

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ribavirin Teva 200 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka produktu Ribavirin Teva zawiera 200 mg rybawiryny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Białe, nieprzezroczyste i oznakowane niebieskim tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Ribavirin Teva, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Produkt Ribavirin Teva, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dzieci i młodzieży (dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzież) wcześniej nieleczonych i bez cech dekomensacji czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 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.

Dawkowanie

Produkt Ribavirin Teva musi być stosowany w leczeniu skojarzonym, zgodnie z opisem w punkcie 4.1.

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Ribavirin Teva w celu uzyskania szczegółowych informacji o tym produkcie leczniczym oraz zaleceniach dotyczących dawkowania i jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Ribavirin Teva.

Kapsułki produktu leczniczego Ribavirin Teva należy przyjmować doustnie, codziennie, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem), z posiłkiem.

Dorośli:

Zalecana dawka i okres stosowania produktu leczniczego Ribavirin Teva zależą od masy ciała pacjenta oraz produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Ribavirin Teva. Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Ribavirin Teva.

W przypadku braku szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania należy stosować następujące dawki: pacjenci o masie ciała < 75 kg = 1000 mg oraz pacjenci o masie ciała > 75 kg = 1200 mg.

Dzieci i młodzież:

Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 3 lat nie są dostępne.

Uwaga: W przypadku pacjentów o masie ciała < 47 kg, lub nie mogących połknąć kapsułki, w razie konieczności należy podać roztwór doustny rybawiryny.

Dawkowanie rybawiryny u dzieci i młodzieży jest uzależnione od masy ciała pacjenta. Na przykład, dawkę produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b w przeliczeniu na masę ciała przedstawiono w **Tabeli 1**. Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z rybawiryną, ponieważ niektóre schematy dawkowania leków stosowanych w skojarzeniu nie podlegają wytycznym dotyczącym dawkowania rybawiryny przedstawionym w **Tabeli 1**.

Tabela 1 Dawka rybawiryny dla dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała pacjenta podczas stosowania leku w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b		
Masa ciała pacjenta (kg)	Dobowa dawka rybawiryny	Liczba kapsułek 200 mg
47 - 49	600 mg	3 kapsułki
50 - 65	800 mg	4 kapsułki
> 65	Patrz zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych	

a: 1 rano, 2 wieczorem

b: 2 rano, 2 wieczorem

Modyfikacja dawkowania w przypadku działań niepożądanych

Modyfikacja dawkowania u pacjentów dorosłych

Zmniejszenie dawki rybawiryny zależy od początkowego dawkowania rybawiryny, które z kolei zależy od produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z rybawiryną.

W przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, potencjalnie związanego ze stosowaniem rybawiryny, dawkę rybawiryny należy zmodyfikować lub należy przerwać leczenie, jeśli jest to uzasadnione, do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia jego nasilenia.

Tabela 2 przedstawia wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania oraz przerwania leczenia na podstawie stężenia hemoglobiny, wydolności serca oraz stężenia bilirubiny niezwiązanej.

Tabela 2 Postępowanie w przypadku działań niepożądanych		
Wartości laboratoryjne	Zmniejszyć dawkę rybawiryny*, jeśli:	Przerwać stosowanie rybawiryny, jeśli:
Hemoglobina u pacjentów bez choroby serca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobina u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie	Wystąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w ciągu dowolnego, 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki)	< 12 g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki
Bilirubina niezwiązana	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (dorośli)

* U pacjentów przyjmujących dawkę 1000 mg (o masie ciała < 75 kg) lub 1200 mg (o masie ciała > 75 kg), dawkę rybawiryny należy zmniejszyć do dawki 600 mg na dobę (podawanej jako jedna kapsułka 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem). W przypadku ustąpienia nieprawidłowości można ponownie rozpocząć stosowanie rybawiryny od dawki 600 mg na dobę, a następnie zwiększać dawkę do 800 mg na dobę według uznania lekarza prowadzącego, jednakże ponowne stosowanie większych dawek nie jest zalecane.

U pacjentów przyjmujących dawkę 800 mg (o masie ciała < 65 kg), 1000 mg (o masie ciała 65-80 kg), 1200 mg (o masie ciała 81-105 kg) lub 1400 mg (o masie ciała > 105 kg), dawka rybawiryny zostanie po raz pierwszy zmniejszona o 200 mg na dobę (z wyjątkiem pacjentów przyjmujących produkt

lecniczy w dawce 1400 mg, u których zmniejszenie dawki powinno wynosić 400 mg na dobę). W razie potrzeby dawka rybawiryny może być zmniejszona po raz drugi o kolejne 200 mg na dobę. Pacjenci, u których dawka rybawiryny zostanie zmniejszona do 600 mg na dobę, przyjmują jedną kapsułkę 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem.

W przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, potencjalnie związanego z przyjmowaniem produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z rybawiryną, należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL tych produktów leczniczych, ponieważ niektóre schematy dawkowania leków stosowanych w skojarzeniu nie podlegają wytycznym dotyczącym modyfikacji dawkowania rybawiryny i (lub) wytycznym dotyczącym przerwania leczenia przedstawionym w **Tabeli 2**.

Modyfikacja dawkowania u dzieci i młodzieży

Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki u dzieci i młodzieży bez choroby serca są takie same jak u pacjentów dorosłych bez choroby serca w odniesieniu do stężeń hemoglobiny (**Tabela 2**).

Dane dotyczące dzieci i młodzieży z chorobą serca nie są dostępne (patrz punkt 4.4).

W **Tabeli 3** przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania leczenia na podstawie stężenia bilirubiny niezwiązanej.

Tabela 3 Postępowanie w przypadku działań niepożądanych	
Wartości laboratoryjne	Przerwać stosowanie rybawiryny, jeśli:
Bilirubina niezwiązana	<p>> 5 mg/dl (przez > 4 tygodnie) (dzieci i młodzież, leczenie interferonem alfa-2b), lub > 4 mg/dl (przez > 4 tygodnie) (dzieci i młodzież, leczenie peginterferonem alfa-2b)</p>

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Wydaje się, że wiek pacjenta nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę rybawiryny. Jednakże, podobnie jak u pacjentów młodszych, przed rozpoczęciem podawania rybawiryny należy ocenić czynność nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (dzieci w wieku ≥ 5 lat i powyżej oraz młodzież)

Rybawirynę można stosować w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b (patrz punkt 4.4). Wybór postaci farmaceutycznej rybawiryny zależy od indywidualnych cech pacjenta. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rybawiryny w skojarzeniu z lekami działającymi bezpośrednio na wirusy w tej grupie pacjentów. Dane nie są dostępne. Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z rybawiryną w celu uzyskania dodatkowych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania leków.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka rybawiryny zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszenia klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2). Dlatego zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia rybawiryną ocenić czynność nerek. Dorośli pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) powinni otrzymywać naprzemiennie dawki dobowe wynoszące 200 mg i 400 mg. Dorośli pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, *End Stage Renal Disease*) lub pacjenci poddawani hemodializie powinni przyjmować rybawirynę w dawce wynoszącej 200 mg na dobę. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przedstawiono w **Tabeli 4**. Pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości. Dane dotyczące modyfikacji dawkowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne.

