynności seksualnych (nieokreślone)*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość
Często:	Ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie
Niezbyt często:	Obrzęk twarzy
Rzadko:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zmniejszenie masy ciała
Często:	Szmer sercowy

* Ponieważ rybawiryna jest zawsze stosowana z produktem alfa interferon, a wymienione działania niepożądane obejmują doświadczenia z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu, co nie pozwala na dokładne określenie ilościowe częstości występowania działań niepożądanych, zatem częstość przedstawiona powyżej pochodzi z badań klinicznych, w których stosowano rybawirynę w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (pegylowanym lub niepegylowanym).

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 4 g/dl obserwowano u 30% pacjentów rybawiryną i peginterferonem alfa-2b oraz u 37% pacjentów leczonych rybawiryną i interferonem alfa-2b. Stężenie hemoglobiny zmniejszyło się do wartości poniżej 10 g/dl u 14% dorosłych pacjentów i 7% dzieci i młodzieży leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b.

Większość przypadków niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości miała charakter łagodny (wg WHO stopień 1 lub 2). Stwierdzono kilka przypadków neutropenii o cięższym przebiegu u pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (wg WHO stopień 3: 39 z 186 pacjentów [21%] oraz wg WHO stopień 4: 13 z 186 pacjentów [7%]); u 7% pacjentów tej grupy obserwowano leukopenię 3. stopnia wg WHO.

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów, leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b stwierdzano zwiększenie stężenia kwasu moczowego i bilirubiny pośredniej spowodowane hemolizą. Jednakże wartości te powracały do początkowego poziomu w ciągu czterech tygodni po zakończeniu leczenia. Spośród pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego, tylko u kilku leczonych pacjentów wystąpiły kliniczne objawy dny moczanowej. U żadnego z pacjentów nie była konieczna modyfikacja leczenia ani wycofanie z badań klinicznych.

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, otrzymujących rybawirynę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b, do innych działań niepożądanych (których nie obserwowano u pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV lub tylko wirusem HIV), opisywanych w badaniach klinicznych z częstotnością występowania większą niż 5%, należały: kandydoza jamy ustnej (14%), nabyta lipodystrofia (13%), zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ (8%), zmniejszenie łaknienia (8%), zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (9%), ból pleców (5%), zwiększenie aktywności amylazy w surowicy krwi (6%), zwiększenie stężenia kwasu mlekowego w surowicy krwi (5%), cytolityczne zapalenie wątroby (6%), zwiększenie aktywności lipazy (6%) i bóle kończyn (6%).

Toksyczność mitochondrialna

Opisywano występowanie toksyczności mitochondrialnej i kwasicy mlekowej u pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leczenie NRTI w skojarzeniu z rybawiryną, stosowaną w leczeniu jednoczesnego zakażenia wirusem HCV (patrz punkt 4.4).

Wartości laboratoryjne u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV:

Chociaż toksyczne działanie hematologiczne w postaci neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości występuje częściej u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, większość z tych nieprawidłowości może być korygowana poprzez zmianę dawki i rzadko konieczne jest przedwczesne zakończenie leczenia (patrz punkt 4.4). Zaburzenia hematologiczne były częściej opisywane u pacjentów otrzymujących rybawirynę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących rybawirynę w skojarzeniu z interferonem alfa-2b. W Badaniu 1 (patrz punkt 5.1) zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofili poniżej wartości 500 komórek/mm³ obserwowano w przypadku 4% (8/194) pacjentów, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej wartości 50 000/mm³ w przypadku 4% (8/194) pacjentów otrzymujących rybawirynę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b. Niedokrwistość (wartość hemoglobiny < 9,4 g/dl) była opisywana u 12% (23/194) pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b.

Zmniejszenie liczby limfocytów CD4+

Leczenie rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4+ w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii bez zmniejszenia odsetka tych komórek. Zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ było odwracalne po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu terapii. Leczenie rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b nie miało zauważalnego negatywnego wpływu na kontrolowanie wirerii HIV w czasie leczenia i po jego zakończeniu. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV/HIV i liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200/μl istnieją ograniczone dane (N = 25) dotyczące bezpieczeństwa leczenia (patrz punkt 4.4).

Należy odwołać się do odpowiedniej ChPL z grupy leczniczych produktów przeciwretrowirusowych zgodnie z leczeniem przeciwretrowirusowym, które ma być prowadzone jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu poznania oraz umiejętnego postępowania z działaniem toksycznym właściwym dla każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności rybawiryny i peginterferonu alfa-2b.

Populacja pediatryczna:

Leczenie skojarzone z peginterferonem alfa-2b

W badaniu klinicznym z udziałem 107 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b, modyfikacje dawek były konieczne u 25% pacjentów, najczęściej z powodu niedokrwistości, neutropenii i utraty masy ciała. Profil działań

niepożądanych u dzieci i młodzieży był zazwyczaj zbliżony do działań niepożądanych obserwowanych u osób dorosłych, chociaż u dzieci może wystąpić zahamowanie wzrostu. Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, powodujące u niektórych pacjentów niższy wzrost. Utrata masy ciała i zahamowanie wzrostu występowały bardzo często podczas leczenia (pod koniec leczenia, średnie zmniejszenie percentyla masy ciała i wzrostu w stosunku do początku leczenia, wynosiło odpowiednio 15 percentyli i 8 percentyli), a przy tym zahamowaniu uległo tempo wzrostu (< 3 percentyli u 70% pacjentów).

Pod koniec 24-tygodniowego okresu obserwacji po leczeniu u wszystkich pacjentów, średnie zmniejszenie percentyla wzrostu i masy ciała, w stosunku do początku leczenia, nadal wynosiło odpowiednio 3 percentyle oraz 7 percentyli, a u 20% dzieci, które kontynuowały leczenie, zaobserwowano zahamowanie wzrostu (tempo wzrostu < 3 percentyli). Do trwającego 5 lat badania z długotrwałą obserwacją kontrolną włączono dziewięćdziesięcioro czworo spośród 107 dzieci. Wpływ na wzrost był mniejszy u dzieci leczonych przez 24 tygodnie niż u tych, które leczono przez 48 tygodni. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni stwierdzono zmniejszenie wzrostu odpowiednio o 1,3 oraz 9,0 percentyla w stosunku do wieku. U dwudziestu czterech procent dzieci (11/46) leczonych przez 24 tygodnie i 40% dzieci (19/48) leczonych przez 48 tygodni w okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia 5-letniej długotrwałej obserwacji kontrolnej wykazano zmniejszenie wzrostu o ponad 15 percentyli w stosunku do wieku w porównaniu z poziomem początkowym sprzed leczenia. U jedenastu procent dzieci (5/46) leczonych przez 24 tygodnie i 13% dzieci (6/48) leczonych przez 48 tygodni obserwowano zmniejszenie wzrostu o ponad 30 percentyli w stosunku do wieku w porównaniu z poziomem początkowym w okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia 5-letniej długotrwałej obserwacji kontrolnej. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni odnotowano zmniejszenie masy ciała odpowiednio o 1,3 oraz 5,5 percentyla w stosunku do wieku. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni wartość wskaźnika masy ciała (BMI) zmniejszyła się odpowiednio o 1,8 oraz 7,5 percentyla. Zmniejszenie średniego percentyla wzrostu po 1 roku długotrwałej obserwacji było najbardziej wyraźne wśród dzieci w wieku przedpokwitaniowym. U dzieci leczonych przez 48 tygodni obserwowane w fazie leczenia zmniejszenie wzrostu, masy ciała i wartości BMI w porównaniu z populacją stanowiącą nie w pełni powróciło do normy na zakończenie okresu długotrwałej obserwacji kontrolnej (patrz punkt 4.4).

W tym badaniu najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów były: gorączka (80%), bóle głowy (63%), neutropenia (33%), uczucie zmęczenia (30%), utrata apetytu (29%) i rumień w miejscu wstrzyknięcia (29%). Tylko 1 pacjent przerwał leczenie w wyniku działania niepożądanego (małopłytkowość). Większość działań niepożądanych zaobserwowanych w tym badaniu miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Ciężkie działania niepożądane zaobserwowano u 7% (8/107) wszystkich pacjentów i obejmowały one ból w miejscu wstrzyknięcia (1%), bóle kończyn (1%), bóle głowy (1%), neutropenię (1%) i gorączkę (4%). Ważnymi działaniami niepożądanymi, jakie wystąpiły po zastosowaniu leczenia w tej populacji pacjentów, były: nerwowość (8%), agresja (3%), złość (2%), depresja/obniżenie nastroju (4%) i niedoczynność tarczycy (3%), a 5 pacjentów otrzymało leczenie lewotyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy/podwyższonego stężenia TSH.

Leczenie skojarzone z interferonem alfa-2b

W badaniach klinicznych z udziałem 118 dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 16 lat, leczonych rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b, u 6% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Chociaż występuje specyficzne dla dzieci i młodzieży niebezpieczeństwo zahamowania rozwoju fizycznego wyrażane jako zmniejszenie percentyla wzrostu (średnie zmniejszenie o 9 percentyli) i masy ciała (średnie zmniejszenie o 13 percentyli) w czasie leczenia, profil działań niepożądanych w badanej, ograniczonej populacji dzieci i młodzieży był podobny do

obserwowanego u dorosłych. W 5-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia średni wzrost dzieci pozostawał na 44. percentylu, czyli poniżej mediany dla reprezentatywnej populacji i poniżej średniego wzrostu wyjściowego (48. percentyla). U dwudziestu (21%) z 97 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, w tym u 10 z tych 20 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 30 percentyli od rozpoczęcia leczenia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji (do 5 lat). U 14 spośród tych dzieci dostępne były dane dotyczące ostatecznego wzrostu w wieku dojrzałym, według których w 12 przypadkach niedobór wzrostu > 15 percentyli obserwowano nadal po upływie 10 do 12 lat od zakończenia leczenia. Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, u niektórych pacjentów niższy wzrost ostateczny w wieku dojrzałym. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla wzrostu od rozpoczęcia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

Ponadto w czasie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano także inne zaburzenia psychiczne (np. depresja, labilność emocjonalna i senność) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo odczyn w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, jadłowstręt, wymioty i labilność emocjonalna występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. U 30% pacjentów była konieczna modyfikacja dawki najczęściej z powodu niedokrwistości i neutropenii.