Tabela 4 Modyfikacja dawkowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	
Klirens kreatyniny	Dawka rybawiryny (dobowa)
30 do 50 ml/min	Naprzemienne dawki 200 mg i 400 mg, co drugi dzień
Poniżej 30 ml/min	200 mg na dobę
Hemodializa (ESRD)	200 mg na dobę

Zaburzenia czynności wątroby

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce rybawiryny u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Stosowanie u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, patrz odpowiednie ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z rybawiryną.

Sposób podawania

Kapsułki Ribavirin Teva należy podawać doustnie z posiłkiem.

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). U kobiet w wieku rozrodczym, nie wolno rozpoczynać leczenia rybawiryną do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia.
- Karmienie piersią.
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich sześciu miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Ribavirin Teva w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach dotyczących tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rybawiryna musi być stosowana w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL (peg)interferonu alfa w celu uzyskania szczegółowych zaleceń dotyczących monitorowania i postępowania w przypadku działań niepożądanych wymienionych poniżej oraz z innymi środkami ostrożności związanymi ze stosowaniem (peg)interferonu alfa.

Stosowanie rybawiryny w leczeniu skojarzonym z (peg)interferonem alfa jest związane z występowaniem kilku ciężkich działań niepożądanych. Należą do nich:

- ciężkie zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (takie jak depresja, myśli samobójcze, próby samobójcze i agresywne zachowanie, itp.),
- zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, które może być nieodwracalne u niektórych pacjentów,
- zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę (TSH) u dzieci i młodzieży,
- ciężkie zaburzenia widzenia,
- zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia.

Dzieci i młodzież

Podjęciem decyzję o nieodraczaniu leczenia skojarzonego z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu, co u niektórych pacjentów może być nieodwracalne. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

Hemoliza

W badaniach klinicznych do 14% dorosłych pacjentów i 7% dzieci i młodzieży leczonych rybawiryną

w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b miało 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 rybawirynę 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 serca 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 rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) poddają się zazwyczaj konwencjonalnemu leczeniu, ale mogą wymagać zaprzestania leczenia. Dane dotyczące dzieci lub młodzieży z chorobą serca w wywiadzie nie są dostępne.

Ryzyko teratogenne

Przed rozpoczęciem leczenia rybawiryną lekarz musi poinformować zarówno mężczyzn, jak i kobiety o ryzyku teratogennego działania rybawiryny, konieczności ciągłego stosowania skutecznej metody antykoncepcji, ryzyku braku skuteczności metod antykoncepcji oraz możliwych konsekwencjach zajścia w ciążę podczas lub po zakończeniu leczenia rybawiryną (patrz punkt 4.6). Laboratoryjne monitorowanie ciąży, patrz punkt Badania laboratoryjne.

Ostre reakcje nadwrażliwości

W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja) należy natychmiast przerwać podawanie rybawiryny i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia przemijającej wysypki nie ma konieczności przerywania leczenia.

Czynność wątroby

Każdy pacjent, u którego wystąpi znaczne zaburzenie czynności wątroby w czasie leczenia, musi być dokładnie monitorowany. Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z rybawiryną w celu uzyskania zaleceń dotyczących przerywania leczenia lub modyfikacji dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka rybawiryny zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszenia klirensu kreatyniny. Dlatego zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia rybawiryną ocenić czynność nerek. Ze względu na istotne zwiększenie stężenia rybawiryny w osoczu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki rybawiryny u dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min. Dane dotyczące modyfikacji dawkowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne (patrz punkty 4.2 i 5.2). Podczas leczenia należy ściśle monitorować stężenia hemoglobiny i podejmować działania korygujące w razie potrzeby (patrz punkt 4.2).

Potencjalne nasilenie immunosupresji

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku kostnego występują 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).

Współistniejące zakażenie wirusami HCV i HIV

Toksyczność mitochondrialna oraz kwasica mleczanowa: Należy zachować ostrożność u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HIV i HCV, którzy otrzymują leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI, szczególnie ddI i d4T) i jednocześnie są leczeni interferonem alfa 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. Szczegółowe informacje, patrz punkt 4.5.

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusami HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby:

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. cART – combined antiretroviral therapy), może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV, należy leczenie dydanozyną oraz podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy krwi.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusami HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwretrowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby powinni być dokładnie monitorowani w czasie leczenia poprzez ocenianie stopnia nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z rybawiryną w celu uzyskania zaleceń dotyczących przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania. U pacjentów, u których następuje zwiększenie dekompensacji czynności wątroby należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby i ponownie rozpocząć leczenie ARV.

Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV:

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV otrzymujących jednocześnie leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawiryną oraz cART, może istnieć zwiększone ryzyko nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV. Pomimo, że większość tych zaburzeń może być korygowana przez zmniejszenie dawki, w tej grupie pacjentów należy dokładnie monitorować parametry hematologiczne (patrz punkt 4.2 oraz poniżej „Testy laboratoryjne” oraz punkt 4.8). U pacjentów leczonych rybawiryną i zydowudyną następuje zwiększone ryzyko niedokrwistości; dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+:

W przypadku pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l dostępny jest ograniczony zasób danych o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia (N = 25). Dlatego też w czasie leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4+ wymagana jest szczególna ostrożność.

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, które mają być stosowane jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu poznania oraz umiejętnego postępowania z działaniem toksycznym specyficznym dla każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności rybawiryny.

Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać standardowe badania morfologii krwi, badania biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, stężenie kreatyniny w surowicy, testy wątrobowe, kwas moczowy) oraz testy ciążowe. Wartości początkowe przed rozpoczęciem leczenia rybawiryną, które można traktować jako wartości akceptowane:

- Hemoglobina Dorośli: ≥ 12 g/dl (kobiety); ≥ 13 g/dl (mężczyźni)
 Dzieci i młodzież: ≥ 11 g/dl (dziewczeta); ≥ 12 g/dl (chłopcy)

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).

Z powodu hemolizy, w czasie leczenia rybawiryną może zwiększać się stężenie kwasu moczowego. Dlatego pacjentów predysponowanych należy dokładnie monitorować ze względu na możliwość

wystąpienia dny moczanowej.

Substancja pomocnicza

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u 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. Brak dowodów z badań toksykologicznych na to, aby rybawiryna pobudzała enzymy wątrobowe. Dlatego ryzyko interakcji związanych z cytochromem P450 jest minimalne.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania pegylogowanych interferonów alfa i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W indywidualnych przypadkach, w których korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą kontrolę hematologiczną podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności i w razie ich wystąpienia zakończyć leczenie tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji rybawiryny z innymi produktami leczniczymi, poza peginterferonem alfa-2b, interferonem alfa-2b oraz lekami zobojętniającymi.

Nie stwierdzono występowania interakcji farmakokinetycznych między rybawiryną a peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b w badaniu farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym.

Leki zobojętniające

Biodostępność rybawiryny podawanej w dawce 600 mg zmniejszyła się po jednoczesnym podaniu leków zobojętniających zawierających magnez, glin i symetykon; AUC_{0-t} zmniejszyło się o 14%. Być może 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 nukleozydowych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. W badaniu farmakologicznym *in vitro* rybawiryna zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych. Działanie to może zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. dydanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i dydanozyny. Istnieją doniesienia o przypadkach toksyczności mitochondrialnej, w szczególności kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki. Niektóre z nich prowadziły do zgonu (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 niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym (ang. ART, *anti-retroviral treatment*). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie niedokrwistość wywołaną stosowaniem zydowudyny.

Możliwość wystąpienia interakcji utrzymuje się do 2 miesięcy (pięć okresów półtrwania rybawiryny)

po zakończeniu leczenia z powodu długiego okresu półtrwania rybawiryny (patrz punkt 5.2).

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

W literaturze przedstawione są dyskusyjne doniesienia dotyczące jednoczesnego przyjmowania abakawiru i rybawiryny. Niektóre dane sugerują, że pacjenci jednocześnie zakażeni wirusami HCV i HIV, przyjmujący abakawir z ART mogą wykazywać mniejszą odpowiedź na terapię zawierającą pegylowany interferon i rybawirynę. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych dwóch leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjentki

Kobietom ciężarnym nie wolno podawać rybawiryny (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.3). Należy zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę przez pacjentkę (patrz punkt 5.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia rybawiryną do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez cztery miesiące po jego zakończeniu. W tym okresie należy wykonywać rutynowe, comiesięczne testy ciążowe (patrz punkt 4.4). Jeżeli w okresie leczenia lub w ciągu czterech miesięcy po jego zakończeniu kobieta zajdzie w ciążę, musi być poinformowana o znacznym ryzyku uszkodzenia płodu przez rybawirynę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci i ich partnerki

Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zajścia w ciążę przez kobiety, będące partnerkami pacjentów przyjmujących rybawirynę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.3). Rybawiryna gromadzi się wewnątrz komórek i jest bardzo powoli usuwana z organizmu. Nie wiadomo, czy rybawiryna zawarta w nasieniu może oddziaływać teratogenne lub genotoksycznie na ludzki zarodek i (lub) płód. Wyniki dotyczące prospektywnej obserwacji około 300 ciąż z występującym ze strony ojca narażeniem na rybawirynę nie wykazały zwiększonego ryzyka wad rozwojowych w porównaniu z populacją ogólną ani żadnych charakterystycznych wad rozwojowych. Jednakże, pacjenci lub ich partnerki w wieku rozrodczym muszą być poinformowani, aby każde z nich stosowało skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia rybawiryną i przez siedem miesięcy po jego zakończeniu. W tym czasie co miesiąc należy wykonywać rutynowe testy ciążowe. Mężczyzn, których partnerki są w ciąży, należy poinstruować, aby w czasie stosunku stosowali prezerwatywy w celu zminimalizowania ryzyka przekazania rybawiryny partnerce.

Ciąża

Stosowanie rybawiryny jest przeciwwskazane w okresie ciąży. W badaniach przedklinicznych wykazano, że rybawiryna ma działanie teratogenne i genotoksyczne (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Karmienie piersią

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

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. Działania te obserwowano po podaniu dawek 20-krotnie mniejszych niż dawki zalecane u ludzi (patrz punkt 5.3).
- Genotoksyczność: rybawiryna powoduje działanie genotoksyczne (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Ribavirin Teva nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, zdolność tę mogą zaburzać inne produkty lecznicze, które stosowane są w leczeniu skojarzonym. Dlatego pacjentów należy ostrzec, że w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia, senności lub splątania powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Głównym problemem z zakresu bezpieczeństwa stosowania rybawiryny jest niedokrwistość hemolityczna występująca w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Niedokrwistość hemolityczna związana z leczeniem rybawiryną może prowadzić do pogorszenia czynności serca i (lub) nasilenia występującej wcześniej choroby serca. U niektórych pacjentów obserwowano również związane z hemolizą zwiększenie stężenia kwasu moczowego oraz bilirubiny niezwiązanej.

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie obserwowano głównie w badaniach klinicznych i (lub) jako działania niepożądane leku zgłaszane spontanicznie podczas stosowania rybawiryny w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b.

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z rybawiryną w celu uzyskania dodatkowych informacji o działaniach niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem tych produktów.

Dorośli:

Schemat dwulekowy z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b

Bezpieczeństwo stosowania rybawiryny zostało określone na podstawie danych z czterech badań klinicznych u pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali interferonu (pacjenci wcześniej nie leczeni 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 krociej, mogą mieć lepszy profil bezpieczeństwa niż opisany poniżej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u dorosłych

Dane na temat działań niepożądanych wymienionych w **Tabeli 5** pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych w grupie dorosłych, nieleczonych wcześniej pacjentów, u których leczenie trwało 1 rok oraz z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W **Tabeli 5** wymieniono także pewną liczbę działań niepożądanych, generalnie przypisanych terapii interferonem, ale zgłaszanych w kontekście leczenia zakażenia wirusowego zapalenia wątroby typu C (w skojarzeniu z rybawiryną). Należy także odnieść się do tych działań niepożądanych wymienionych w ChPL interferonu alfa-2b i peginterferonu alfa-2b, które mogą być przypisywane monoterapii interferonem. 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 nieznaną. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 5 Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu rybawiryny stosowanej w skojarzeniu 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 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:	Wybiórcza 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-Koyanagi-Hardy, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie naczyń, ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, 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:	Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi*, 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 naczyńiowomózgowe*, 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 (w tym obrzęk plamki żółtej)*, zamknięcie światła tęczownicy siatkówki*, zamknięcie światła żyły siatkówkowej*, 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 naczyńiowe	
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:	Wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, ból w prawym, górnym

	podżebrzu, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy*, zapalenie języka, zapalenie warg, rozdęcie 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, żółtaczką, hiperbilirubinemia*
Bardzo rzadko:	Hepatotoksyczność (w tym zakończona zgonem)*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka
Często:	Łuszczyca, zaostrzenie łuszczyca, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-płamkowa, wysypka rumieniowa, 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 skóry
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona*, martwica toksyczno-rozplywna skóry*, 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 nercycowy*
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. Zaburzenia czynności seksualnych (nieokreślone)*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość
Często:	Ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie
Niezbyt często:	Obrzęk twarzy

Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zmniejszenie masy ciała
Często:	Szmer sercowy

*Ponieważ rybawiryna była zawsze stosowana z produktem leczniczym zawierającym interferon alfa, a wymienione działania niepożądane obejmują doświadczenia z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego 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).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 4 g/dl obserwowano u 30% pacjentów leczonych 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: 9 ze 186 pacjentów [21%] oraz wg WHO stopień 4: 13 ze 186 pacjentów [7%]); u 7% pacjentów z 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 niezwiązanej 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 z współistniejącym zakażeniem wirusami HCV i HIV

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami 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 częstością 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 we krwi (6%), zwiększenie stężenia kwasu mlekowego we krwi (5%), cytologiczne 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 wirusami HCV i HIV

Ciężkie toksyczne działanie hematologiczne w postaci neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości występuje częściej u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusami 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 neutrofilów poniżej wartości 500 komórek/ mm^3 obserwowano u 4% (8/194) pacjentów, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej wartości $50\,000$ / mm^3 u 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 komórek/ μ l istnieją ograniczone dane (N = 25) dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 4.4).