Dane na temat działań niepożądanych wymienionych w Tabeli 5 pochodzą z dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych przeprowadzonych w grupie dzieci i młodzieży z zastosowaniem leczenia rybawiryny w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych jest wymieniona zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 5 Działania niepożądane zgłaszane bardzo często, często i niezbyt często w grupie dzieci i młodzieży w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenie wirusowe, zapalenie gardła
Często:	Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, paciorkowcowe zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, ropień okołozębowy, grypa, opryszczka warg, opryszczka, zakażenia dróg moczowych, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, glistnica, owsica, półpasiec, zapalenie tkanki podskórnej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często:	Nieokreślone nowotwory
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Niedokrwistość, neutropenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często:	Niedoczynność tarczycy
Często:	Nadczynność tarczycy, wirylizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt, zwiększenie łaknienia, zmniejszenie

	Łaknienia
Często:	Hipertrójglicerydemia, hiperurykemia
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często:	Depresja, bezsenność, labilność emocjonalna
Często:	Myśli samobójcze, agresja, splątanie, labilność emocjonalna, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, lęk, zmiany nastroju, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykle sny, apatia
Niezbyt często:	Nietypowe zachowania, obniżenie nastroju, zaburzenia emocjonalne, uczucie strachu, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy, zawroty głowy
Często:	Hiperkineza, drżenia, dysfonia, parezy, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, zaburzenia koncentracji, senność, zaburzenia uwagi, obniżona jakość snu
Niezbyt często:	Nerwoból, letarg, pobudzenie psychoruchowe
Zaburzenia oka	
Często:	Zapalenie spojówek, bóle gałek ocznych, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych
Niezbyt często:	Krwotoki spojówkowe, świąd oka, zapalenie rogówki, nieostre widzenie, światłowstręt
Zaburzenia uszu i błędnika	
Często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Często:	Tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Bładość, zaczerwienienie
Niezbyt często:	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność, przyspieszenie oddechu, krwawienia z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, bóle gardła i krtani
Niezbyt często:	Świsty, dyskomfort w nosie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, biegunka, nudności
Często:	Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, dyspepsja, zapalenie kącików ust, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia dotyczące odbytnicy, zaburzenia dotyczące żołądka i jelit, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia dotyczące zębów, dyskomfort w żołądku, bóle jamy ustnej
Niezbyt często:	Zapalenie dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Nieprawidłowa czynność wątroby
Niezbyt często:	Powiększenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, wysypka
Często:	Świąd, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, nadmierna potliwość, trądzik, zaburzenia dotyczące skóry, zaburzenia dotyczące paznokci, odbarwienia skóry, suchość skóry, rumień, siniaki
Niezbyt często:	Zaburzenia pigmentacji, atopowe zapalenie skóry, złuszczenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy
Często:	Bóle kończyn, bóle pleców, skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia dotyczące oddawania moczu, nietrzymanie moczu, białkomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	<u>Kobiety:</u> brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia dotyczące pochwy <u>Mężczyźni:</u> ból jąder
Niezbyt często:	<u>Kobiety:</u> bolesne miesiączkowanie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, dreszcze, gorączka, choroba grypopodobna, osłabienie, złe samopoczucie, drażliwość
Często:	Ból w klatce piersiowej, obrzęk, dolegliwości bólowe, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, suchość w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna
Niezbyt często:	Dyskomfort w klatce piersiowej, bóle twarzy, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku]
Często:	Zwiększenie stężenia tyreotropiny, zwiększenie stężenia tyreoglobuliny
Niezbyt często:	Dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał przeciwko tarczycy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia skóry
Niezbyt często:	Stłuczenia

Większość nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w badaniu klinicznym rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby krwinek białych, płytek krwi, neutrofilów oraz zwiększenie stężenia bilirubiny mogą wymagać zmniejszenia dawek lub całkowitego przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Wprawdzie u niektórych pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b w badaniu klinicznym obserwowano nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, to jednak wartości te powróciły do poziomu wyjściowego w okresie kilku tygodni po zakończeniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ul. Żąbkowska 41

PL-03 736 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z zastosowaniem rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b największą przyjętą całkowitą dawką było 10 g rybawiryny (50 kapsułek po 200 mg) oraz 39 milionów j.m. interferonu alfa-2b (13 wstrzyknięć podskórnych po 3 miliony j.m.), które pacjent przyjął w ciągu jednego dnia w celu popełnienia samobójstwa. Pacjent oddany był obserwacji na oddziale intensywnej opieki medycznej przez dwa dni, w czasie których nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem leków.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy), kod ATC: J05A B04.

Mechanizm działania

Rybawiryna (Ribavirin Mylan) jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Mechanizm działania rybawiryny stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b na wirusa HCV jest nieznan.

Działanie farmakodynamiczne

Monoterapię doustnymi postaciami rybawiryny badano jako metodę leczenia przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C w kilku badaniach klinicznych. Wyniki tych badań wykazały, że rybawiryna w monoterapii nie ma wpływu na eliminację wirusa zapalenia wątroby (HCV-RNA) lub poprawę w badaniu histologicznym wątroby po 6 do 12 miesięcy leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

Dorośli

Zastosowanie rybawiryny w leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b oceniano w wielu badaniach klinicznych. Pacjenci zakwalifikowani do tych badań mieli przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby typu C potwierdzone dodatnim wynikiem HCV-RNA (> 30 j.m./ml) w oznaczeniu metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. polymerase chain reaction – PCR), biopsją wątroby potwierdzającą histologicznie diagnozę przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby bez innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby, oraz nieprawidłową aktywnością ALAT w surowicy.

Pacjenci dotychczas nieleczeni

W trzech badaniach oceniano zastosowanie interferonu u wcześniej nieleczonych pacjentów, w dwóch stosowano rybawirynę i interferon alfa-2b (C95-132 i I95-143), a w jednym rybawirynę i peginterferon alfa-2b (C/I98-580). We wszystkich przypadkach leczenie prowadzono przez rok, a następnie obserwowano przez 6 miesięcy. Trwała odpowiedź pod koniec okresu obserwacji była znamienne

większa w grupach leczonych rybawiryną w kapsułkach i interferonem alfa-2b (41% wobec 16%, $p < 0,001$).

W badaniach klinicznych C95-132 i I95-143 wykazano, że zastosowanie rybawiryny w skojarzeniu z interferonem alfa-2b było znacząco bardziej skuteczne niż zastosowanie interferonu alfa-2b w monoterapii (podwojenie wskaźników trwałej odpowiedzi). Leczenie skojarzone spowodowało również zmniejszenie wskaźnika nawrotu. Wynik taki uzyskano w odniesieniu do wszystkich genotypów HCV, w szczególności zaś genotypu 1, dla którego wskaźnik nawrotu był zmniejszony o 30% w porównaniu z monoterapią interferonem alfa-2b.

W badaniu klinicznym C/I98-580, 1530 dotychczas nieleczonych pacjentów otrzymywało przez rok jeden z poniższych schematów leczenia skojarzonego:

- Rybawiryna (800 mg/dobę) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) (n = 511).
- Rybawiryna (1000/1200 mg/dobę) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) przez jeden miesiąc, a następnie 0,5 mikrograma/kg mc./tydzień przez 11 miesięcy (n = 514).
- Rybawiryna (1000/1200 mg/dobę) + interferon alfa-2b (3 mln j.m. trzy razy w tygodniu) (n = 505).

W badaniu tym, skojarzenie rybawiryny z peginterferonem alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) było znacznie skuteczniejsze niż skojarzenie rybawiryny z interferonem alfa-2b, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem 1 wirusa. Trwałą odpowiedź oceniano na podstawie wskaźnika odpowiedzi w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć stopień odpowiedzi. W przeprowadzonym badaniu wykazano jednak, że stopień odpowiedzi zależy również od dawki rybawiryny podawanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. U pacjentów otrzymujących rybawiryny w dawce $\leq 10,6$ mg/kg mc. (dla typowego pacjenta o masie ciała 75 kg była to dawka 800 mg, bez względu na genotyp lub miano wirusa, stopień odpowiedzi był znacznie większy niż u pacjentów otrzymujących rybawiryny w dawce $\leq 10,6$ mg/kg mc.) (**Tabela 6**). U pacjentów otrzymujących rybawirynę w dawce $> 13,2$ mg/kg mc. stopień odpowiedzi był jeszcze większy.

Tabela 6 Trwała odpowiedź wirusologiczna po leczeniu rybawiryną + peginterferonem alfa-2b (w zależności od dawki rybawiryny [mg/kg mc.], genotypu i miana wirusa)				
Genotyp HCV	Dawka rybawiryny (mg/kg mc.)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Wszystkie genotypy	Wszystkie	54%	47%	47%
	$\leq 10,6$	50%	41%	27%
	$> 10,6$	61%	48%	47%
Genotyp 1	Wszystkie	42%	34%	33%
	$\leq 10,6$	38%	25%	20%
	$> 10,6$	48%	34%	34%
Genotyp 1 $\leq 600\,000$ j.m./ml	Wszystkie	73%	51%	45%
	$\leq 10,6$	74%	25%	33%
	$> 10,6$	71%	52%	45%
Genotyp 1 $> 600\,000$ j.m./ml	Wszystkie	30%	27%	29%
	$\leq 10,6$	27%	25%	17%
	$> 10,6$	37%	27%	29%
Genotyp 2/3	Wszystkie	82%	80%	79%
	$\leq 10,6$	79%	73%	50%
	$> 10,6$	88%	80%	80%

P 1,5/R Rybawiryna (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc.)

P 0,5/R Rybawiryna (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 do 0,5 mikrograma/kg mc.)

I/R Rybawiryna (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 mln j.m.)

W trwającym 6 miesięcy innym badaniu klinicznym, 224 pacjentom z wirusem o genotypie 2 lub 3 podawano podskórnie peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 mikrograma/kg mc. raz w tygodniu w skojarzeniu z podawaną doustnie rybawiryną w dawce 800 mg – 1400 mg (w zależności od masy ciała; tylko 3 pacjentów o masie ciała > 105 kg otrzymywało dawkę 1400 mg) (**Tabela 7**). Dwadzieścia cztery % pacjentów miało włóknienie z powstawaniem mostków lub marskość wątroby (Knodel 3/4).

Tabela 5. Odpowiedź wirusologiczna pod koniec leczenia, długotrwała odpowiedź wirusologiczna i nawrót choroby w zależności od genotypu HCV i miana wirusa*			
	Rybawiryna w dawce 800-1400 mg/dobę i peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 µg/kg mc. raz na tydzień		
	Odpowiedź pod koniec leczenia	Długotrwała odpowiedź wirusologiczna	Nawrót
Wszyscy pacjenci	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 j.m./ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 j.m./ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 j.m./ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600 000 j.m./ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Każdego pacjenta z nieoznaczalnym stężeniem HCV-RNA w czasie wizyty kontrolnej w 12 tygodniu, dla którego brak danych z wizyty kontrolnej w 24 tygodniu, określano jako pacjenta, u którego uzyskano trwałą odpowiedź. Każdego pacjenta, dla którego brak danych z wizyty kontrolnej w 12 tygodniu i kolejnych określano jako pacjenta, u którego nie uzyskano trwałej odpowiedzi w 24 tygodniu.

Leczenie trwające 6 miesięcy w tym badaniu było lepiej tolerowane niż leczenie przez jeden rok w badaniu podstawowym dotyczącym leczenia skojarzonego; dla zaprzestania leczenia 5% wobec 14%, dla modyfikacji dawkowania 18% wobec 49%.

W nieporównywalnym badaniu klinicznym, 235 pacjentom z wirusem o genotypie 1 i niskim mianie wirusa (< 600 000 j.m./ml) podawano podskórnie peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 mikrograma/kg mc. raz w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała. Całkowity wskaźnik trwałej odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia wynosił 50%. Czterdzieści jeden procent pacjentów (97/235) miało nieoznaczalne stężenie HCV-RNA w osoczu w 4. i 24. tygodniu leczenia. W podgrupie tej wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosił 92% (89/97). Wysoki wskaźnik trwałej odpowiedzi w tej podgrupie pacjentów stwierdzono w czasie okresowej analizy (n=49) i potwierdzono prospektywnie (n=48).

Niewielka liczba wcześniejszych wyników wskazuje, że leczenie trwające 48 tygodni może być związane ze zwiększeniem wskaźnika trwałej odpowiedzi (11/11) i zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby (0/11 w porównaniu do 7/96 w wyniku leczenia trwającego 24 tygodnie).

W dużym, randomizowanym badaniu klinicznym, porównywano bezpieczeństwo i skuteczność 48-tygodniowego leczenia dwoma schematami: peginterferonem alfa-2b i rybawiryną [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg mc. i 1 µg/kg mc., podanie podskórne, raz w tygodniu, obie dawki w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 800 do 1400 mg/dobę, podanie doustne (w dwóch dawkach podzielonych)] oraz peginterferonem alfa-2a 180 µg, podanym podskórnie, raz w tygodniu, z rybawiryną w dawce 1000 do 1200 mg/dobę, podawaną doustnie (w dwóch dawkach podzielonych) u 3070 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 1. Reakcję na leczenie oceniano na podstawie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (ang. Sustained Virologic Response, SVR), definiowanej jako niewykrywalne HCV-RNA 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (patrz **Tabela 8**).

Tabela 8 Odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu leczenia, po zakończeniu leczenia, częstość nawrotu choroby* i trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Grupa leczenia	% (liczba) pacjentów		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg mc. + rybawiryna	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg mc. + rybawiryna	peginterferon alfa-2a 180 µg + rybawiryna
Brak oznaczalnego HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Odpowiedź po zakończeniu leczenia*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Częstość nawrotu choroby*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (195/612)
SVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	44 (423/1035)
SVR u pacjentów z brakiem oznaczalnego HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* Test PCR HCV-RNA z dolną granicą oznaczalności 27 j.m./ml

Kryterium przerwania leczenia był brak wczesnej odpowiedzi wirusologicznej do 12 tygodnia leczenia (wykrywalne HCV-RNA ze zmniejszeniem stężenia HCV-RNA o $< 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością wyjściową).

We wszystkich trzech grupach leczenia odsetek pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną był podobny. U pacjentów pochodzenia afrykańskiego i amerykańskiego (takie pochodzenie jest złym czynnikiem rokowniczym dla radykacji HCV) stosowanie leczenia skojarzonego peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg mc.) i rybawiryną doprowadziło do uzyskania wyższego odsetka trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z dawką 1 µg/kg mc. peginterferonu alfa-2b. Dla dawki peginterferonu alfa-2b 1,5 µg/kg w skojarzeniu z rybawiryną odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej był niższy u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z prawidłową aktywnością ALT, u pacjentów z wyjściową wiremią $> 600\,000$ j.m./ml i u pacjentów w wieku > 40 lat. U pacjentów rasy białej stwierdzono wyższy odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z Afroamerykanami. Wśród pacjentów z niewykrywalnym HCV-RNA po zakończeniu leczenia odsetek wznów wynosił 24%.

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów wcześniej nieleczonych
Odpowiedź wirusologiczna, definiowana jako co najmniej 2-log zmniejszenie lub brak oznaczalnego HCV-RNA w 12. tygodniu oraz definiowana jako co najmniej 1-log zmniejszenie lub brak oznaczalnego HCV-RNA w 4. tygodniu wykazuje (leczenie w 4. i 12. tygodniu) wartość prognostyczną dla trwałej odpowiedzi (Tabela 9).

Tabela 9 Wartość prognostyczna dla odpowiedzi wirusologicznej w czasie stosowania leczenia skojarzonego peginterferonem alfa-2b 1,5 µg/kg mc. i rybawiryną 800–1400 mg						
	Negatywna			Pozytywna		
	Brak odpowiedzi w tygodniu leczenia	Brak trwałej odpowiedzi	Wartość prognostyczna	Odpowiedź w tygodniu leczenia	Trwała odpowiedź	Wartość prognostyczna
Genotyp 1*						
Tydzień 4*** (n=950)						
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)

Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 1 log zmniejszenie miana wirusa	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Tydzień 12*** (n=915)						
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 2 log zmniejszenie miana wirusa	206	205	N/A [†]	709	402	57% (402/709)
Genotyp 2,3**						
Tydzień 12 (n=215)						
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 2 log zmniejszenie miana wirusa	2	1	50% (1/2)	216	177	83% (177/213)

* Genotyp 1 otrzymywał 48 tygodni leczenia

** Genotyp 2,3 otrzymywał 24 tygodni leczenia

*** Przedstawione wyniki pochodzą z pojedynczego czasu badania. W 4. lub 12. tygodniu leczenia pacjenci mogli nie być badani lub mieć różne wyniki.

[†]Te kryteria zostały przedstawione w protokole: Jeśli w 12. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest pozytywny i zmniejszony $< 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością wyjściową, należy przerwać leczenie pacjentów. Jeśli w 12. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest pozytywny i zmniejszony $\geq 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością wyjściową, wówczas w 24. tygodniu leczenia należy powtórzyć testy HCV-RNA i jeśli wynik będzie pozytywny, należy przerwać leczenie.

Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusem HCV i HIV:

Przeprowadzono dwa badania kliniczne w grupie pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV. Uzyskane w obu badaniach wyniki przedstawiono w **Tabeli 10**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci losowo, podzieleni na dwie grupy, otrzymywali rybawirynę (800 mg/dobę) w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg mc./tydzień) lub rybawirynę (800 mg/dobę) w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (3 miliony jednostek międzynarodowych trzy razy w tygodniu) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci losowo, podzieleni na 2 grupy, otrzymywali rybawirynę (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) lub rybawirynę (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (3 miliony jednostek międzynarodowych trzy razy w tygodniu). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, za wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz mianem wirusa $< 800\ 000$ j.m./ml (Amplicor), dla których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 10. Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV

	Badanie 1 ¹			Badanie 2 ²		
	Rybawiryna (800 mg/dobę) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg mc./tydzień)	Rybawiryna (800 mg/dobę) + interferon alfa-2b (3 M j.m. TIW)	poziom istotności ^a	Rybawiryna (800-1200 mg/dobę) ^d + peginterferon alfa-2b (100 lub 150 ^c µg/tydzień)	Rybawiryna (800-1200 mg/dobę) ^d + interferon alfa-2b (3 M j.m. TIW)	poziom istotności ^b
Wszyscy	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1,4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2,3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

M j.m. = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu

a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Heanszel Chi-kwadrat

b: poziom istotności dla testu Chi-kwadrat

c: pacjenci o masie ciała < 75 kg otrzymywali 100 µg/tydzień peginterferonu alfa-2b, natomiast

pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg otrzymywali 150 µg/tydzień peginterferonu alfa-2b

d: dawkowanie rybawiryny: 800 mg u pacjentów o masie ciała < 60 kg, 1000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1200 mg u pacjentów o masie ciała > 75 mg.

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

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

Odpowiedź histologiczna

Biopsje wątroby przeprowadzano przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu w Badaniu 1. biopaty wątroby uzyskano od 210 pacjentów z 414 badanych (51%). Zarówno wskaźnik Metavir, jak i liczba punktów w skali Ishak'a uległy zmniejszeniu u pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b. Zmniejszenie było istotne u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (-0,3 dla wskaźnika Metavir i -1,2 wg skali Ishak'a). U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, wskaźniki pozostały na stałym poziomie (0,1 dla wskaźnika Metavir i -0,2 wg skali Ishak'a). Pod względem aktywności zmian histologicznych, u około jednej trzeciej pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź, obserwowano poprawę, zaś w żadnym z tych przypadków nie stwierdzono progresji. W odniesieniu do stopnia włóknienia, w tym badaniu nie obserwowano żadnej poprawy. Stopień stłuszczenia wątroby uległ znaczącej poprawie u pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 3.

Pacjenci wcześniej leczeni

- Ponowne leczenie peginterferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną prowadzone u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii (nawrót choroby lub brak odpowiedzi na leczenie):

W nieporównywalnym badaniu klinicznym, u 2293 pacjentów ze zwłóknieniem umiarkowanie nasilonym do ciężkiego, u których nie powiodło się stosowane wcześniej leczenie skojarzone interferonem alfa i rybawiryną, zastosowano w kolejnym leczeniu peginterferon alfa-2b, podawany początkowo raz w tygodniu w dawce 1,5 mikrogram/kg mc., w skojarzeniu z rybawiryną, podawaną w dawce dostosowanej do masy ciała. Niepowodzenie wcześniejszego leczenia było definiowane jako nawrót choroby lub brak odpowiedzi na leczenie (dodatni wynik oznaczenia HCV-RNA pod koniec trwającej przynajmniej 12 tygodni terapii).

Pacjentów, u których stwierdzono ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia, kontynuowano leczenie przez okres 48 tygodni, a następnie obserwowano przez kolejne 24 tygodnie po leczeniu. Odpowiedź w 12. tygodniu była definiowana jako nieoznaczalny poziom HCV-RNA po 12 tygodniach leczenia. Trwała odpowiedź wirusologiczna jest definiowana jako nieoznaczalny poziom HCV-RNA w 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (**Tabela 11**).