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, które mają być stosowane jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu poznania oraz umiejętnego postępowania z działaniem toksycznym właściwym dla każdego z produktów oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności rybawiryny i innych produktów leczniczych.

Dzieci i młodzież:

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 obserwowanego u osób dorosłych, chociaż u dzieci może wystąpić zahamowanie wzrostu. Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem pegylovanego interferonu alfa-2b i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, powodujące u niektórych pacjentów niższy wzrost (patrz punkt 4.4). 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 masy ciała i wzrostu, 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 standardową nie w pełni powróciło do normy na zakończenie okresu długotrwałej obserwacji kontrolnej (patrz punkt 4.4).

W fazie leczenia w tym badaniu najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów były: gorączka (80%), bóle głowy (62%), 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 14 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, powodujące u niektórych pacjentów niższy wzrost ostateczny w wieku dojrzałym. W szczególności zmniejszenia 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży

Dane na temat działań niepożądanych wymienionych w **Tabeli 6** pochodzą z dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych przeprowadzonych w grupie dzieci i młodzieży z zastosowaniem leczenia rybawiryną 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 działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 6 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:	Zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, zakażenie płuc, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, paciorkowcowe zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, ropień okołozębowy, grypa, opryszczka warg, opryszczka, zakażenie 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:	Hipertrójglicydemia, 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 zachowanie, obniżenie nastroju, zaburzenia emocjonalne, uczucie strachu, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy, zawroty głowy
Często:	Hiperkineza, drżenia, dysfonia, parestezje, 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 ucha 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, aftowe zapalenie jamy ustnej, dyspepsja, zapalenie kącików ust, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia dotyczące odbyticy, 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, nadczuźliwość na światło, wysypka grudkowo-płamkowa, wyprysk, nadmierna potliwość, trądzik, zaburzenia dotyczące skóry, zaburzenia dotyczące paznokci, odbarwienia skóry, suchość skóry, rumień, śluzaki
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:	Kobiety: bolesne miesiączkowanie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie, dreszcze, gorączka, choroba grypopodobna, osłabienie, złe samopoczucie, drażliwość
Często:	Ból w klatce piersiowej, obrzęk, dolegliwości bólowe, uczucie zimna
Niezbyt często:	Dyskomfort w klatce piersiowej, bóle twarzy
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 na obecność 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 początkowego 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 poddany 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 przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV, kod ATC: J05AP01.

Mechanizm działania

Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Mechanizm działania rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi na wirusa HCV jest nieznan. 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 miesiącach leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie rybawiryny w skojarzeniu z lekiem działającym bezpośrednio na wirusy (ang. DAA, Direct Antiviral Agent):

Należy zapoznać się z ChPL odpowiedniego DAA w celu uzyskania pełnych wyników badań klinicznych takiego skojarzenia.

W aktualnej ChPL dostępny jest wyłącznie szczegółowy opis stosowania rybawiryny w oryginalnym opracowaniu z (peg)interferonem alfa-2b:

Schemat dwulekowy z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b:

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 dwóch badaniach oceniano zastosowanie rybawiryny i interferonu alfa-2b (C95-132 i I95-143). We wszystkich przypadkach leczenie prowadzono przez rok, a następnie obserwowano przez sześć miesięcy. Trwała odpowiedź pod koniec okresu obserwacji była znamienne większa w grupach leczonych rybawiryną 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 znamienne 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:

- 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. Długotrwałą 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 podawanej w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. U pacjentów otrzymujących rybawirynę w dawce > 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 rybawirynę w dawce ≤ 10,6 mg/kg mc. (**Tabela 7**). U pacjentów otrzymujących rybawirynę w dawce > 13,2 mg/kg mc. stopień odpowiedzi był jeszcze większy

Tabela 7 Trwała odpowiedź wirusologiczna po leczeniu rybawiryną + peginterferon alfa-2b (w zależności od dawki rybawiryny [mg/kg mc.], genotypu i miana wirusa)				
Genotyp HCV	Dawka rybawiryny (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Wszystkie genotypy	Wszystkie	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %

Genotyp 1	Wszystkie	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600 000 j.m. /ml	Wszystkie	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600 000 j.m./ml	Wszystkie	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Wszystkie	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Ribavirin (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1.5 mikrograma/kg mc.)

P0,5/R Ribavirin (1 000/1 200 mg) + peginterferon alfa-2b (1.5 to 0.5 microgram/kg)

I/R Ribavirin (1 000/1 200 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 (zależności od masy ciała; tylko 3 pacjentów o masie ciała > 105 kg otrzymywało dawkę 1400 mg) (Tabela 8).

Dwadzieścia cztery % pacjentów miało włóknienie z powstawaniem mostków lub marskość wątroby (Knodell 3/4).

Tabela 8 Odpowiedź wirusologiczna pod koniec leczenia, długotrwała odpowiedź wirusologiczna i nawrót choroby w zależności od genotypu HCV* i miana wirusa*			
	Rybawiryna 800-1400 mg na dobę + 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	95% (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 dawki 18% wobec 49%.

W nieporównawczym 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. SVR, *Sustained Virologic Response*), definiowanej jako niewykrywalne HCV-RNA 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (patrz **Tabela 9**).

Tabela 9 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 (193/612)
SVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (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 log₁₀ w porównaniu z wartością wyjściową).

We wszystkich trzech grupach leczenia odsetek pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną był taki sam. U pacjentów pochodzenia afrykańskiego i amerykańskiego (takie pochodzenie jest złym czynnikiem rokowniczym dla eradykacji HCV) stosowanie leczenia złożonego 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 mc. w skojarzeniu z rybawiryną odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej był niższy u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z prawidłową aktywnością ALAT, 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 10**).

Tabela 10 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 prognozy-czna	Odpowiedź w tygodniu leczenia	Trwała odpowiedź	Wartość prognozy-czna
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 †	402		57% (402/709)
Genotyp 2, 3**						
Tydzień 12 (n=215)						
Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 2 log zmniejszenie miana wirusa	2		50% (1/2)	213	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 < 2 log₁₀ w porównaniu z wartością wyjściową, należy przerwać leczenie pacjentów. Jeśli w 12. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest pozytywny i ≥ 2 log₁₀ 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 HIV i HCV. Uzyskane w obydwu badaniach wyniki przedstawiono w **Tabeli 11**. Badanie 1 (RIBAVIC; P02017) 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 11 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b u pacjentów ze 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 alfa2b (3 M j.m. TIW)	poziom istotności ^a	rybawiryna (800-1200 mg/dobę) + peginterferon alfa-2b (100 lub 150 µg/tydzień)	rybawiryna (800-1200 mg/dobę) + interferon alfa-2b (3 M j.m. TIW)	poziom istotności ^b
Wszyscy	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	31 % (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 preparatu Ribawirinu: 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 kg

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 przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu w Badaniu 1. Bioptaty wątroby uzyskano od 210 pacjentów z 412 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. Redukcja była istotna 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 nieporównawczym badaniu klinicznym, u 2293 pacjentów ze zwłóknieniem umiarkowanym do ciężkiego, u których nie powiodło się stosowane wcześniej leczenie skojarzone interferonem alfa i rybawiryną, zastosowano w kolejnym leczeniu peginterferon alfa-2b, podawany podskórnie 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).