Tabela 11 Stopień odpowiedzi na leczenie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

	Pacjenci z nieoznaczalnym poziomem HCV–RNA w 12. tygodniu leczenia i trwałą odpowiedzią wirusologiczną po ponownym leczeniu				
	interferon alfa z rybawiryną		peginterferon alfa z rybawiryną		Ogólna populacja*
	Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N)	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności	Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N)	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności	Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności
Ogólnie	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (197/2293) 17,5; 23,9
Wcześniejsza odpowiedź					
Nawrót	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (94/122) 33,3; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	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
Brak odpowiedzi	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 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	24,4 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (116/343) 41,9; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	75,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Wskaźnik nasilenia włóknienia					
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
Początkowe miano wirusa					
Wysokie miano wirusa (> 600 000 j.m./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
Niskie miano wirusa (≤ 600 000 j.m./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

j.m./ml)					
----------	--	--	--	--	--

Brak odpowiedzi określono jako dodatni wynik oznaczenia HCV-RNA w surowicy (osoczu) pod koniec co najmniej 12. tygodnia terapii. Poziom HCV-RNA w osoczu był oznaczany z zastosowaniem doświadczalnej metody ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy oznaczania zawartości w centralnym laboratorium.

*Populacja przeznaczona do leczenia (Intent to treat population) obejmuje 7 pacjentów, dla których nie zostało potwierdzone co najmniej 12 tygodniowe wcześniejsze leczenie.

U prawie 36% (821/2 286) spośród wszystkich badanych pacjentów poziom HCV-RNA w osoczu był niewykrywalny w 12. tygodniu. Oznaczenia zostały wykonane z użyciem doświadczalnej metody (granicy wykrywalności wynosił 125 j.m./ml). W opisanej podgrupie trwałą odpowiedź wirusologiczną obserwowano u 56% (463/823) pacjentów. W grupie pacjentów, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie niepegylowanym lub pegylowanym interferonem oraz stwierdzono ujemny wynik w 12. tygodniu, trwałą odpowiedź wirusologiczną obserwowano odpowiednio u 59% i 50% badanych. Wśród 480 pacjentów, u których w 12 tygodniu leczenia wykazano zmniejszenie wirerii o co najmniej 2 log, ale nadal wykrywano wirusa, 188 pacjentów kontynuowało terapię. U 12% tych pacjentów uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR).

W grupie pacjentów, którzy nie zareagowali na wcześniejsze leczenie skojarzone pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 12 tygodniu na kolejne leczenie było mniejsze niż u pacjentów, którzy nie zareagowali na wcześniejsze leczenie skojarzone niepegylowanym interferonem alfa i rybawiryną (odpowiednio 12,4% i 28,6%). Jakkolwiek, jeśli uzyskano odpowiedź w 12 tygodniu, różnica w trwałej odpowiedzi wirusologicznej była niewielka, niezależnie od wcześniejszego leczenia lub wcześniejszej odpowiedzi.

- Leczenie rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b prowadzone u pacjentów z nawrotem choroby

W dwóch badaniach określono zastosowanie rybawiryną i interferonu alfa-2b u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu (C94-144 i I95-145); 345 pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby, u których doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu interferonem, leczono przez 6 miesięcy, a następnie obserwowano przez kolejne 6 miesięcy. Leczenie skojarzone rybawiryną i interferonem alfa-2b spowodowało uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 10-krotnie większej liczby pacjentów niż po monoterapii interferonem alfa-2b (49% wobec 5%, $p < 0,0001$). Wynik ten był stały, niezależnie od standardowych czynników prognostycznych odpowiedzi na interferon alfa-2b, takich jak miano wirusa, genotyp HCV i obraz histologiczny.

Skuteczność długoterminowa choroby

Do dwóch badań z długoterminowym okresem monitorowania zakwalifikowano 1071 pacjentów i 567 pacjentów, leczonych w wcześniejszych badaniach odpowiednio niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) i pegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez). Celem badań była ocena czasu utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej i wpływu trwałej eliminacji wirusa na wynik kliniczny. Odpowiednio 462 pacjentów i 327 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. U dwunastu z 492 pacjentów i tylko u 3 z 100 pacjentów z trwałą odpowiedzią nastąpił nawrót.

Według Kaplan-Meiera, czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi powyżej 5 lat u pacjentów leczonych niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) wynosi 97% (95% poziom ufności: 95-99%), a dla pacjentów leczonych pegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) wynosił 99% (95% poziom ufności: 98-100%).

Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV interferonem alfa-2b (pegylowany lub niepegylowany, w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia” przewlekłego zakażenia HCV. Jednakże, nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

Populacja pediatryczna

Rybawiryna w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA włączano do wieloośrodkowego

badania. Pacjenci otrzymywali rybawirynę w dawce 15 mg/kg mc. na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2b w dawce 60 µg/m² pc. raz w tygodniu przez 24 lub 48 tygodni, w zależności od genotypu HCV i wyjściowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu. Leczenie otrzymało łącznie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania rybawiryny i pegylowanego interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8). Wyniki badania są przedstawione w **Tabeli 12**.

Tabela 12 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (n ^{a,b} (%)) u dzieci i młodzieży wcześniej nieleczonych według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci		
	n = 107	
	24 tygodnie	48 tygodni
Wszystkie genotypy	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	-	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (6%)
Genotyp 4	-	4/5 (80%)

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, przy dolnej granicy wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa (≥ 600 000 j.m./ml) mieli otrzymywać leczenie przez 48 tygodni.

Rybawiryna w skojarzeniu z interferonem alfa-2b

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 16 lat ze skompensowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA (oznaczanym w wybranym laboratorium z zastosowaniem doświadczonej metody RT-PCR) zostały zakwalifikowane do dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych. Pacjenci otrzymywali rybawirynę w dawce 15 mg/kg mc./dobę w skojarzeniu z interferonem alfa-2b w dawce 3 miliony j.m./m² pc. trzy razy w tygodniu przez 1 rok i byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 118 pacjentów: 57% płci męskiej, 80% rasy kaukaskiej, i 78% zakażonych wirusem o genotypie 1, 64% w wieku ≤ 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych stopień trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. Z powodu braku danych pochodzących z tych dwóch badań wieloośrodkowych, dotyczących dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania rybawiryny i interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8). Wyniki badań zamieszczono w **Tabeli 13**.

Tabela 13 Trwała odpowiedź wirusologiczna: dzieci i młodzież wcześniej nieleczona	
	Rybawiryna 15 mg/kg mc./dobę + interferon alfa-2b 3 miliony j.m./m² pc. 3 razy w tygodniu
Odpowiedź całkowita ^a (n = 118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

*Liczba (%) pacjentów

a. Definiowana jako HCV RNA poniżej limitu wykrywalności doświadczalnej metody RT-PCR pod koniec okresu leczenia i w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia

Skuteczność długoterminowa – dzieci i młodzież

Rybawiryna w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Po zakończeniu leczenia w ramach badania wieloośrodkowego 94 dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C włączono do trwającego pięć lat, długotrwałego, obserwacyjnego badania kontrolnego. U sześćdziesięciu trzech spośród tych pacjentów uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie. Celem tego badania była coroczna ocena utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu peginterferonem alfa-2b i rybawiryną prowadzonym przez 24 tygodnie lub przez 48 tygodni. Po upływie 5 lat badanie ukończyło 85% (80/94) wszystkich włączonych do niego osób i 86% (54/63) osób z trwałą odpowiedzią wirusologiczną. U żadnego dziecka z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) nie stwierdzono nawrotu w okresie 5 lat obserwacji kontrolnej.

Rybawiryna w skojarzeniu z interferonem alfa-2b

W pięcioletnim, długoterminowym, obserwacyjnym badaniu kontrolnym uczestniczyło 97 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu prowadzonym w ramach dwóch wspomnianych wcześniej badań wieloośrodkowych. Badanie to ukończyło 70% (68/97) spośród wszystkich zakwalifikowanych do niego pacjentów, przy czym u 75% (42/56) stwierdzono trwałą odpowiedź. Celem badania była coroczna ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu prowadzonym przez 48 tygodni z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny. U wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, poza jednym, utrzymywała się trwała odpowiedź wirusologiczna w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia interferonem alfa-2b i rybawiryną. Trwała odpowiedź w okresie 5 lat oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosi 98% [95% CI: 95%, 100%] dla pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Ponadto, u 98% (51/52) osób z prawidłową aktywnością ALAT podczas kontroli w tygodniu 24. utrzymywała się prawidłowa aktywność ALAT podczas ostatniej wizyty.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV z zastosowaniem niepegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny prowadzi do długoterminowej eliminacji wirusa, co jest związane z ustąpieniem zapalenia wątroby i klinicznym „wyleczeniem” przewlekłego zakażenia HCV. Jednak nie wyklucza to wystąpienia zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z marskością (w tym z rakiem wątrobowokomórkowym).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po jednorazowym, doustnym podaniu rybawiryna szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (średni t_{max} = 1,5 h), z szybką fazą dystrybucji i przedłużoną fazą eliminacji (po podaniu jednej dawki okresy półtrwania wchłaniania, dystrybucji i eliminacji wynoszą odpowiednio 0,05; 3,73 i 79 godzin). Wchłanianie leku jest znaczne. Około 10% dawki znakowanej radioaktywnie wydalone jest z kałem. Jednakże, całkowita biodostępność wynosi około 45% - 65%, co wydaje się, że jest spowodowane efektem pierwszego przejścia. Po jednorazowym podaniu rybawiryny w dawkach od 200 do 1200 mg istnieje liniowa zależność między podaną dawką a $AUC_{0-\infty}$. Objętość dystrybucji wynosi około 5000 l. Rybawiryna nie wiąże się z białkami osocza.

Dystrybucja

Transport rybawiryny w kompartmentach nieosoczowych był najdokładniej badany w krwinkach czerwonych. Wykazano, że bierze w nim udział głównie równoważna translokaza nukleozydowa typu e_s . Nośnik ten występuje na błonach komórkowych niemal wszystkich komórek i może odpowiadać za dużą objętość dystrybucji rybawiryny. Stosunek stężenia rybawiryny w pełnej krwi do stężenia w

osoczu wynosi około 60:1. Nadmiar rybawiryny w pełnej krwi spowodowany jest jej gromadzeniem w erytrocytach.

Metabolizm

Rybawiryna ma dwie drogi metabolizmu: 1) droga odwracalnej fosforylacji; 2) droga rozkładu, w której dochodzi do odłączenia rybozy i hydrolizy amidowej w wyniku czego powstaje metabolit - triazolowy kwas karboksylowy. Zarówno rybawiryna, jak i jej metabolity pochodne karboksamidu triazolu i triazolowego kwasu karboksylowego są wydalone przez nerki.

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu doustnym cechuje się dużą zmiennością wewnątrz- i międzypersonalną (zmienność międzypersonalna wynosi około 30% dla AUC i C_{max}), co może być związane ze znacznym efektem pierwszego przejścia oraz przemieszczeniem wewnątrz i poza kompartment krwi.