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

Tabela 12 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 (497/2293) 19,5; 23,9
Wcześniejsza odpowiedź					
Nawrót	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	52,1 (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 (54/122) 32,7; 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	27,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
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 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR 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 (239/1,441) 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) 24,1; 34,2

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, u których nie zostało potwierdzone co najmniej 12 tygodniowe wcześniejsze leczenie.

U prawie 36% (821/2286) spośród wszystkich badanych pacjentów poziom HCV-RNA w osoczu był niewykrywalny w 12. tygodniu. Oznaczenia zostały wykonane z użyciem doświadczalnej metody (granica wykrywalności wynosiła 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 1 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%). Jednakże, 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 rybawiryny i interferonu alfa-2b u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu (C95-144 i I95-145); 345 pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby, u których doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu interferonem, leczono przez sześć miesięcy, a następnie obserwowano przez kolejne sześć miesięcy. Leczenie skojarzone rybawiryną i interferonem alfa-2b spowodowało uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dziesięciokrotnie 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 - dorośli

Do dwóch badań z długoterminowym okresem monitorowania zakwalifikowano 1071 pacjentów i 567 pacjentów, leczonych we wcześniejszych badaniach odpowiednio niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny) i pegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny). 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 366 pacjentów z trwałą odpowiedzią nastąpił nawrót.

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

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 oraz z 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 32% 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 13**.

Tabela 13 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 tygodnie
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 (67%)
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 doświadczalnej 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 milionów j.m./m² pc. 3 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 14**.

Tabela 14 Trwała odpowiedź wirusologiczna: dzieci i młodzież wcześniej nie leczona	
	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

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 pięcioletniego, 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 z 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

W badaniu ze skrzyżowaniem kierunków leczenia dotyczącym zastosowania rybawiryny w pojedynczej dawce u zdrowych osób dorosłych wykazano, że produkt leczniczy w postaci kapsułki jest biorównoważny z roztworem doustnym.

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 wydalane 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_{tr} . 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 frakcja 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 wydalane 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.

Eliminacja

Po podaniu wielokrotnym rybawiryna jest gromadzona w osoczu z sześciokrotnym stosunkiem AUC_{12h} dawki wielokrotnej do jednorazowej. Po doustnym podaniu dawki 600 mg dwa razy na dobę, stan stacjonarny osiągany jest mniej więcej w ciągu czterech 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 pozaposoczowych.

Przenikanie do płynu nasiennego

Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Stężenie rybawiryny w płynie nasiennym 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 doustnym zwiększała się po jednoczesnym podaniu posiłku z dużą zawartością tłuszczu (AUC_{tr} 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 tym badaniu po podaniu jednej dawki jest nieznanne. W

głównym badaniu oceniającym skuteczność kliniczną leku, pacjentów instruowano, aby przyjmowali rybawiryne w czasie posiłków w celu osiągnięcia maksymalnego stężenia rybawiryne w osoczu.

Czynność nerek

Na podstawie opublikowanych danych, farmakokinetyka rybawiryne po jednorazowym podaniu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek była zmieniona (zwiększenie AUC_{0-t} i C_{max}) w porównaniu z grupą kontrolną (klirens kreatyniny > 90 ml/minutę). Średnia wartość AUC_{0-t} była trzykrotnie większa u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 10 do 30 ml/min w porównaniu z grupą kontrolną. U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 50 ml/min wartość AUC_{0-t} była dwukrotnie większa w porównaniu z grupą kontrolną. Najprawdopodobniej wynika to ze zmniejszonego klirensu leku u tych pacjentów. Hemodializa zasadniczo nie zmienia stężenia rybawiryne.

Czynność wątroby

Farmakokinetyka rybawiryne po jednorazowym podaniu pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (klasa A, B lub C w skali Child-Pugh) jest podobna jak w grupie kontrolnej.

Pacjenci 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 rybawiryne; czynnikiem najważniejszym jest czynność nerek.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej wykonano na podstawie wartości stężeń w próbkach surowicy pobranych oddzielnie w czterech 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 rybawiryne wydaje się mieć ograniczone znaczenie kliniczne ze względu na istotną zmienność resztkową nieuwzględnioną przez ten model.

Dzieci i młodzież:

Rybawiryne w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Właściwości farmakokinetyczne rybawiryne 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./tydzień. Farmakokinetyka rybawiryne (standaryzowana na dawkę) w tym badaniu była zbliżona do zaobserwowanej we wcześniejszym badaniu rybawiryne w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych.

Rybawiryne w skojarzeniu z interferonem alfa-2b

Właściwości farmakokinetyczne rybawiryne 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 15. Farmakokinetyka rybawiryne i interferonu alfa-2b (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Tabela 15 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla interferonu alfa-2b i rybawiryne u dzieci oraz młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po podaniu wielokrotnym

Parametr	Rybawiryne 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 (27)	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 czaszki, podniebienia, oka, żuchwy, kończyn, układu kostnego oraz przewodu pokarmowego. Częstość 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 rybawirynę w dawce 10, 25 i 50 mg/kg, obserwowano zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu, które w następstwie objawiało się nieznacznym zmniejszeniem masy ciała, długości ciemieniowo-pośladkowej i długości kości. Po zakończeniu okresu zdrowienia zmiany dotyczące kości piszczelowej i udowej były nieznaczne, chociaż ogólnie statystycznie różniące 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 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.

Typowe 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 stężenia w osoczu około 2,5 w porównaniu do ekspozycji u ludzi). Badania te sugerują, że rakotwórcze działanie rybawiryny u ludzi jest nieprawdopodobne.

Rybawiryna z interferonem

Rybawiryna stosowana w leczeniu skojarzonym z peginterferonem 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

Wapnia wodorofosforan
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Tusz

Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygokarmin

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki produktu leczniczego Ribvirin Teva pakowane są w blistry z chlorku poliwinylu (PVC)/polietylenu (PE)/chlorku poliwinylidenu (PVDC) – blister aluminiowy.

Opakowanie zawiera 84, 140 lub 168 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

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

EU/1/09/509/001 – 84 kapsułki twarde
EU/1/09/509/002 – 112 kapsułek twardych
EU/1/09/509/003 – 140 kapsułek twardych
EU/1/09/509/004 – 168 kapsułek twardych

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 marca 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 stycznia 2014 r.

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEX II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych i referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Należy dołączyć.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe 84, 112, 140, 168 kapsułek twardych

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ribavirin Teva 200 mg kapsułki twarde
Rybawiryryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 200 mg rybawiryryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

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

EU/1/09/509/001 (84 kapsułki twarde)
EU/1/09/509/002 (112 kapsułek twarde)
EU/1/09/509/003 (140 kapsułek twarde)
EU/1/09/509/004 (168 kapsułek twarde)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ribavirin Teva 100 mg kapsułki twarde

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Wskazuje na kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Opakowanie bezpośrednie (folia blistra)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ribavirin Teva 200 mg kapsułki twarde
Rybawiryna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ribavirin Teva, 200 mg, kapsułki twarde Rybawiryne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem 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 Teva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ribavirin Teva
3. Jak stosować lek Ribavirin Teva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ribavirin Teva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Ribavirin Teva zawiera jako substancję czynną rybawiryne. Ten lek zatrzymuje namnażanie wirusa zapalenia wątroby typu C. Nie należy stosować leku Ribavirin Teva w monoterapii.

W zależności od tego, jaki genotyp wirusa zapalenia wątroby typu C występuje u pacjenta, lekarz może podjąć decyzję o zastosowaniu leczenia tym lekiem w skojarzeniu z innymi lekami. Możliwe są dalsze ograniczenia dostępnych metod terapeutycznych w zależności od tego, czy pacjent był wcześniej leczony z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, czy nie. Lekarz prowadzący zaleci sposób leczenia najbardziej odpowiedni dla pacjenta.

Ribavirin Teva w skojarzeniu z innymi lekami jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (HCV).

Lek Ribavirin Teva może być stosowany u dzieci i młodzieży (dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz młodzież) wcześniej nieleczonych oraz bez ciężkiej choroby wątroby.

Dla dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 47 kg lek dostępny jest w postaci roztworu.

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

Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ribavirin Teva

Kiedy nie przyjmować leku Ribavirin Teva

Nie należy przyjmować leku Ribavirin Teva, jeżeli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta dorosłego lub dziecka.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ribavirin Teva należy **omówić to z lekarzem** lub **farmaceutą**:

- **uczulenie** na rybawiryne lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)

- **ciąża** lub **planowane zajście w ciążę** (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).
- **karmienie piersią**.
- poważne dolegliwości ze strony **serca** w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- jakiegokolwiek **choroby krwi**, w tym niedokrwistość (mała liczba krwinek), talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.

Przypomnienie: Należy przeczytać punkt „Kiedy nie przyjmować” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z tym lekiem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Stosowanie rybawiryny w leczeniu skojarzonym z (peg)interferonem alfa jest związane z występowaniem kilku ciężkich działań niepożądanych. Należą do nich:

- zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (takie jak depresja, myśli samobójcze, próby samobójcze i agresywne zachowanie, itp.). W przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmiany w zachowaniu pacjent powinien natychmiast zwrócić się o pomoc. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w zachowaniu.
- ciężkie zaburzenia oka.
- zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia: u pacjentów przyjmujących rybawirynę w skojarzeniu z (peg)interferonem alfa-2b zgłaszano zaburzenia dotyczące zębów i dziąseł. Należy dokładnie szczotkować zęby dwa razy dziennie i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać jamę ustną po wymiotach.
- niezdolność do osiągnięcia pełnego wzrostu osoby dorosłej może wystąpić u niektórych dzieci i młodzieży.
- zwiększenie stężenia hormonu związanego z tarczycą (TSH) u dzieci i młodzieży.

Dzieci i młodzież

W przypadku opieki nad dzieckiem, odnośnie do którego lekarz podejmuje decyzję o nieodręczaniu leczenia skojarzonego z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, ważne jest, aby zrozumieć, że to leczenie skojarzone powoduje zahamowanie wzrostu, które u niektórych pacjentów może być nieodwracalne.

Ponadto u pacjentów przyjmujących lek Ribavirin Teva występowały następujące objawy:

Hemoliza: Ribavirin Teva może powodować rozpad czerwonych krwinek powodujący niedokrwistość, mogącą zaburzać pracę serca i nasilać objawy choroby serca.

Pancytopenia: Ribavirin Teva może powodować zmniejszenie liczby płytek krwi oraz liczby białych i czerwonych krwinek podczas skojarzonego stosowania z peginterferonem.

Wykonywane będą **standardowe badania krwi** w celu określenia czynności krwi, nerek i wątroby.

- Badania krwi będą wykonywane regularnie w celu ułatwienia lekarzowi określenia skuteczności prowadzonego leczenia.
- W zależności od wyników tych badań lekarz może zdecydować o zmianie i (lub) dostosowaniu liczby kapsułek twardych przyjmowanych przez pacjenta dorosłego lub dziecko i przepisać ten lek w opakowaniu innej wielkości i (lub) zmienić czas stosowania leczenia. Jeżeli wystąpią ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby, wówczas stosowanie tego leku zostanie przerwane.

Należy **niezwłocznie** zwrócić się o pomoc do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka) podczas stosowania tego leczenia.

Należy zwrócić się do lekarza, jeżeli pacjenta dorosłego lub dziecka dotyczą następujące sytuacje:

- jeśli pacjentka jest w **wieku rozrodczym** (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).
- jeśli partnerka **pacjenta** jest w wieku rozrodczym (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).
- jeśli kiedyś występowały dolegliwości ze strony **serca** lub występuje choroba serca.

- jeśli u pacjenta występuje inna choroba **wątroby** oprócz zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C.
- jeśli u pacjenta występują dolegliwości ze strony **nerek**.
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (**HIV**) lub pacjent kiedykolwiek miał problemy z układem immunologicznym.

Szczegółowe informacje o powyższych zagadnieniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku znajdują się w Ulotce dla Pacjenta (peg)interferonu alfa.

Przypomnienie: Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego, należy przeczytać punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z lekiem Ribavirin Teva.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 47 kg lub mających trudności z polykaniem dostępna jest rybawiryna w postaci roztworu doustnego

Ribavirin Teva a inne leki

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta dorosłego lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent dorosły lub dziecko planuje przyjmować:

- azatiopryna jest lekiem hamującym aktywność układu odpornościowego, stosowanie tego leku w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększyć ryzyko rozwoju ciężkich zaburzeń krwi.
- leki stosowane w zakażeniu ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) - [nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) i (lub) skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (ang. **cART**, *combined anti-retroviral therapy*)]:
 - Przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z interferonem alfa i lekami stosowanymi w zakażeniu wirusem HIV może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby oraz nieprawidłowości w obrębie krwi (zmniejszenia liczby krwinek czerwonych przenoszących tlen, pewnego rodzaju krwinek białych odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń oraz niezbędnych do krzepnięcia krwi komórek zwanych płytkami krwi).
 - U pacjentów leczonych jednocześnie **zydowudyną** lub **stawudyną**, nie można mieć całkowitej pewności, że ten lek nie zmieni działania tych leków. Dlatego u tych pacjentów wykonuje się regularne badania kontrolne krwi w celu stwierdzenia, czy nie dochodzi do nasilenia choroby. W przypadku stwierdzenia postępu zakażenia HIV lekarz podejmuje decyzję o potrzebie zmiany leczenia lekiem Ribavirin Teva. Ponadto, u pacjentów leczonych **zydowudyną** i **rybawiryną** w skojarzeniu z **interferonami alfa** może istnieć zwiększone ryzyko niedokrwistości (małej liczby krwinek czerwonych). Dlatego nie zaleca się stosowania zydowudyny i rybawiryny w skojarzeniu z interferonami alfa.
 - Ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej (zwiększenia stężenia kwasu mlekowego w organizmie) i zapalenia trzustki, nie zaleca się jednoczesnego stosowania **rybawiryny** i **doklamozyny**; należy także unikać stosowania **rybawiryny** i **stawudyny**.
 - u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV z zaawansowaną chorobą wątroby, poddawanych cART, może występować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności wątroby. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Przypomnienie: Należy przeczytać punkt „Inne leki” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z lekiem Ribavirin Teva, przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego z zastosowaniem tego leku.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować tego leku u kobiet w ciąży. Ten lek może powodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka (zarodka).