Wydalenie

Po podaniu wielokrotnym rybawiryna gromadzi się w osoczu z sześciokrotnym stosunkiem AUC_{12h} dawki wielokrotnej do jednorazowej. Po doustnym podaniu 600 mg dwa razy na dobę, stan stacjonarny osiągany jest mniej więcej w ciągu 4 tygodni, przy czym średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi około 2200 ng/ml. Po przerwaniu leczenia, okres półtrwania wynosił około 298 h, co prawdopodobnie odzwierciedla powolną eliminację z kompartmentów pozaosoczowych.

Przenikanie do płynu nasiennego. Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

Wpływ pokarmu: Biodostępność rybawiryny po jednorazowym podaniu zwiększała się po jednoczesnym podaniu posiłku z dużą zawartością tłuszczu (AUC_{0-12h} i C_{max} zwiększały się o 70%). Być może zwiększona biodostępność w tym badaniu była wynikiem opóźnionego pasażu leku lub zmiany pH. Znaczenie kliniczne wyników uzyskanych w badaniu po podaniu jednej dawki jest nieznane. W głównym badaniu oceniającym skuteczność kliniczną leku, pacjentów instruowano, aby przyjmowali rybawirynę w czasie posiłków w celu osiągnięcia maksymalnego stężenia rybawiryny w osoczu.

Czynność nerek: Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek była zmieniona (zwiększenie AUC_{0-12h} i C_{max}) w porównaniu z grupą kontrolną (klirens kreatyniny > 90 ml/minutę). Najprawdopodobniej wynika to ze zmniejszonego klirensu leku u tych pacjentów. Hemodializa zasadniczo nie zmienia stężenia rybawiryny.

Czynność wątroby: Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (A, B lub C w klasyfikacji Child-Pugh) jest podobna w porównaniu z grupą kontrolną.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat): Nie wykonano badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże, w badaniach farmakokinetyki populacyjnej, wiek nie był istotnym czynnikiem wpływającym na kinetykę rybawiryny; czynnikiem najważniejszym jest czynność nerek.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej wykonano na podstawie wartości stężeń w próbkach surowicy pobranych oddzielnie w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych. Wykazano, że głównymi czynnikami wpływającymi na klirens leku były: masa ciała, płeć, wiek oraz stężenie kreatyniny w surowicy. Klirens u mężczyzn był o około 20% większy niż u kobiet. Klirens zwiększał się proporcjonalnie do masy ciała i zmniejszał się po przekroczeniu wieku 40 lat. Wpływ tych zmiennych na klirens rybawiryny wydaje się mieć ograniczone znaczenie kliniczne ze względu na istotną zmienność resztkową nieuwzględnioną przez ten model.

Populacja pediatryczna:

Rybawiryna w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Właściwości farmakokinetyczne rybawiryny i peginterferonu alfa-2b po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oceniano w badaniu klinicznym. U dzieci i młodzieży otrzymujących odpowiednią do powierzchni ciała dawkę peginterferonu alfa-2b wynoszącą 60 µg/m² pc./tydzień, szacunkowy wskaźnik ekspozycji w odstępie pomiędzy kolejnymi dawkami po przekształceniu logarytmicznym był o 58% (90% CI: 141-177%) wyższy niż u osób dorosłych otrzymujących dawkę 1,5 µg/kg mc./tydzień. Farmakokinetyka rybawiryny (standaryzowana na dawkę) w tym badaniu była zbliżona do zaobserwowanej we wcześniejszym badaniu z zastosowaniem rybawiryny w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych.

Rybawiryna w skojarzeniu z interferonem alfa-2b

Właściwości farmakokinetyczne rybawiryny i interferonu alfa-2b po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zebrano w **Tabeli 14**. Farmakokinetyka rybawiryny i interferonu alfa-2b (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Tabela 14 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla interferonu alfa-2b i rybawiryny u dzieci oraz młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po podaniu wielokrotnym		
Parametr	Rybawiryna 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 miliony j.m./m ² pc. 3 razy w tygodniu (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Klirens l/h/kg	0,27 (25)	Nie oznaczany

*AUC₁₂ (ng.h/ml) dla rybawiryny; AUC₀₋₂₄ (j.m.h/ml) dla interferonu alfa-2b

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rybawiryna: U wszystkich badanych gatunków zwierząt rybawiryna w dawkach dużo mniejszych niż zalecane u ludzi jest embriotoksyczna lub teratogenna, lub wykazuje oba te działania. Obserwowano nieprawidłowości w budowie czepki, podniebienia, oka, żuchwy, kończyn, układu kostnego oraz przewodu pokarmowego. Ciężkość występowania i stopień ciężkości działania teratogennego zwiększał się ze zwiększeniem dawki rybawiryny. Przeżywalność płodów i nowo narodzonych zwierząt była zmniejszona.

W badaniach toksyczności u młodych szczurów, którym od 7. do 63. dnia po urodzeniu podawano 10, 25 i 50 mg/kg rybawiryny, obserwowano zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu, które w następstwie objawiało się nieznacznym zmniejszeniem masy ciała, długości ciemieniowo-pośladkowej i długości nosa. Po zakończeniu okresu zdrowienia, zmiany dotyczące kości piszczelowej i udowej były nieznaczne, chociaż ogólnie statystycznie znamienne w porównaniu do grupy kontrolnej u osobników męskich dla wszystkich dawek oraz u osobników żeńskich, którym podawano dwie najwyższe dawki, w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie obserwowano zmian histopatologicznych w kościach. Nie obserwowano wpływu rybawiryny na rozwój neurobehawioralny i rozwój układu rozrodczego. Stężenia w osoczu, osiągnięte u młodych szczurów, były poniżej stężeń w osoczu u ludzi stosujących dawki terapeutyczne.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że rybawiryna w pierwszej kolejności uszkadza erytrocyty. Wkrótce po rozpoczęciu podawania występuje niedokrwistość, która szybko ustępuje po zakończeniu leczenia.

W 3- i 6-miesięcznych badaniach na myszach wykonanych w celu oceny wpływu rybawiryny na jądra i nasienie, nieprawidłowości w nasieniu występowały po podaniu dawek 15 mg/kg i większych. Dawki te powodują u zwierząt narażenie układowe znacznie mniejsze od osiąganego u ludzi po

podaniu dawek terapeutycznych. Po zaprzestaniu podawania całkowite ustąpienie zaburzeń czynności jąder spowodowanych przez rybawirynę następuje w ciągu jednego lub dwóch cykli spermatogenezy (patrz punkt 4.6).

Badania genotoksyczności wykazały, że rybawiryna wykazuje pewne działanie genotoksyczne. Rybawiryna była aktywna w Teście Transformacji Balb/3T3, przeprowadzanym w warunkach *in vitro*. Działanie genotoksyczne było obserwowane w teście chłoniaka u myszy, a w dawkach 20-200 mg/kg w teście mikrojądrowym u myszy. Test dominującej letalności u szczurów był negatywny, co wskazuje, że mutacje powstające u szczurów nie są przekazywane w plemnikach.

Konwencjonalne badania działania rakotwórczego u gryzoni, w których narażenia w porównaniu do ekspozycji u ludzi w czasie leczenia było małe (u szczurów współczynnik 0,1 a u myszy 1), nie wykazały działania rakotwórczego rybawiryny. Ponadto, w 26 tygodniowym badaniu działania rakotwórczego u szczepu heterozygotycznych myszy p53(+/-) rybawiryna w największej tolerowanej dawce 300 mg/kg nie powodowała rozwoju guzów (współczynnik narażenia na podstawie narażenia w osoczu około 2,5 w porównaniu do ekspozycji u ludzi). Badania te sugerują, że rakotwórcze działanie rybawiryny u ludzi jest mało prawdopodobne.

Rybawiryna z interferonem: Rybawiryna stosowana w leczeniu skojarzonym z pes-interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b nie powodowała żadnych innych działań niepożądanych, których nie obserwowano wcześniej po podaniu każdego z tych leków osobno. Główną zmianą związaną z leczeniem była przemijająca, łagodna do umiarkowanej, niedokrwistość. Stopień jej nasilenia był większy niż po zastosowaniu każdego leku z osobna.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon.

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz:

Szelak
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek stężony
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132)
Tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Butelki: 36 miesięcy
Blistry: 36 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelki: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Blistry: brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Ribavirin Mylan, kapsułki zapakowany jest w:

Butelkę z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) zamkniętą nakrętką polipropylenową zabezpieczającą lek przed dostępem dzieci.

Opakowanie zawiera 84, 112, 140 lub 168 kapsulek.

Blistry:

Pudełko kartonowe zawierające 56 lub 168 kapsulek twardych w blisterach z PVC/Aclar – Aluminium.

Blistry z pojedynczą dawką:

Pudełko kartonowe zawierające 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 kapsulek twardych w perforowanych blisterach z pojedynczą dawką z PVC/Aclar – Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 Czerwca 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ZAŁĄCZNIK II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZYSTWA I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

- **Warunki lub ograniczenia dotyczące dostaw i stosowania nałożone na posiadacza pozwolenia**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zmniejszonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Harmonogram składania okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania produktu powinien być zgodny z harmonogramem składania raportu o bezpieczeństwie stosowania produktu referencyjnego.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wykazem unijnych dat referencyjnych (EURD list), o którym mowa w art. 107 ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy

Kalendarz składania raportu o bezpieczeństwie (PSUR) powinien być zgodny z kalendarzem składania PSUR produktu referencyjnego.

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudelko

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ribavirin Mylan, 200 mg, kapsułki twarde
Rybawiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg rybawiryny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę
Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56x1 kapsulek twardych
84x1 kapsułki twarde
112x1 kapsulek twardych
140x1 kapsulek twardych
168x1 kapsulek twardych
56 kapsulek twardych
84 kapsułki twarde
112 kapsulek twardych
140 kapsulek twardych
168 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Butelki - Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Blistry - Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rilavirin Mylan kapsułki twarde

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM**Butelka****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ribavirin Mylan, 200 mg, kapsułki twarde
Rybawiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 200 mg rybawiryny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę
Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

84 kapsułki twarde
112 kapsułek twardych
140 kapsułek twardych
168 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

FD 2

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRZE Z POJEDYNCZĄ Dawką
PVC/Aclar® - Aluminium

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ribavirin Mylan, 200 mg, kapsułki twarde
Rybawiryna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Generics [UK] Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ribavirin Mylan, 200 mg, kapsułki twarde rybawiryna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ribavirin Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ribavirin Mylan
3. Jak stosować lek Ribavirin Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ribavirin Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ribavirin Mylan i w jakim celu się go stosuje

Lek Ribavirin Mylan zawiera jako substancję czynną rybawirynę. Lek Ribavirin Mylan zatrzymuje namnażanie wielu rodzajów wirusów, w tym wirusa zapalenia wątroby typu C. Lek Ribavirin Mylan należy zawsze stosować w skojarzeniu z interferonem alfa-2b. Leku Ribavirin Mylan nie wolno stosować w monoterapii.