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni tym lekiem, powinni zachowywać **szczególne środki ostrożności** podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:

- **Dziewczyna lub kobieta** w wieku rozrodczym:

Wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciągu 4 miesięcy po zakończeniu leczenia, musi być ujemny. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.

- **Mężczyzna:**

Nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciążarną, chyba że **używa prezerwatyw**. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybowiryny 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 przez niego leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe.

Mężczyzna leczony tym lekiem 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 Teva”).

Tego leku nie wolno stosować u kobiet **karmiących piersią**. Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy przerwać karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak inne leki stosowane w skojarzeniu z lekiem Ribavirin Teva mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia, senności lub splątania w czasie leczenia, nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

Lek Ribavirin Teva zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Ribavirin Teva

Ogólne informacje dotyczące stosowania tego leku:

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

Nie należy przyjmować dawki większej niż zalecana. Lek należy przyjmować tak długo, jak zalecił lekarz.

Właściwą dawkę tego leku ustala lekarz prowadzący na podstawie masy ciała pacjenta dorosłego lub dziecka.

Dorośli

Zalecana dawka i okres stosowania leku Ribavirin Teva zależą od masy ciała pacjenta oraz leków stosowanych w skojarzeniu.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat i młodzieży zależy od masy ciała pacjenta oraz leków stosowanych w skojarzeniu. Zalecaną dawkę leku Ribavirin Teva w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b przedstawiono w tabeli poniżej.

Dawka leku Ribavirin Teva na podstawie masy ciała stosowana w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b u dzieci w wieku powyżej 3 lat i młodzieży		
Masa ciała dziecka lub nastolatka (kg)	Zazwyczaj stosowana dawka dobową leku Ribavirin Teva	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 osoby dorosłej	

Zaleconą dawkę leku przyjmuje się doustnie w trakcie posiłku i popija wodą. Nie należy żuć kapsułek twardej. Dla dzieci i młodzieży, które nie mogą połknąć kapsułek twardej, rybawiryna dostępna jest w postaci roztworu doustnego.

Przypomnienie: Lek ten stosuje się tylko w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. W celu uzyskania pełnych informacji należy przeczytać punkt „Jak stosować” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z lekiem Ribavirin Teva.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ribavirin Teva

Należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Pominięcie zastosowania leku Ribavirin Teva

Należy możliwie jak najszybciej przyjąć/podać pominiętą dawkę tego samego dnia. Jeżeli od pominięcia dawki upłynął cały dzień, należy skonsultować 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 innych leków stosowanych w skojarzeniu z lekiem Ribavirin Teva.

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

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego z innymi lekami:

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

Po zastosowaniu tego leku w skojarzeniu z interferonem alfa u osób dorosłych zgłoszono następujące działania niepożądane:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (co może powodować uczucie zmęczenia, duszność, zawroty głowy), zmniejszenie liczby neutrofilów (co może zwiększać podatność na różne 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 jamie ustnej, zapalenie gardła (ból gardła),
- biegunka, zawroty głowy, gorączka, objawy grypopodobne, bóle głowy, nudności, dreszcze, zakażenie wirusowe, wymioty, osłabienie,
- utrata apetytu, utrata masy ciała, bóle brzucha,
- suchość skóry, podrażnienie, wypadanie włosów, świąd, bóle mięśni, uogólnione bóle mięśniowe, bóle stawów i mięśni, wysypka.

Często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10):

- 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 moczanowej) 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 sny, skłonność do samookaleczenia, uczucie senności, problemy ze snem, brak zainteresowania seksem lub impotencja, zawroty głowy,
- nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, podrażnienie lub ból lub zakażenie oka, suchość oczu lub łzawienie, zaburzenia słyszenia lub głosu, szum w uszach, zakażenia ucha, bóle uszu, opryszczka (opryszczka pospolita), zaburzenia smaku, utrata smaku, krwawienie z dziąseł lub owrzodzenia w jamie ustnej, uczucie palącego języka, owrzodzenia języka, zapalenie dziąseł, problemy z zębami, migrena, zakażenia układu oddechowego, zapalenie zatok, krwawienie z nosa, nieproduktywny kaszel, przyspieszony oddech lub duszność, zatkany nos lub katar, uczucie pragnienia, zaburzenia dotyczące zębów,
- szmer nad sercem (nieprawidłowy odgłos bicia serca), bóle lub dyskomfort w klatce piersiowej, omdlenie, 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, gaz w jelitach (wzdęcia), zwiększenie apetytu, podrażnienie jelita grubego, podrażnienie prostaty, żółtaczka (zażółcenie skóry), luźne stolce, ból po prawej stronie żeber, powiększenie wątroby, niestrawność, częste parcie na mocz, oddawanie większej ilości moczu niż zwykle, zakażenie dróg moczowych, nietypowy wygląd moczu,
- zaburzone lub nieregularne miesiączkowanie bądź brak miesiączki, nietypowo nasilone i wydłużone krwawienia miesiączkowe, bolesne miesiączkowanie, zaburzenia dotyczące jajników lub pochwy, ból piersi, problemy z erekcją,
- nieprawidłowa struktura włosów, trądzik, zapalenie stawów, zasinienia, wyprysk (zmieniona zapalnie, zaczerwieniona, swędząca i sucha skóra, czasem ze zmianami sączącymi), pokrzywka, zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zmiany w obrębie paznokci, skurcze mięśni, uczucie drętwienia lub mrowienia, bóle kończyn, bóle stawów, drżenie rąk, łuszczyca, spuchnięte lub obrzękłe ręce i kostki, nadwrażliwość na światło słoneczne, wysypka z uniesionymi, płamistymi zmianami, zaczerwienienie skóry lub inne zmiany skórne, obrzęk twarzy, obrzęk węzłów chłonnych, zwiększone napięcie mięśni, guzy (nieokreślone), niestabilność podczas chodzenia, zaburzenia gospodarki wodnej.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100):

- słyszenie lub widzenie nieistniejących rzeczy,
- atak serca, napady paniki,
- reakcje nadwrażliwości na lek,
- zapalenie trzustki, ból w kościach, cukrzyca
- osłabienie mięśni.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000):

- napady padaczkowe (drgawki),
- zapalenie płuc,
- reumatoidalne zapalenie stawów, zaburzenia czynności nerek,
- ciemne lub krwawe stolce, silne bóle brzucha,
- sarkoidoza (choroba charakteryzująca się długotrwałą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólami i obrzmieniem stawów, uszkodzeniami skóry i powiększeniem węzłów chłonnych),
- zapalenie naczyń.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10 000):

- samobójstwo.

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

- myśli dotyczących zachowań zagrażających życiu innych,
- mania (zwiększona aktywność lub nadmiernie dobre samopoczucie),
- zapalenie osierdzia (stan zapalny błony otaczającej serce), wysięk osierdziowy (gromadzenie się płynu między osierdziem (błoną otaczającą serce) a sercem).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Po zastosowaniu tego leku w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u **dzieci i młodzieży** zgłoszono następujące działania niepożądane:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (co może powodować uczucie zmęczenia, duszność, zawroty głowy), zmniejszenie liczby neutrofilów (co może zwiększać podatność na różne zakażenia),
- osłabienie czynności 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 zasypianiem lub wybudzanie się, zakażenie wirusowe, osłabienie,
- biegunki, 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 brzucha, wymioty,
- suchość skóry, utrata owłosienia, podrażnienie, świąd, bóle mięśni, uogólnione bóle mięśni, bóle stawów i mięśni, wysypka.