Pacjenci wcześniej nieleczeni:

Lek Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa-2b jest stosowany w leczeniu pacjentów w wieku 3 lat i starszych, chorych na przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV). Dla dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 47 kg lek dostępny jest w postaci roztworu.

Dorośli pacjenci wcześniej lečení:

Lek Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa-2b stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wcześniej powiodło się leczenie interferonem alfa w monoterapii, ale nastąpił nawrót choroby.

Brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania leku Ribavirin Mylan z interferonem pegylovanym lub innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ribavirin Mylan

Kiedy nie stosować leku Ribavirin Mylan:

Jeżeli którekolwiek z poniższych sytuacji dotyczą pacjenta lub leczonego dziecka, **nie należy przyjmować leku Ribavirin Mylan i należy poinformować o tym lekarza:**

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na rybawirynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli **pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę** (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i laktacja”);
- jeśli pacjentka karmi piersią;

- jeśli u pacjenta występowały jakiegokolwiek dolegliwości ze strony **serca** w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- jeśli pacjent cierpi na ciężkie choroby osłabiające organizm;
- jeśli pacjent cierpi na ciężkie choroby **nerek** i/lub jest poddawany hemodializom;
- jeśli pacjent cierpi na ciężkie choroby wątroby, inne niż przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby typu C;
- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek **choroby krwi**, w tym niedokrwistość (zmniejszona liczba krwinek czerwonych), talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa;
- jeśli pacjent choruje na autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub inne zaburzenie ze strony **układu immunologicznego**;
- jeśli pacjent stosuje leki, które hamują aktywność układu odpornościowego (który chroni organizm przed zakażeniami i niektórymi chorobami).

U dzieci i młodzieży nie wolno stosować leczenia skojarzonego z zastosowaniem leku Ribavirin Mylan i interferonu alfa, jeśli występują lub występowały ciężkie zaburzenia neurologiczne lub psychiczne, takie jak ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Przypomnienie: Należy przeczytać punkt „Kiedy nie stosować” zamieszczony w ulotce dla pacjenta do interferonu alfa-2b przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego z zastosowaniem tego leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ribavirin Mylan należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Należy **niewzłocznie** zasięgnąć porady lekarza w razie wystąpienia objawów ciężkiej reakcji alergicznej (takich jak problemy z oddychaniem, świsty lub pokrzywka) podczas stosowania tego leczenia.

Dzieci i młodzież o wadze poniżej 47 kg:

Nie zaleca się stosowania leku Ribavirin Mylan u dzieci i młodzieży o wadze poniżej 47 kg.

Dzieci od 3 lat oraz młodzież o wadze poniżej 47 kg powinny przyjmować rybawirynę w postaci roztworu doustnego.

Należy **poinformować lekarza**, jeżeli u pacjenta lub leczonego dziecka dotyczą następujące sytuacje:

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek wystąpiły: **ciężkie zaburzenia nerwowe lub zaburzenia psychiczne**, splątanie, utrata przytomności lub miał **myśli samobójcze** lub **podejmował próby samobójcze**, lub **ma w wywiadzie historię nadużywania substancji uzależniających (np. alkohol lub narkotyki)**;
- jeśli u pacjenta występowała kiedykolwiek **depresja** lub objawy związane z depresją (takie jak: uczucie smutku, przygnębienie, itd.) w czasie stosowania tego leku (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”);
- jeśli pacjentka jest w **wieku rozrodczym** (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i laktacja”);
- jeśli **partnerka pacjenta** jest w **wieku rozrodczym** (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i laktacja”);
- jeśli pacjent ma lub miał w wywiadzie poważną **chorobę serca**;
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej **65 lat** lub występują u niego dolegliwości ze strony **nerek**;
- jeśli pacjent ma lub miał jakiegokolwiek **poważną chorobę**;
- jeśli pacjent ma problemy z **tarczycą**.

Podczas leczenia lekiem Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa alfa u pacjentów obserwowano **zaburzenia zębów i dziąseł**, które mogą prowadzić do utraty zębów. Ponadto w czasie długotrwałego stosowania leku Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa obserwowano **suchość w jamie ustnej**, która może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej. Pacjent powinien dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić **wymioty**. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać jamę ustną po wymiotach.

Podczas leczenia lekiem Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa u pacjentów mogą wystąpić **problemy z oczami**, a w rzadkich przypadkach może nawet dojść do utraty wzroku. Przed rozpoczęciem leczenia rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa należy wykonać u pacjenta badanie wzroku. Każdy pacjent, który zgłasza pogorszenie lub utratę wzroku musi mieć niezwłocznie wykonane pełne badanie okulistyczne. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. w przebiegu retinopatii cukrzycowej lub nadciśnieniowej) podczas terapii skojarzonej rybawiryną z interferonem alfa należy okresowo badać wzrok. U pacjentów, u których w przebiegu leczenia skojarzonego rybawiryną z interferonem alfa, rozwiną się lub nasilą zaburzenia wzroku, należy leczenie skojarzone rybawiryną z interferonem alfa przerwać.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Ribavirin Mylan u pacjentów poniżej 3 lat. Roztwór doustny z rybawiryną jest dostępny dla dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz młodzieży o masie ciała mniejszej niż 47 kg.

Przypomnienie: Należy przeczytać punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” zamieszczony w ulotce dla pacjenta do interferonu alfa-2b, przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego.

Lek Ribavirin Mylan a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

- **jeśli pacjent** otrzymuje azatioprynę w skojarzeniu z rybawiryną i pegylowanymi interferonami alfa, z powodu możliwości wystąpienia zwiększonego ryzyka rozwoju ciężkich zaburzeń krwi;
- jeżeli pacjent jest jednocześnie zakażony **ludzkim wirusem niedoboru odporności** (jest HIV-dodatni) i **wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)** oraz jest leczony lekami stosowanymi w zakażeniu wirusem HIV (nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (*ang. nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) (**NRTI**) i/lub terapią przeciwtretowirusową o wysokiej aktywności (*highly active anti-retroviral therapy*)(**HAART**)]:
 - stosowanie leku Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa i lekami przeciwko wirusowi HIV, może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby i rozwój zaburzeń krwi (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek przenoszących tlen, krwinek białych które zwalczają infekcje i komórek krzepnięcia krwi komórek zwanych płytkami);
 - nie jest pewne czy lek Ribavirin Mylan zmienia sposób działania **zydowudyny** i **stawudyny**, dlatego należy przeprowadzać regularne badanie krwi, aby ocenić czy nie zakażenie wirusem HIV nie ulega pogorszeniu. Ponadto, u pacjentów leczonych **zydowudyną z rybawiryną** w skojarzeniu z **interferonami alfa**, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (niskiej liczby czerwonych krwinek). Dlatego nie zaleca się stosowania zydowudyny z rybawiryną w połączeniu z interferonem alfa;
 - ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (tworzenie się kwasu mlekowego w organizmie) i zapalenia trzustki, jednoczesne stosowanie **rybawiryny z dydanozyną** nie jest zalecane, należy także unikać jednoczesnego stosowania **rybawiryny ze stawudyną**;
 - pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV/HCV i z zaawansowaną chorobą wątroby (przejmujący HAART) mogą być w grupie zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności wątroby. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Przypomnienie: Należy przeczytać punkt „Lek.. a inne leki” zamieszczony w ulotce dla pacjenta do interferonu alfa-2b, przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego z lekiem Ribavirin Mylan.

Stosowanie leku Ribavirin Mylan z jedzeniem i piciem

Lek Ribavirin Mylan należy przyjmować z posiłkiem. Patrz punkt 3

Ciąża, karmienie piersią i laktacja

Ciąża Pacjentkom będącym w ciąży nie wolno stosować leku Ribavirin Mylan. Lek Ribavirin Mylan może być bardzo szkodliwy dla nienarodzonego dziecka (płodu).

Zarówno pacjentki jak i pacjenci, podejmując aktywność seksualną, muszą podjąć **specjalne środki ostrożności**, jeżeli istnieje możliwość zajścia w ciążę:

- **Pacjentka** w wieku rozrodczym
Wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu, musi być ujemny. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.
- **Pacjent**
Nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciążarną, chyba że używa **prezerwatyw**. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe. Mężczyzna leczony rybawiryną, lub jego partnerka, powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia mężczyzny i w ciągu 7 miesięcy po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Ribavirin Mylan”).

Karmienie piersią

Pacjentki **karmiące piersią** nie mogą stosować leku Ribavirin Mylan. Należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem stosowania leku Ribavirin Mylan.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ribavirin Mylan nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak interferon alfa-2b może wywierać wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn jeżeli wystąpi uczucie zmęczenia, senności lub splątania w związku ze stosowanym leczeniem.

Lek Ribavirin Mylan zawiera laktozę.

Każda kapsułka leku Ribavirin Mylan zawiera niewielką ilość **laktozy**. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta **nietolerancję niektórych cukrów**, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Ribavirin Mylan

Ogólne informacje na temat stosowania leku Ribavirin Mylan:

Nie należy stosować tego leku u dzieci w wieku **poniżej 3 lat**.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie należy przyjmować więcej niż zalecana dawka i stosować lek tak długo jak jest to wymagane. Lekarz ustali odpowiednią dawkę Ribavirin Mylan w oparciu o masę ciała pacjenta.

Należy przeprowadzić **standardowe badania laboratoryjne krwi** w celu oceny funkcji nerek i wątroby.

- Lekarz zleci okresowe badania laboratoryjne krwi, aby ocenić skuteczność terapii.

- W zależności od wyników badań laboratoryjnych krwi, lekarz może zmienić ilość stosowanych przez pacjenta kapsułek leku, przepisać inną wielkość opakowania leku Ribavirin Mylan i/lub zmienić długość leczenia.
- W przypadku istnienia lub rozwoju poważnych zaburzeń funkcji nerek lub wątroby, leczenie zostanie wstrzymane.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Ribavirin Mylan, w zależności od masy ciała pacjenta, przedstawiona jest w tabeli poniżej.

1. Należy znaleźć odpowiedni rząd w zależności od masy ciała dziecka lub dorosłego pacjenta
Przypomnienie: Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat.
2. Należy odczytać w odpowiednim rzędzie liczbę stosowanych kapsułek.
Przypomnienie: Jeśli lekarz zalecił stosowanie innej niż w tabeli liczbę kapsułek, należy postępować zgodnie z zaleceniem lekarza.
3. W przypadku wątpliwości co do stosowanej dawki, należy zapytać lekarza.

Ribavirin Mylan do stosowania doustnego – dawka w zależności od masy ciała pacjenta		
Masa ciała dorosłego pacjenta (kg)	Zazwyczaj stosowana dobową dawka leku Ribavirin Mylan	Liczba kapsułek 200 mg
< 65	800 mg	2 kapsułki rano i 2 kapsułki wieczorem
65 – 80	1,000 mg	2 kapsułki rano i 3 kapsułki wieczorem
81 - 105	1,200 mg	3 kapsułki rano i 3 kapsułki wieczorem
> 105	1,400 mg	3 kapsułki rano i 4 kapsułki wieczorem
Masa ciała dziecka/ nastolatka (kg)	Zazwyczaj stosowana dobową dawka leku Ribavirin Mylan	Liczba kapsułek 200 mg
47 – 49	600 mg	1 kapsułka rano i 2 kapsułki wieczorem
50 – 65	800 mg	2 kapsułki rano i 2 kapsułki wieczorem
> 65	patrz dawka dla dorosłych i odpowiednia liczba kapsułek	

Kapsułkę należy połykać w całości wraz z posiłkiem i popijać wodą. Nie należy żuć kapsułek. Dla dzieci i młodzieży, którzy nie mogą połknąć kapsułek, dostępna jest rybawiryna w postaci roztworu doustnego.

Przypomnienie: Lek Ribavirin Mylan stosuje się tylko w skojarzeniu z interferonem alfa-2b w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. W celu uzyskania pełnych informacji należy przeczytać punkt „Jak stosować” zamieszczony w ulotce dla pacjenta do interferonu alfa-2b.

Interferon stosowany w skojarzeniu z lekiem Ribavirin Mylan może powodować nietypowe uczucie zmęczenia, dlatego pacjenci samodzielnie wstrzykujący sobie lek powinni robić to przed udaniem się na spoczynek, a osoby opiekujące się nieletnim pacjentem, powinny podawać interferon przed udaniem się dziecka na spoczynek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ribavirin Mylan

Należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Pominięcie zastosowania leku Ribavirin Mylan

Pacjent samodzielnie przyjmujący lek Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa-2b, bądź opiekun dziecka przyjmującego lek Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa-2b, powinien możliwie jak najszybciej przyjąć/podać dziecku pominiętą dawkę tego samego dnia. Jeżeli od pominięcia dawki upłynął cały dzień, należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Należy przeczytać punkt „Możliwe działania niepożądane” zamieszczony w ulotce dla pacjenta do interferonu alfa-2b.

Jak każdy lek, lek ten stosowany w skojarzeniu z interferonem alfa może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych objawów mogą wystąpić, to jednak, gdy wystąpią, może być potrzebna pomoc lekarska.

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego:

U niektórych pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z interferonem występowała depresja. W niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych, myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami wobec innych). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Pacjent musi być pewny, że w przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu będzie natychmiast szukał pomocy. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w jego zachowaniu.

Dzieci i młodzież są szczególnie narażone na wystąpienie depresji w czasie leczenia rybawiryną i interferonem alfa. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub poszukać pomocy medycznej, jeżeli wykazują one jakiegokolwiek objawy nietypowego zachowania, mają uczucie depresji lub chęć zadania krzywdy sobie lub innym.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):

W okresie jednego roku leczenia rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa-2b, u niektórych dzieci i nastolatków nie uzyskano oczekiwanego wzrostu lub przyrostu masy ciała. Niektóre dzieci nie osiągnęły przewidywanego wzrostu w okresie 0–5 lat po zakończeniu leczenia.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w razie zaobserwowania któregokolwiek z następujących działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego z zastosowaniem leku zawierającego interferon alfa:

- silny ból w klatce piersiowej lub uporczywy kaszel; zmiany sposobu bicia serca, omdlenie,
- splątanie, depresja, myśli samobójcze lub agresywne zachowanie, próby samobójcze, myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych,
- uczucie drętwienia lub mrowienia,
- problemy ze snem, myśleniem lub koncentracją,
- nasilone bóle żołądka, ciemne lub smoliste stolce, obecność krwi w kale lub moczu, bóle w okolicy lędźwiowej lub w boku,
- bólesne lub utrudnione oddawanie moczu,
- nasilone krwawienie z nosa,
- gorączka lub dreszcze rozpoczynające się po kilku tygodniach leczenia,
- problemy ze wzrokiem lub słuchem,
- nasiloną wysypkę skórą lub zaczerwienienie skóry.

Zaobserwowano następujące działania niepożądane po zastosowaniu leku Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa **u osób dorosłych**:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (co może powodować uczucie zmęczenia, duszność, zawroty głowy), zmniejszenie liczby białych krwinek (może zwiększać podatność na zakażenia)

- problemy z koncentracją, uczucie niepokoju lub nerwowość, wahania nastroju, uczucie depresji lub drażliwość, uczucie zmęczenia, problemy z zasypianiem lub wybudzaniem się,
- kaszel, suchość w ustach, zapalenie gardła (ból gardła)
- biegunka, zawroty głowy, gorączka, objawy grypopodobne, bóle głowy, nudności, dreszcze, drżenie, zakażenia wirusowe, wymioty, osłabienie,
- utrata apetytu, utrata masy ciała, bóle żołądka
- suchość skóry, podrażnienie, ból lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, wypadanie włosów, świąd, bóle mięśni, uogólnione bóle mięśniowe, bóle stawów i mięśni, wysypka.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie liczby komórek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi, nazywanych płytkami krwi, co może powodować łatwe powstawanie zasinień i spontaniczne krwawienia, zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych, zwanych limfocytami, które pomagają w zwalczaniu zakażeń, osłabienie czynności tarczycy (co może powodować uczucie zmęczenia, depresję, nadwrażliwość na zimno oraz inne objawy), nadmiar cukru lub kwasu moczowego (jak w dniu mocznowej) we krwi, małe stężenie wapnia we krwi, ciężka niedokrwistość,
- zakażenia grzybicze lub bakteryjne, płaczliwość, pobudzenie, niepamięć, osłabienie pamięci, nerwowość, nietypowe zachowania, agresywne zachowanie, złość, uczucie splątania, utrata zainteresowania, zaburzenia psychiczne, wahania nastroju, nietypowe sn, skłonność do samookaleczania, uczucie senności, problemy ze snem, brak zainteresowania seksem lub impotencja, zawroty głowy,
- niewyraźne lub nieprawidłowe widzenie, podrażnienie lub ból lub zakażenie oka, suchość lub łzawienie oczu, zaburzenia słuchu lub mowy, szum w uszach, zapalenie ucha, bóle uszu, opryszczka (opryszczka pospolita), zaburzenia smaku, utrata smaku, krwawienie dziąseł lub owrzodzenia jamy ustnej, uczucie palącego języka, owrzodzenia języka, zapalenie dziąseł, problemy z zębami, migrena, zakażenia dróg oddechowych, zapalenie zatok, krwawienie z nosa, nieproduktywny kaszel, przyspieszony oddech lub duszność, zatłoczony nos lub katar, uczucie pragnienia, zaburzenia dotyczące zębów,
- szmer nad sercem (nieprawidłowe odgłosy bicia serca), ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, omdlenia, złe samopoczucie, uderzenia gorąca, nasilona potliwość, nietolerancja gorąca i nadmierna potliwość, spadek lub wzrost ciśnienia tętniczego, kołatanie serca (odczuwanie bicia serca), przyspieszona akcja serca,
- wzdęcia, zaparcia, niestrawność gazu w jelitach (wzdęcia), zwiększenie apetytu, podrażnienie jelita grubego, podrażnienie gruczołu krokowego, żółtaczk (zażółcenie skóry), luźne stolce, ból po prawej stronie w okolicy żeber, powiększenie wątroby, niestrawność, częste oddawanie moczu, oddawanie większej ilości moczu niż zwykle, zakażenia dróg moczowych, zmiany w moczu,
- zaburzone lub nieregularne miesiączkowanie bądź brak miesiączkowania, nietypowo nasilone i wydłużone krwawienia miesiączkowe, bolesne miesiączkowanie, schorzenia jajników lub pochwy, ból piersi, zaburzenia erekcji,
- nieprawidłowa struktura włosów, trądzik, zapalenie stawów, siniaki, wyprysk (zmieniona zapalona, zaczerwieniona, swędząca i sucha skóra, czasem ze zmianami sączącymi), pokrzywka, zwiększona lub zmniejszona wrażliwość na dotyk, choroby paznokci, kurcze mięśni, uczucie drętwienia lub mrowienia, bóle kończyn, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w stawach, drżenie rąk, łuszczyca, spuchnięte lub obrzmiałe ręce i kostki, nadwrażliwość na światło, wysypka z uniesionymi, plamistymi zmianami, zaczerwienienie skóry lub inne zmiany skórne, obrzęk twarzy, powiększenie węzłów chłonnych (obrzęk limfatyczny węzłów), napięcie mięśni, zmiany guzowate o nieokreślonym charakterze, niestabilność podczas chodzenia, zaburzenia gospodarki wodnej.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów):

- słyszenie lub widzenie nieistniejących rzeczy,
- zawał, napady paniki,
- reakcje nadwrażliwości na lek
- zapalenie trzustki, bóle kości, cukrzyca

- osłabienie mięśni.

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów):

- napady padaczkowe (drgawki)
- zapalenie płuc
- reumatoidalne zapalenie stawów (choroba autoimmunologiczna), zaburzenia nerek
- ciemne lub luźne stolce, intensywne bóle brzucha,
- sarkoidoza (choroba charakteryzująca się długotrwałą gorączką, utratą masy ciała, bólami i obrzękiem stawów, uszkodzeniami skóry i powiększeniem węzłów chłonnych).
- zapalenie naczyń

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10000 pacjentów):

- samobójstwo

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania (częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- myśli dotyczące zachowań zagrażających innym,
- mania (epizody przesadnego lub nieuzasadnionego uniesienia nastroju)
- zapalenie osierdza (stan zapalny błony otaczającej serce), wysięk osierdzeniowy (gromadzenie płynu między osierdziem (błoną otaczającą serce), a sercem).

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Podczas jednoczesnego stosowania leku Rybavirin Mylan z interferonem alfa-2b u **dzieci i młodzieży** obserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (co może powodować uczucie zmęczenia, duszność, zawroty głowy), zmniejszenie liczby białych krwinek (co może powodować zwiększenie podatności na zakażenia)
- zmniejszenie aktywności tarczycy (co może powodować uczucie zmęczenia, depresję, zwiększenie wrażliwości na zimno i inne objawy),
- uczucie depresji lub drażliwość, nudności, złe samopoczucie, wahania nastroju, uczucie zmęczenia, problemy z zaśnięciem lub wybudzanie się, zakażenia wirusowe, osłabienie,
- biegunka, zawroty głowy, gorączka, objawy grypopodobne, bóle głowy, zmniejszenie lub zwiększenie apetytu, spadek masy ciała, zmniejszenie tempa rozwoju (wzrostu i masy ciała), bóle po prawej stronie żeber, zapalenie gardła (ból gardła), dreszcze, bóle żołądka, wymioty,
- suchość skóry, wypadanie włosów, podrażnienie, ból lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd, bóle mięśni, uogólnione bóle mięśni, bóle stawów i mięśni, wysypka.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów):

- spadek liczby odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi komórek określanych jako płytki krwi (co może powodować większą skłonność do zasinień i spontanicznych krwawień)
- zwiększenie ilości trójglicerydów we krwi, nadmiar kwasu moczowego (jak w dnie moczanowej) we krwi, wzrost aktywności tarczycy (co może powodować nerwowość, nietolerancję ciepła i nadmierne potliwość, spadek masy ciała, kołatanie serca, drżenia),
- pobudzenie, złość, agresywne zachowania, zaburzenia zachowania, problemy z koncentracją, niestabilność emocjonalna, omdlenia, uczucie niepokoju lub nerwowość, uczucie zimna, uczucie splątania, uczucie niepokoju, senność, brak zainteresowania lub uwagi, zmiany nastroju, bóle, obniżenie jakości snu, lunatyzm, próby samobójcze, trudności z zasypianiem, niezwykle sny, próby samookaleczenia,
- zakażenia bakteryjne, przeziębienia, zakażenia grzybicze, zaburzenia widzenia, suchość lub łzawienie oczu, zakażenia uszu, podrażnienie lub ból lub zakażenia oka, zaburzenia smaku, zmiany głosu, opryszczka, kaszel, zapalenie dziąseł, krwawienie z nosa, podrażnienie nosa,

bóle jamy ustnej, zapalenie gardła (ból gardła), przyspieszone oddychanie, zakażenia dróg oddechowych, złuszczenie naskórka na wargach i pęknięcia w kącikach ust, duszność, zapalenie zatok, kichanie, owrzodzenia jamy ustnej, owrzodzenia języka, niedrożny nos lub katar, bóle gardła, bóle zębów, ropnie zębów, inne zmiany dotyczące zębów, zawroty głowy, osłabienie

- bóle lub dyskomfort w klatce piersiowej, uderzenia gorąca, kołatanie serca (uczucie szybkiego rytmu serca),
- zaburzenia czynności wątroby
- kwaśne odbijanie, bóle pleców, moczenie nocne, zaparcia, zaburzenia żołądka i przelyku lub jelita grubego, nietrzymanie moczu, zwiększenie apetytu, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, niestrawność, luźne stolce,
- zaburzenia oddawania moczu, zakażenia dróg moczowych,
- zaburzone lub nieregularne miesiączkowanie bądź brak miesiączki, nietypowo nasilone i wydłużone krwawienia miesiączkowe, zaburzenia dotyczące pochwy, zapalenie pochwy, bóle jąder, rozwój męskich cech płciowych,
- trądzik, łatwe siniaczenie, wyprysk (zmieniona zapalnie, zaczerwieniona, swędząca i sucha skóra, czasem ze zmianami sączącymi), zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości na dotyk, nasilona potliwość, zwiększenie ruchów mięśni, wzmożone napięcie mięśni, podrażnienie lub świąd w miejscu wstrzyknięcia, bóle kończyn, zmiany w obrębie paznokci, drętwienie lub mrowienie, bladeść skóry, wysypka z uniesionymi, plamistymi zmianami, drżenie rąk, zaczerwienienie skóry lub inne zmiany skórne, przebarwienia skóry, nadwrażliwość skóry na działanie promieni słonecznych, rany skóry, obrzęk z powodu gromadzenia się nadmiaru wody, obrzęk węzłów chłonnych, drżenia, zmiany guzowate o nieokreślonym charakterze.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów):

- nietypowe zachowania, zaburzenia emocjonalne, lęki, koszmary senne,
- krwawienia z błony śluzowej wyścielającej wewnętrzną powierzchnię powiek, niewyraźne widzenie, senność, nietolerancja światła, świąd oczu, bóle twarzy, zapalenie dziąseł
- dyskomfort w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, zakażenia płuc, dyskomfort w nosie, zapalenie płuc, świszczący oddech,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- powiększenie wątroby,
- bolesne miesiączkowanie,
- świąd w okolicy odbytu (owrzoki lub glisty), wysypka pęcherzowa (półpasiec), zmniejszona wrażliwość na dotyk, drżenie mięśni, ból skóry, bladeść, złuszczenie, zaczerwienienie, obrzęk.

Donoszono także o próbach samouszkodzeń występujących u dorosłych, dzieci oraz młodzieży.

Lek Ribavirin Mylan podawany jednocześnie z interferonem alfa, może powodować również:

- niedokrwistość aplastyczną, występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (stan, w którym organizm przestaje wytwarzać lub zmniejsza wytwarzanie czerwonych krwinek), prowadzi to do wystąpienia ciężkiej niedokrwistości, której objawami mogą być nietypowa zmęczliwość i brak energii,
- zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych,
- zapalenie trzustki,
- nasiloną wysypkę, która może być związana z powstawaniem pęcherzy w jamie ustnej, nosie, oczach i w innych miejscach na błonach śluzowych (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona), toksyczną nekrolizę naskórka (pęcherze i złuszczenie górnej warstwy skóry).

Podczas leczenia skojarzonego Ribavirin Mylan z interferonem alfa zgłaszane były również następujące działania niepożądane:

- nietypowe myśli, słyszenie lub widzenie nieistniejących rzeczy, zaburzenia stanu psychicznego, dezorientacja,

- obrzęk naczynioruchowy (obrzęk rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, który może powodować trudności z połykaniem lub oddychaniem), udar (incydenty naczyniowo-mózgowe),
- zespół Vogt-Koyanagi-Harada (autoimmunologiczne zaburzenie zapalne, które obejmuje oczy, skórę i błony śluzowe uszu, mózg i rdzeń kręgowy),
- skurcz oskrzeli i reakcja anafilaktyczna (ciężka, obejmująca cały organizm reakcja alergiczna), uporczywy kaszel,
- problemy z oczami, w tym uszkodzenie siatkówki, zwężenie tętnicy siatkówki, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk oczu i białe złogi typu „kłębków waty” w siatkówce,
- powiększenie obwodu brzucha, zgaga, problemy z wypróżnieniami lub bolesne wypróżnienia,
- ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, siniaki, nasilony ból w obrębie kończyny, podudzia lub uda, utrata zakresu ruchów, sztywność, sarkoidoza (choroba charakteryzująca się utrzymującą się gorączką, utratą masy ciała, bólami i obrzękiem stawów, zmianami skórными i powiększeniem węzłów chłonnych).

Lek Ribavirin Mylan w skojarzeniu z interferonem alfa-2b może powodować także:

- ciemne, zmętnione lub nieprawidłowe zabarwienie moczu,
- problemy z oddychaniem, zaburzenia czynności serca, ból w klatce piersiowej, ból w lewej kończynie górnej, ból szczęki,
- utratę przytomności,
- utratę funkcji, opadanie lub utratę siły w mięśniach twarzy, zaburzenia czucia,
- utratę widzenia.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia któregokolwiek spośród wymienionych objawów.

U pacjentów ze współistniejącym jednocześnie zakażeniem wirusami HCV i HIV leczonych lekiem Ribavirin Mylan w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby i zaburzeń krwi (zmniejszenie liczby czerwonych lub białych krwinek, które zwalczają zakażenia i zmniejszenie liczby krzepnięcia płytek krwi).

U pacjentów ze współistniejącym jednocześnie zakażeniem wirusami HCV i HIV leczonych lekiem Ribavirin Mylan w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b obserwowano następujące działania niepożądane: pleśniawki w jamie ustnej, zmiany ilości i rozkładu tkanki tłuszczowej, zmniejszenie ilości białych krwinek, zmniejszenie apetytu, wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy (enzym produkowany przez wątrobę, związany z wczesnym uszkodzeniem komórek wątroby), bóle pleców, zwiększenie ilości amylazy (enzym obecny we krwi) i kwasu mlekowego, zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności lipazy (enzym niezbędny do wchłaniania i trawienia składników pokarmowych w jelitach) oraz bóle kończyn.

Jeśli którekolwiek z wyżej wymienionych objawów ulegną zaostrzeniu lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
 Ul. Żąbkowska 41
 PL-03 736 Warszawa
 Tel.: + 48 22 49 21 301
 Faks: + 48 22 49 21 309
 e-mail: adr@urpl.gov.pl

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ribavirin Mylan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce lub blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Brak specjalnych warunków przechowywania kapsułek pakowanych w blistry.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie kapsułek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ribavirin Mylan

- Substancją czynną leku jest rybawiryna. Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg rybawiryny.
- Inne składniki leku to: kroscarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, powidon. Otoczka kapsułki zawiera żelatynę i tlenek dwutlenek (E171). Tusz do oznakowania kapsułki zawiera szelak, glikol propylenowy, etanolowy wodorotlenek stężony, barwniki (E172, E132, E171).

Jak wygląda lek Ribavirin Mylan i co zawiera opakowanie

Lek Ribavirin Mylan w kapsułkach twardej ma postać białych, nieprzezroczystych, twardych kapsułek oznakowanych zielonym tuszem.

Lek Ribavirin Mylan w kapsułkach twardej dostępny jest w różnych wielkościach opakowań:

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HPDE) z zakrętką z polipropylenu (PP) mającą zabezpieczenie przed dziećmi (CR), zawierająca 84, 112, 140 lub 168 kapsułek.

Blister

Pudełko kartonowe zawierające 56 lub 168 kapsułek pakowane w blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium

Blister z pojedynczą dawką:

Pudełko kartonowe zawierające kapsułki pakowane w perforowane blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium po 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lekarz określi wielkość opakowania, która jest najodpowiedniejsza dla danego pacjenta.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate,
Tredegar,
Gwent, NP22 3AA
Wielka Brytania

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Ceská republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

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

España

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

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 24656165

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Mylan Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji
Leków: <http://www.ema.europa.eu>