Często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi komórek nazywanych płytkami krwi (co może powodować większą skłonność do zasinień i spontanicznych krwawień),
- zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, nadmiar kwasu moczowego (jak w dnie moczanowej) we krwi, zwiększenie aktywności tarczycy (co może powodować nerwowość, nietolerancję ciepła i nadmierną potliwość, spadek masy ciała, kołatanie serca, drżenia),
- pobudzenie, złość, agresywne zachowanie, zaburzenia zachowania, problemy z koncentracją, niestabilność emocjonalna, omdlenie, uczucie niepokoju lub nerwowość, uczucie zimna, uczucie splątania, pobudzenie psychoruchowe, senność, brak zainteresowania lub uwagi, wahania

- nastroju, bóle, obniżenie jakości snu, lunatyzm, próby samobójcze, problemy ze snem, nietypowe sny, próby samookaleczenia,
- zakażenia bakteryjne, przeziębienia, zakażenia grzybicze, zaburzenia widzenia, suchość oczu lub łzawienie, zakażenia uszu, podrażnienie lub ból lub zakażenie oka, zmiany smaku, zmiany głosu, opryszczka, kaszel, zapalenie dziąseł, krwawienia z nosa, podrażnienie nosa, bóle jamy ustnej, zapalenie gardła (ból gardła), przyspieszone oddychanie, zakażenia układu oddechowego, złuszczenie naskórka na wargach i w kącikach ust, duszność, zapalenie zatok, kichanie, owrzodzenia jamy ustnej, owrzodzenia języka, zatkaany nos lub katar, bóle gardła, bóle zębów, ropnie zębów, inne zmiany dotyczące zębów, zawroty głowy, osłabienie,
 - bóle w klatce piersiowej, uderzenia gorąca, kołatanie serca (uczucie szybkiego rytmu serca), przyspieszenie akcji serca,
 - zaburzenia czynności wątroby,
 - kwaśne odbijanie, bóle pleców, moczenie nocne, zaparcia, zaburzenia dotyczące żołądka i przelyku lub odbyticy, nietrzymanie moczu lub kału, zwiększenie apetytu, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, niestrawność, luźne stolce,
 - zaburzenia oddawania moczu, zakażenie układu moczowego,
 - 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, nasiloną potliwość, zwiększenie ruchów mięśni, wzmożone napięcie mięśni, bóle kończyn, zmiany w obrębie paznokci, uczucie drętwienia lub mrowienia, błądność skóry, wysypka z uniesionymi, plamistymi zmianami, drżenie rąk, zaczerwienienie skóry lub inne zmiany skórne, przebarwienia skóry, nadwrażliwość skóry na światło słoneczne, rany skóry, obrzęk na skutek kumulacji nadmiaru wody, obrzęk węzłów chłonnych, drżenia, szty (nieokreślone).

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100):

- nietypowe zachowanie, zaburzenia emocjonalne, lęk, koszmary senne,
- krwawienie z błon śluzowych wyściełających powierzchnię wewnętrzną powiek, nieostre widzenie, senność, nietolerancja światła, światłoczułość, bóle twarzy, zapalenie dziąseł,
- dyskomfort w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, zakażenie płuc, dyskomfort w nosie, zapalenie płuc, świsty,
- niskie ciśnienie tętnicze,
- powiększenie wątroby,
- bolesne miesiączkowanie,
- światłoczułość w okolicy odbytu (owsiki lub glisty), wysypka pęcherzowa (półpasiec), zmniejszenie wrażliwości na dotyk, skurcze mięśni, bóle skóry, błądność, złuszczenie skóry, zaczerwienienie, obrzęk.

Opisywane również próby samookaleczenia się u osób dorosłych, dzieci i młodzieży.

Lek ten w skojarzeniu z lekami zawierającymi interferon alfa może także powodować:

- niedokrwistość aplastyczną, czystą aplazję czerwonokrwinkową (chorobę, w której organizm przerywa lub zmniejsza wytwarzanie krwinek czerwonych), prowadzi to do ciężkiej niedokrwistości, której objawami są nietypowa męczliwość i brak energii,
- urojenia,
- zapalenie 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 martwicę naskórka (pęcherze i złuszczenie górnej warstwy skóry).

Podczas stosowania tego leku w skojarzeniu z lekami z grupy interferonów alfa zgłaszano również następujące dodatkowe 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, co może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu),
- zespół Vogta-Koyanagiego-Harady (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 skórnymi i powiększeniem węzłów chłonnych).

Lek ten w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b może także powodować także:

- ciemne, zmętnione lub nieprawidłowe zabarwienie moczu,
- trudności w oddychaniu, 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 działań niepożądanych.

W przypadku **dorosłych pacjentów jednocześnie zakażonych wirusami HCV i HIV, którzy otrzymują leczenie przeciw HIV**, dołączenie leczenia tym lekiem i peginterferonem alfa może zwiększyć ryzyko zaburzeń czynności wątroby wynikających ze stosowania skojarzonego leczenia przeciwwirusowego (cART) i zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby oraz nieprawidłowości w obrazie krwi (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych przenoszących tlen, niektórych krwinek białych odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń oraz niezbędnych do krzepnięcia krwi płytek krwi) (NRTI).

U pacjentów z jednocześnie zakażonych wirusem HIV i HCV, otrzymujących cART, leczonych jednocześnie rybawiryną oraz peginterferonem alfa-2b, występowały następujące działania niepożądane (niewymienione powyżej w liście działań niepożądanych zgłaszanych u osób dorosłych):

- zmniejszenie łaknienia,
- ból pleców,
- zmniejszenie liczby limfocytów CD4,
- zaburzenia metabolizmu tłuszczów,
- zapalenie wątroby,
- bóle kończyn,
- kandydoza jamy ustnej (pleśniawki jamy ustnej),
- różne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotece, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ribavirin Teva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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 Teva

Substancją czynną jest rybawiryna 200 mg.

Inne składniki leku to: wapnia wodorofosforan, kroscarmeloza sodowa, powidon, magnezu stearynian. Otoczka kapsułki zawiera tytanu dwutlenek (E171) i żelatynę. Tusz do oznakowania kapsułki zawiera szelak, tytanu dwutlenek (E171) i indygokarmin.

Jak wygląda lek Ribavirin Teva i co zawiera opakowanie

Lek Ribavirin Teva to białe, nieprzezroczyste, twarde kapsułki oznakowane niebieskim tuszem.

Lek Ribavirin Teva dostępny jest w różnych wielkościach opakowań zawierających 84, 112, 140 lub 168 kapsułek do połykania.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podmiot odpowiedzialny

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

Wytwórca

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Palladi ut 13
Debrecen H-4042
Węgry

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

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

Hiszpania

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S.
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tel: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 156 117800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Slovenija

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

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu