

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ribavirin Mylan 200 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg ribavirinu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg monohydrátu laktózy.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Bielá nepriehľadná kapsula so zeleno vytlačeným "riba/200" a s bielou nepriehľadnou hlavičkou so zeleno vytlačeným "riba/200".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ribavirin Mylan je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C vírusu (HCV) infekcie a smie sa používať len ako súčasť kombinovaného režimu s interferónom (dospelí, deti (vo veku 3 roky a viac) a dospievajúci). Monoterapia s ribavirinom sa nesmie používať.

Neexistujú žiadne informácie o bezpečnosti alebo účinnosti použitia Ribavirinu s inými formami interferónu (t.j. nie alfa-2b).

Prečítajte si špecifické informácie v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) o predpisovaní interferónu alfa-2b.

Predtým neliečený pacienti

Dospelí pacienti (vo veku 18 rokov alebo starší): Ribavirin Mylan je indikovaný, v kombinovanom režime s interferónom alfa-2b, na liečbu dospelých pacientov so všetkými typmi chronickej hepatitídy C, s výnimkou genotypu 1, ktorí neboli v minulosti liečení, bez dekompenzácie pečene, so zvýšenými hodnotami aminotransferázy alanínu (ALT), ktorí sú pozitívni na sérum HCV-RNA (pozrite časť 4.4).

Pediatrickí pacienti (deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci): Ribavirin Mylan je indikovaný, v kombinovanom režime s interferónom alfa-2b, na liečbu detí vo veku 3 roky a viac a pre dospievajúcich, ktorí majú všetky typy chronickej hepatitídy C, s výnimkou genotypu 1, ktorí neboli v minulosti liečení, bez dekompenzácie pečene a ktorí sú pozitívni na sérum HCV-RNA. Rozhodnutie neodložiť liečbu až do dospelosti musí vziať do úvahy, že kombinovaná liečba môže spôsobiť inhibíciu rastu, ktorá môže byť u niektorých pacientov ireverzibilná. Rozhodnutie o liečbe sa má robiť pre každý prípad zvlášť (pozrite časť 4.4.).

Predtým liečení pacienti

Dospelí pacienti: Ribavirin Mylan je indikovaný, v kombinácii s interferónom alfa-2b, na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí v minulosti reagovali (s normalizáciou ALT na konci liečby) na monoterapiu s interferónom alfa, ale ktorí následne mali relaps (pozrite časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou chronickej hepatitídy C.

Ribavirin Mylan sa musí užívať v kombinácii s interferónom alfa-2b.

Prečítajte si špecifické informácie v Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC) o predpisovaní interferónu alfa-2b.

Dávkovanie

Dávka Ribavirinu Mylan závisí na pacientovej telesnej hmotnosti (tabuľka 1). Ribavirin sa má podávať každý deň orálne, v dvoch rozdelených dávkach (ráno a večer) s jedlom.

Dospelí pacienti:

Ribavirin Mylan sa musí používať v kombinácii s interferónom alfa-2b (3 milióny medzinárodných jednotiek (MIU) trikrát v týždni).

Podávaný režim sa má voliť na základe očakávanej účinnosti a bezpečnosti kombinovanej liečby pre jednotlivých pacientov (pozrite časť 5.1).

Tabuľka 1. Dávka Ribavirinu Mylan podľa telesnej hmotnosti		
Pacientova váha (kg)	Denná dávka Ribavirinu Mylan	Počet 200 mg kapsúl
<65	800 mg	4
65 – 80	1,000 mg	5 ^b
81 - 105	1,200 mg	6 ^c
>105	1,400 mg	7 ^d

a: 2 ráno, 2 večer

b: 2 ráno, 3 večer

c: 3 ráno, 3 večer

d: 3 ráno, 4 večer

Ribavirin v kombinácii s interferónom alfa-2b:

Dĺžka liečby: Na základe klinických štúdií sa pacientom odporúča aspoň šesť mesačná liečba.

V priebehu klinických štúdií, kde liečili pacienti jeden rok, pacienti, ktorí nereagovali virologicky po šiestich mesiacoch liečby (nedosiahli HCV-RNA pod nižší limit zistiteľnosti) majú malú pravdepodobnosť, že budú trvalo virologicky reagovať (HCV-RNA pod nižší limit zistiteľnosti šesť mesiacov po zastavení liečby).

Dĺžka liečby - Predtým neliečení pacienti

- **Genotypy Non-1:** Rozhodnutie predĺžiť liečbu na jeden rok u pacientov s negatívnou hodnotou HCV-RNA po šesť mesačnej liečbe sa má urobiť na základe iných prognostických faktorov (napr. vek >40 rokov, muži, premostená fibróza).

Dĺžka liečby - opakovaná liečba

- **Genotyp 1:** U pacientov s negatívnou hodnotou HCV-RNA má liečba po šesť mesačnej liečbe pokračovať ďalších 6 mesiacov (t.j. celkovo jeden rok).
- **Genotypy Non-1:** Rozhodnutie predĺžiť liečbu na jeden rok u pacientov s negatívnou hodnotou HCV-RNA po šesť mesačnej liečbe sa má urobiť na základe iných prognostických faktorov (napr. vek >40 rokov, muži, premostená fibróza).

Pediatrická populácia :

Upozornenie: Pre pacientov s hmotnosťou <47 kg, alebo ktorí nie sú schopní zhltnúť kapsuly, je Ribavirin k dispozícii v orálnom roztoku a má sa používať, ak je to vhodné:

Dávkovanie v pediatrickej populácii je podmienené telesnou hmotnosťou pre Ribavirin Mylan a pre interferón alfa-2b plochou popvrchu tela.

Dávka, ktorá sa má podávať pri kombinovanej liečbe s interferónom alfa-2b:

V klinických štúdiách na tejto populácii ribavirin a interferón alfa-2b boli podávané v dávkach 15 mg/kg/deň a 3 milióny medzinárodných jednotiek (MIU) trikrát v týždni (**Tabuľka 2**).

Tabuľka 2: Ribavirin Mylan, pediatrická dávka na základe telesnej hmotnosti pri použití v kombinácii s interferónom alfa-2b u detí a dospievajúcich		
Pacientova váha (kg)	Denná dávka Ribavirinu	Počet 200 mg kapsúl
47 - 49	600 mg	3 kapsuly ^a
50 - 65	800 mg	4 kapsuly ^b
>65	Prečítajte tabuľku na dávkovanie pre dospelých (Tabuľka 1)	

^a1 ráno, 2 večer

^b2 ráno, 2 večer

Dĺžka liečby pre deti a pre dospievajúcich

Genotyp 2 alebo 3: Odporúča sa liečba trvajúca 24 týždňov.

Modifikácia dávky pre všetkých pacientov

Ak nastanú vážne nežiadúce účinky alebo ak sa zistia abnormálne laboratórne výsledky v priebehu liečby s Ribavirinom Mylan a s peginterferónom alfa-2b alebo s interferónom alfa-2b, zmeňte dávkovanie každého lieku, ak je to vhodné, až kým nežiadúce účinky neustúpia. Pre klinické štúdie boli pripravené smernice na modifikácie dávkovania (pozrite Smernice na modifikáciu dávkovania, **Tabuľka 3**). Keďže je možné, že dodržovanie dávkovania je dôležité pre výsledok liečby, dávky sa majú dodržiavať čo najbližšie k odporúčanej štandardnej dávke. Nie je možné vylúčiť, že znížená dávka ribavirinu by nemala potenciálne negatívny vplyv na výslednú účinnosť.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Tabuľka 3: Smernice na modifikáciu dávkovania			
<u>Laboratórne hodnoty</u>	Znížte len dennú dávku Ribavirinu Mylan (pozri upozornenie 1), ak:	Znížte len dávku interferónu alfa-2b (pozri upozornenie 2), ak:	Ukončíte kombinovanú liečbu, ak bude nahlásená dole uvedená hodnota vyšetrenia**:
Hemoglobín	<10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dospelí: Hemoglobín u pacientov, ktorí mali stabilnú srdcovú chorobu. Pediatricí pacienti: netýka sa (pozrite časť 4.4)	≥ 2 g/dl zníženie hemoglobínu v priebehu ktoréhokoľvek 4 týždňového obdobia počas liečby (permanentné zníženie dávky)		<12 g/dl po 4 týždňovom znížení dávky
Leukocyty	-	$<1.5 \times 10^9/l$	$<1.0 \times 10^9/l$
Neutrofily	-	$<0.75 \times 10^9/l$	$< .5 \times 10^9/l$
Trombocyty	-	Dospelí $<50 \times 10^9/l$ Pediatricí pacienti $<70 \times 10^9/l$	Dospelí $<25 \times 10^9/l$ Pediatricí pacienti $<50 \times 10^9/l$
Bilirubín – Priamy	-	-	$>2.5 \times \text{ULN}^{**}$
Bilirubín – Nepriamy	$>5\text{mg/dl}$	-	Dospelí $>4 \text{ mg/dl}$ Pediatricí pacienti $>5 \text{ mg/dl}$ (na >4 týždne)
Kreatinín v sére	-	-	$> 2.0 \text{ mg/dl}$
Klírens kreatinínu			Ukončíte liečbu Ribavirinom Mylan, ak $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$
Alanín aminotransferáza (ALT) alebo Aspartát aminotransferáza (AST)	-		2 x základná hladina a $>10 \times \text{ULN}^*$ alebo 2 x základná hladina a $>10 \times \text{ULN}^*$

* Horná hranica normálu

** Prečítajte si v SPC modifikáciu dávky a zastavenie pre interferón alfa-2b

Poznámka 1: U dospelých pacientov sa 1. dávka Ribavirinu Mylan zredukuje o 200 mg/day (s výnimkou pacientov, ktorí dostávajú 1,400 mg dávku, ktorá sa má zredukovať o 400 mg/day). Podľa potreby sa 2. dávka Ribavirinu Mylan zredukuje o ďalších 200 mg/day. Pacienti, ktorých dávka Ribavirinu Mylan sa zredukuje na 600 mg denne dostanú jednu 200 mg kapslu ráno a dve 200 mg kapsle večer.

Pre deti a dospievajúcich, liečených s Ribavirinom Mylan plus s interferónom alfa-2b, zredukujte dávku Ribavirinu Mylan na 7.5 mg/kg/deň.

Poznámka 2:

Pre deti a dospievajúcich, liečených s Ribavirinom Mylan plus s interferónom alfa-2b, zredukujte dávku interferónu alfa-2b o polovicu.

Osobitné skupiny pacientov

Použitie pri poruche funkcie obličiek: Farmakokinetika ribavirinu sa mení u pacientov s poškodenou činnosťou obličiek následkom redukcie zdanlivého klírensu kreatinínu u týchto pacientov (pozrite časť 5.2). Preto sa odporúča kontrolovať funkciu obličiek u všetkých pacientov pred začatím liečby Ribavirinom Mylan. Pacienti s klírensom kreatinínu $< 50 \text{ ml/min}$ sa nesmú liečiť s Ribavirinom Mylan (pozrite časť 4.3). Pacienti s poškodenou funkciou obličiek sa musia sledovať pozornejšie aby sa nestali anemickými. Ak sa sérum kreatinín zvýši na $> 2 \text{ mg/dl}$, (Tabuľka 3), tak sa musí prestať podávať Ribavirin Mylan s interferónom alfa-2b.

Použitie pri poruche funkcie pečene :Medzi ribavirínom a funkciou pečene zrejme nedochádza k žiadnej farmakokinetickej interakcii (pozrite časť 5.2). Preto nie je potrebné meniť dávku Ribavirinu Mylan u pacientov s poškodenou pečeňou. Použitie ribavirinu je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a lebo dekompenzovanou cirhózou (pozri časť 4.3)

Použitie u starších (≥ 65 rokov): Vek zrejme nemá žiaden významný vplyv na farmakokinetiku ribavirinu. Napriek tomu, tak ako u mladších pacientov, funkcia obličiek sa musí kontrolovať pred začatím liečby s Ribavirinom Mylan (pozrite časť 5.2).

Pediatrická populácia (pacienti mladší ako 18 rokov): Ribavirin Mylan sa môže dávať v kombinácii s interferónom alfa-2b deťom vo veku 3 roky a viac a dospievajúcim. Výber formulácie závisí na vlastnostiach jednotlivých pacientov (pozrite časť 5.2). Bezpečnosť a účinnosť Ribavirinu Mylan s pegylovaným alebo s inými formami interferónu (t.j. nie alfa-2b) u týchto pacientov nebola skúmaná.

Pacienti co-infikovaní s HCV/HIV: U pacientov liečených s NRTI spolu s ribavirinom a s interferónom alfa-2b sa môže zvýšiť riziko mitochondriálnej toxicity, laktickej acidózy a hepatickej dekompenzácie (pozrite časť 4.4). Prečítajte si, prosím aj príslušné informácie o antiretrovirálnych liekoch.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Gravidné ženy (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.3). Ribavirin Mylan sa nesmie začať podávať, kým sa neobdrží negatívny výsledok testu gravidity bezprostredne pred začatím liečby.
- Laktácia.
- Anamnéza závažného už existujúceho ochorenia srdca, vrátane nestabilizovaného alebo nekontrolovaného ochorenia srdca, v uplynulých šiestich mesiacoch (pozri časť 4.4).
- Pacienti so závažnými, oslabujúcimi zdravotnými ťažkosťami.
- Pacienti s chronickým zlyhaním obličiek, pacienti s klírensom kreatinínu < 50 ml/min a/alebo pacienti na hemodialýze.
- Ťažké poškodenie funkcie pečene (podľa Child-Pughovej klasifikácie B alebo C) alebo dekompenzovaná cirhóza pečene.
- Hemoglobínopatie (napr. talasémia, kosáčikovitá anémia).
- Začatie liečby peginterferónom alfa-2b je kontraindikované u HCV/HIV pacientov s cirhózou a Child-Pughovým skóre ≥ 9.

Deti a dospievajúci:

- Závažné psychiatrické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu.

Z dôvodu súbežného podávania interferónu alfa-2b:

- Autoimunitná hepatitída alebo anamnéza autoimunitného ochorenia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS):

U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu, a to počas kombinovanej liečby Ribavirinom s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospievajúcich liečených Ribavirinom v kombinácii s interferónom alfa-2b boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, myšlienky na samovraždu alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientami, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychiatrické nežiaduce reakcie (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým ako sú vražedné myšlienky), bipolárnej poruchy, mánie, zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek znaky alebo príznaky psychiatrických porúch.

Ak sa takéto symptómy objavajú, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychiatrické symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistí pomýšľanie na samovraždu, odporúča sa liečbu Ribavirínom a peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

Pacienti so závažnými psychiatrickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze: Ak sa považuje liečba Ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychiatrickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individualizovanom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychiatrického ochorenia.

- Použitie Ribavirínu a interferónu alfa-2b alebo peginterferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich so závažným psychiatrickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pacienti s užívaním/zneužívaním návykových látok:

Pacienti infikovaní HCV, u ktorých sa súčasne vyskytuje porucha v súvislosti s užívaním návykových látok (alkohol, konope, atď.), majú zvýšené riziko rozvoja psychických porúch alebo zhoršenia už existujúcich psychických porúch, keď sa liečia interferónom alfa. Ak je u týchto pacientov liečba interferónom alfa považovaná za nevyhnutnú, prítomnosť psychických komorbidít a potenciál pre ďalšie užívanie návykových látok majú byť dôkladne posúdené a primerane zvládnuté pred začatím liečby. Ak je to nevyhnutné, má sa na posúdenie, liečbu a sledovanie pacienta zvážiť interdisciplinárny prístup vrátane poskytovateľa zdravotnej starostlivosti v odbore psychiatria alebo špecialistu na liečbu závislosti. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní počas liečby a aj po skončení liečby. V prípade opätovného výskytu alebo rozvoja psychických porúch a užívania návykových látok sa odporúča včasná intervencia.

Pediatrická populácia: Rast a vývin:

Počas trvania kombinovanej liečby interferónom (štandardný a pegylovaný)/ribavirínom, trvajúcej až do 48 týždňov u pacientov vo veku 3 až 17 rokov, bola strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu častá (pozri časti 4.8 a 5.1). Dlhodobé údaje dostupné u detí liečených kombinovanou liečbou s pegylovaným interferónom/ribavirínom ukazujú na značnú retardáciu rastu. U tridsiatichdvoch percent (30/94) jedincov sa 5 rokov po ukončení liečby preukázalo zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek o > 15 percentilov.

Dlhodobejšie údaje dostupné u detí liečených kombinovanou liečbou so štandardným interferónom/ribavirínom tiež ukazujú na značnú retardáciu rastu (zníženie percentilu telesnej výšky o > 15 percentilov v porovnaní na začiatku) u 21 % (n=20) detí napriek tomu, že boli viac ako 5 rokov bez liečby. Výsledná telesná výška v dospelosti bola dostupná u 14 z týchto detí a preukázala, že 10 až 12 rokov po ukončení liečby 12 detí naďalej vykazovalo deficit telesnej výšky o > 15 percentilov.

Hodnotenie prínosu/rizika u detí pre každý prípad:

Očakávaný prínos liečby sa má starostlivo zvážiť vzhľadom na bezpečnostné zistenia, pozorované u detí a dospievajúcich v klinických skúšaniach (pozri časti 4.8 a 5.1).

- Je dôležité zvážiť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu telesnej výšky.
- Toto riziko sa má zvážiť vzhľadom na charakteristiku ochorenia dieťaťa, ako sú známky progresie ochorenia (významná fibróza), súbežné ochorenia, ktoré môžu negatívne ovplyvniť progresiu ochorenia (ako je koinfekcia HIV), ako aj prognostické faktory odpovede (HCV genotyp a záťaž vírusom).

Vždy, keď je to možné, má sa dieťa liečiť po náhlom raste v puberte, aby sa znížilo riziko inhibície rastu. Aj keď sú údaje obmedzené, v päťročnej dlhodobej observačnej štúdii sa v sledovaní po ukončení liečby nezaznamenal žiadny dôkaz o dlhotrvajúcich účinkoch na pohlavné dospievanie.

Na základe výsledkov klinických skúšaní je použitie ribavirínu ako monoterapie neúčinné a Ribavirin sa nesmie používať samostatne. Bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby bola stanovená len pre používanie kapsúl ribavirínu súbežne s injekčným roztokom peginterferónu alfa-2b alebo interferónu alfa-2b.

Vo vybraných štúdiách s chronickou hepatítidou C sa pred zaradením do štúdie všetkým pacientom urobila biopsia pečene. V určitých prípadoch (t.j. pacienti s genotypom 2 a 3) je však liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pečene pred začatím liečby sa musí konzultovať so súčasnými liečebnými postupmi.

Hemolýza: V klinických skúšaníach sa až u 14 % dospelých pacientov a 7 % detí a dospievajúcich, liečených Ribavirinom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b, pozoroval pokles hladín hemoglobínu na < 10 g/dl. I keď ribavirín nemá priame kardiovaskulárne účinky, anémia spojená s užívaním Ribavirinu môže vyústiť do zhoršenia funkcie srdca alebo do exacerbácie symptómov koronárneho ochorenia či do oboch. Preto musí byť Ribavirin Mylan pacientom s existujúcim ochorením srdca podávaný so zvýšenou opatrnosťou (pozri časť 4.3). Pred zahájením liečby sa musí vyhodnotiť stav srdca a v jej priebehu sa musí klinicky monitorovať. Ak dôjde k akémukoľvek zhoršeniu stavu, liečba sa musí zastaviť (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárny systém: Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a/alebo s prekonanými alebo súčasnými poruchami srdcového rytmu musia byť dôkladne sledovaní. Odporúča sa urobiť elektrokardiogramy pred zahájením liečby a opakovane v jej priebehu všetkým pacientom, ktorí majú už existujúce abnormality srdca. Srdcové arytmie (najmä supraventrikulárne) zvyčajne odpovedajú na konvenčnú terapiu, môžu si však vyžadovať ukončenie liečby. Nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

Akútna hypersenzitivita: Ak sa rozvinie akútna reakcia z precitlivenosti (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia), liečba Ribavirin Mylan sa musí ihneď ukončiť a treba začať s primeranou medikamentóznou liečbou. Prechodné ťažkosti nie sú dôvodom na prerušenie liečby.

Očné zmeny: Ribavirin sa používa v kombinovanej liečbe s alfa interferónmi. V kombinovanej liečbe s alfa interferónmi sa v zriedkavých prípadoch hlásila retinopatia vrátane retinálneho krvácania, retinálne exsudáty, papiloedém, neuropatia očného nervu a oklúzia retinálnej tepny alebo žily, ktorá môže mať za následok stratu videnia. Všetkým pacientom sa musí pred začiatkom liečby urobiť očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zníženie alebo stratu videnia sa musí podrobiť bezodkladnému a kompletnému očnému vyšetreniu. Pacienti s preexistujúcimi oftalmologickými poruchami (napr. diabetická alebo hypertenzná retinopatia) sa majú podrobiť počas kombinovanej liečby s alfa interferónmi pravidelným oftalmologickým vyšetreniam. Kombinovaná liečba s alfa interferónmi sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo zhoršujúce sa oftalmologické poruchy.

Funkcia pečene: Každý pacient, u ktorého dôjde ku významným odchýlkam vo funkcii pečene, musí byť starostlivo sledovaný. U pacientov, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných markerov, čo môže naznačovať dekompenzáciu pečene, liečbu ukončíte.

Potenciál pre exacerbáciu imunosupresie: V literatúre sú hlásenia o výskyte pancytopenie a o útlme kostnej drene, ku ktorým došlo v priebehu 3 až 7 týždňov po podaní peginterferónu a ribavirínu podaného súbežne s azatioprinom. Táto myelotoxická bola reverzibilná do 4 až 6 týždňov po vysadení antivirotickej terapie proti hepatitíde C a súčasne podávaného azatioprinu a neobnovila sa po opätovnom zavedení ktoréhokoľvek z týchto liečiv podávaných v monoterapii (pozri časť 4.5).

Špecifické doplnkové monitorovanie štítnej žľazy u detí a dospievajúcich:

Približne u 12 až 21 % detí liečených Ribavirinom a interferónom alfa-2b (pegylovaným a nepegylovaným) sa vyvinulo zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). U ďalších približne 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby interferónom alfa-2b, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu interferónom alfa-2b (pegylovaným

a nepeglylovaným) možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby Ribavirínom a interferónom alfa-2b a počas liečby Ribavirínom a peginterferónom alfa-2b sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospelávajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

HCV/HIV koinfekcia:

Mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza:

So zvýšenou opatrnosťou sa musí postupovať u HIV pozitívnych pacientov koinfikovaných HCV, ktorí sú liečení režimom s nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor - NRTI) (najmä ddI a d4T), s pridruženou liečbou interferónom alfa-2b/ribavirínom. U HIV pozitívnej populácie používajúcej režim s NRTI spolu s ribavirínom, musia starostlivo monitorovať ukazovatele mitochondriálnej toxicity a laktátovej acidózy. Predovšetkým:

- súbežné podávanie Ribavirin Mylan a didanozínu sa neodporúča kvôli riziku mitochondriálnej toxicity (pozri časť 4.5).
- súbežnému podávaniu Ribavirin Mylan a stavudínu sa treba vyhnúť, aby sa obmedzilo riziko prekročenia mitochondriálnej toxicity.

Hepatálna dekompenzácia u pacientov s HCV/HIV koinfekciou s pokročilou cirhózou:

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou, ktorí sú liečení vysoko aktívnou antiretrovírusovou terapiou (HAART), môžu mať zvýšené riziko vzniku dekompenzácie pečene a smrti. Riziko môže u tejto podskupiny pacientov zvýšiť pridanie liečby alfa interferónom v monoterapii alebo v kombinácii s ribavirínom. U pacientov liečených kombinovanou terapiou Ribavirínom Mylan s interferón alfa-2b alebo peginterferón alfa-2b a zidovudínom, je zvýšené riziko rozvoja anémie. Ďalšie vstupné faktory, ktoré môžu byť u koinfikovaných pacientov spojené s vyšším rizikom pečenej dekompenzácie, zahŕňajú liečbu didanozínom a zvýšenú koncentráciu bilirubínu v sére. Koinfikovaní pacienti liečení oboma typmi terapie, antiretrovírusovou (ARV) a protihepatitídovou, majú byť starostlivo monitorovaní s vyhodnocovaním Child-Pughovho skóre. U pacientov, u ktorých dôjde k progresii pečenej dekompenzácie, sa má okamžite prerušiť ich protihepatitídová liečba a má sa prehodnotiť ARV terapia.

Hematologické abnormality u pacientov s HCV/HIV koinfekciou:

Pacienti s HCV/HIV koinfekciou liečení peginterferónom alfa-2b/ribavirínom a HAART môžu byť, v porovnaní s pacientami, ktorí majú monoinfekciu HCV, vo zvýšenej miere ohrození vývojom hematologických abnormalít (ako sú neutropénia, trombocytopénia a anémia). Aj keď sa to u väčšiny z nich dá zvládnuť redukciou dávky, v tejto populácii pacientov je potrebné vykonávať starostlivé sledovanie hematologických parametrov (pozri časť 4.2 a nižšie „Laboratórne testy“ a časť 4.8). Pacienti, ktorí sa liečia Ribavirínom a zidovudínom majú zvýšené riziko vzniku anémie. Súbežné používanie ribavirínu so zidovudínom sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Pacienti s nízkym počtom CD4:

Dostupné informácie týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti u pacientov s koinfekciou HCV/HIV, ktorí majú hladiny CD4 nižšie ako 200 buniek/ μ l, sú obmedzené (n = 25). Z tohto dôvodu je pri liečbe pacientov s nízkym počtom CD4 potrebná zvýšená opatrnosť.

Obznámte sa, prosím, aj s príslušným súhrnom charakteristických vlastností antiretrovírusových liekov, ktoré sa používajú súbežne s liečbou HCV, aby ste sa dozvedeli potrebné informácie a ako zvládať toxicity špecifické pre každý z liekov a možné prekryvanie sa toxicít s Ribavirínom a peginterferónom alfa-2b.

Poruchy zubov a ďasien: U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu Ribavirínu a peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou Ribavirínu a peginterferónu alfa-2b alebo interferónu alfa-2b pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky.

Niektorí pacienti navyše môžu zvracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

Laboratórne testy: Pred zahájením liečby sa musia všetkým pacientom vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz [complete blood count - CBC] a diferenciálny krvný obraz, počet krvných doštičiek, elektrolyty, sérový kreatinín, testy pečeňových funkcií, kyselina močová). Akceptovateľné bazálne hodnoty, ktoré možno považovať za smerodajné pred zahájením liečby Ribavirin Mylan:

- | | |
|---------------------|---|
| • hemoglobín | dospelí: ≥ 12 g/dl (ženy); ≥ 13 g/dl (muži)
deti a dospievajúci: ≥ 11 g/dl (dievčatá); ≥ 12 g/dl (chlapci) |
| • trombocyty | $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ |
| • počet neutrofilov | $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ |

Laboratórne vyšetrenia sa musia vykonať v 2. a 4. týždni liečby a potom periodicky podľa klinickej potreby. HCV-RNA sa má počas liečby merať periodicky (pozri časť 4.2).

Pre ženy v plodnom veku: Pacientkám v plodnom veku sa musí raz mesačne v priebehu liečby a počas štyroch mesiacov po jej ukončení rutinne vykonávať tehotenský test. Partnerkám pacientov mužského pohlavia sa tak isto raz mesačne v priebehu liečby a počas ďalších sedem mesiacov po jej ukončení musí rutinne robiť tehotenský test (pozri časť 4.6).

Hladina kyseliny močovej sa môže pri liečbe Ribavirin Mylan zvýšiť kvôli hemolýze. Pre možnosť rozvoja dny musia byť predisponovaní pacienti starostlivo sledovaní.

Použitie u pacientov so zriedkavými dedičnými poruchami: Každá kapsula Ribavirin Mylan obsahuje 15 mg laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými ochoreniami, ako sú intolerancia galaktózy, Lappova deficiencia laktázy alebo glukózo-galaktóza, malabsorpcia, nesmú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Výsledky *in vitro* štúdií za použitia mikrozomových prípravkov tak z ľudskej, ako aj z kryšej pečene nedokázali, že by bol metabolizmus ribavirínu sprostredkovaný enzýmami cytochrómu P450. Ribavirín neinhibuje enzýmy cytochrómu P450. Štúdie toxicity nepriniesli dôkaz o indukcii pečeňových enzýmov ribavirínom. Preto je možnosť interakcií na báze enzýmu P450 minimálna.

Ribavirín, keďže má inhibičný účinok na inozín-monofosfátdehydrogenázu, môže zasahovať do metabolizmu azatioprinu, čo eventuálne môže viesť ku kumulácii 6-metyltioinozín-monofosfátu (6-MTIMP), ktorý sa spája so vznikom myelotoxicity u pacientov liečených azatioprinom. Má sa vyhnúť použitiu pegovaného interferónu alfa a ribavirínu podaného súbežne s azatioprinom. V jednotlivých prípadoch, ak prínos podávania ribavirínu súčasne s azatioprinom oprávňuje podstúpiť možné riziko, odporúča sa dôkladne monitorovať hematologické parametre počas súbežného podávania azatioprinu so zreteľom odhaliť známky myelotoxicity – v prípade, že k nej dôjde, treba liečbu týmito liekmi ukončiť (pozri časť 4.4).

Štúdie interakcií medzi Ribavirinom a inými liekmi neboli vykonané, s výnimkou peginterferónu alfa-2b, interferónu alfa-2b a antacid.

Interferón alfa-2b: Vo farmakokinetickej štúdii s viacnásobným podávaním liekov neboli zaznamenané žiadne farmakokinetické interakcie medzi Ribavirinom a peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b.

Antacidá: Biologická dostupnosť ribavirínu v dávke 600 mg sa pri súčasnom podaní antacid obsahujúcich magnézium, alumínium a simetikón znížila; AUC_{0-12} klesla o 14 %. Je možné, že zníženie

biologickej dostupnosti v tejto štúdii bolo zapríčinené oneskoreným prechodom ribavirínu alebo zmenou pH. Táto interakcia sa nepovažuje za klinicky relevantnú.

Nukleozidové analógy: Používanie nukleozidových analógov, či už samotných, alebo v kombinácii s inými nukleozidmi, spôsobilo laktátovú acidózu. Farmakologicky ribavirín *in vitro* zvyšuje hladiny fosforylovaných metabolitov purínových nukleozidov. Tento účinok môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy indukovanej analógmi purínových nukleozidov (napr. didanozín alebo abakavir). Súbežné používanie Ribavirin Mylan a didanozínu sa neodporúča. Boli hlásené prípady mitochondriálnej toxicity, hlavne laktátovej acidózy a pankreatitídy, z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri časť 4.4). Hlásila sa exacerbácia anémie spôsobená ribavirínom, ak bol zidovudín súčasťou použitej schémy na liečbu HIV, hoci presný mechanizmus zostáva neobjasnený. V dôsledku zvýšeného rizika anémie sa súbežné používanie ribavirínu so zidovudínom neodporúča (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť nahradenie zidovudínu v schéme kombinovanej antiretrovírusovej liečby (ARV), ak už je nasadená. Toto by mohlo byť osobitne dôležité u pacientov so známou anémiou v anamnéze vyvolanou zidovudínom.

Vzhľadom na dlhý polčas môžu potenciálne interakcie pretrvávajúť až do dvoch mesiacov po ukončení liečby ribavirínom (pozri časť 5.2).

Nie je dôkaz o tom, že by ribavirín vykazoval interakciu s nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy alebo s inhibítormi proteáz.

V literatúre sú protikladné zistenia o súbežnom podávaní abakaviru a ribavirínu. Niektoré údaje naznačujú, že u HIV/HCV koinfikovaných pacientov, ktorí dostávajú ARV obsahujúcu abakavir, môže byť riziko nižšej miery odpovede na liečbu pegylovaným interferénom/ribavirínom. Ak sa oba lieky podávajú súbežne, má sa postupovať s opatrnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Pacientky ženského pohlavia: Ribavirin Mylan nesmú používať gravidné ženy (pozri časti 4.3 a 5.3). Mimoriadna starostlivosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientok (pozri časť 5.3). Liečba Ribavirin Mylan sa nesmie zahájiť, kým sa neobdrží negatívny výsledok testu gravidity bezprostredne pred zahájením liečby. Ženy v plodnom veku musia počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. V tomto období sa raz mesačne musia rutinne vykonávať tehotenské testy. Ak pacientka otehotnie v priebehu liečby alebo počas nasledujúcich štyroch mesiacov po jej ukončení, musí byť poučená o významnom riziku teratogénneho účinku ribavirínu na plod.

Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky: Mimoriadna starostlivosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia partneriek mužov, ktorí užívajú Ribavirin Mylan (pozri časti 4.3 a 5.3). Ribavirín sa akumuluje intracelulárne a z tela sa vylučuje len veľmi pomaly. Nie je známe, či ribavirín obsiahnutý v spermiiach uplatní svoje potenciálne teratogénne alebo genotoxické účinky na ľudské embryo/plod. Aj keď údaje o približne 300 prospektívne sledovaných gravidít, pri ktorých bol jeden z rodičov vystavený ribavirínu, neukázali zvýšené riziko malformácie oproti bežnej populácii, ani akýkoľvek špecifický typ malformácie, musia byť buď pacienti mužského pohlavia alebo ich partnerky v plodnom veku poučení o nevyhnutnosti používania účinnej antikoncepcie v priebehu liečby Ribavirin Mylan a počas nasledujúcich siedmich mesiacov. Muži, ktorých partnerky sú gravidné, musia byť poučení o nutnosti používať kondóm, aby sa minimalizoval prenos ribavirínu na partnerku.

Gravidita

Používanie Ribavirin Mylan počas gravidity je kontraindikované.

Laktácia

Nie je známe, či sa ribavirin vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií u dojčených detí sa dojčenie musí pred začatím liečby ukončiť.

Fertilita

Predklinické údaje:

- Fertilita: V štúdiách na zvieratách ribavirín vyvolával reverzibilné účinky na spermatogézu (pozri časť 5.3).
- Teratogenicitá: Významný teratogénny a/alebo embryocídny potenciál ribavirínu bol preukázaný u všetkých zvieracích druhov, na ktorých boli vykonané adekvátne štúdie, a to už pri tak nízkych dávkach, ako je jedna dvadsatina dávky odporúčanej pre človeka (pozri časť 5.3).
- Genotoxicita: Ribavirín indukuje genotoxicitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ribavirin Mylan nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; avšak v kombinácii použitý peginterferón alfa-2b alebo interferón alfa-2b takýto účinok môže mať. Preto pacienti, u ktorých sa v priebehu liečby rozvinie únava, somnolencia alebo zmätosť, musia byť upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Dospelí pacienti:

Bezpečnosť kapsúl Ribavirinu je vyhodnotená z údajov zo štyroch klinických skúšaní u pacientov, ktorí ešte neboli vystavení interferónu (predtým neliečení pacienti - naïve patients): v dvoch skúšaní sa skúmal Ribavirin tvrdá kapsula v kombinácii s interferónom alfa-2b, v dvoch skúšaní Ribavirinu tvrdá kapsula v kombinácii s peginterferónom alfa-2b.

Pacienti, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b a Ribavirinom po predchádzajúcom relapse po interferónovej liečbe, alebo pacienti, ktorí sú liečení kratšiu dobu, budú mať pravdepodobne lepší profil bezpečnosti, ako je opísaný ďalej.

Nežiaduce účinky uvedené v **Tabuľke 4** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní u dospelých doteraz neliečených pacientov liečených 1 rok a po uvedení lieku na trh. Určité množstvo nežiaducich účinkov sa zvyčajne pripisovalo liečbe interferónmi, ale tieto sa hlásili v súvislosti s liečbou hepatitídy C (v kombinácii s ribavirínom) a sú taktiež uvedené kvôli prehľadu v **Tabuľke 4**. Tiež sa zmieňujú v SPC pre peginterferón alfa-2b a interferón alfa-2b kvôli nežiaducim účinkom, ktoré možno pripísať monoterapii interferónmi. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce účinky uvedené pod nadpisom frekvencie s použitím nasledovných kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$, až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Nežiaduce účinky hlásené počas klinických skúšaní alebo počas použitia Ribavirinu s pegylovaným interferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b po uvedení na trh.	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída
Časté:	Bakteriálna infekcia (vrátane sepsy), plesňová infekcia, chrípka, infekcia dýchacích ciest, bronchitída, herpes simplex, sínusitída, otitis media, rinitída, infekcia močového traktu
Menej časté:	Infekcia v mieste podania injekcie, infekcia dolných dýchacích ciest
Zriedkavé:	Pneumónia*
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Nešpecifikovaný novotvar
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, neutropénia

Časté:	Hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia
Veľmi zriedkavé:	Aplastická anémia*
Neznáme:	Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	Precitlivenosť na liek
Zriedkavé:	Sarkoidóza*, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená)
Neznáme:	Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, systémový lupus erythematosus, vaskulitída, akútne reakcie z precitlivenosti vrátane urtikárie, angioedému, bronchokonstrikcie, anafylaxie
Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Anorexia
Časté:	Hyperglykémia, hyperurikémia, hypokalcémia, dehydratácia, zvýšená chuť do jedla
Menej časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridémia*
Psychické poruchy	
Veľmi časté:	Depresia, anxieta, emocionálna labilita, insomnia
Časté:	Samovražedné myšlienky, psychóza, agresívne správanie, zmätenosť, agitácia, hnev, zmena nálady, porucha správania, nervozita, porucha spánku, znížené libido, apatia, abnormálne slyšanie, plač
Menej časté:	Samovražedné pokusy, záchvaty paniky, halucinácie
Zriedkavé:	Bipolárna porucha
Veľmi zriedkavé:	Samovražda*
Neznáme:	Vražedné myšlienky*, mánia*, zmena duševného stavu
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závrat, sucho v ústach, narušená koncentrácia
Časté:	Amnézia, poruchy pamäti, synkopa, migréna, ataxia, parestézia, porucha hlasu, strata chuti, hypoestézia, hyperestézia, hypertónia, somnolencia, porucha pozornosti, tremor, porucha chuti
Menej časté:	Neuropatia, periférna neuropatia
Zriedkavé:	Záchvat (kŕče)*
Veľmi zriedkavé:	Cerebrovaskulárne krvácanie*, cerebrovaskulárna ischémia*, encefalopatia*, polyneuropatia*
Neznáme:	Faciálna paralýza, mononeuropatie
Poruchy oka	
Časté:	Porucha zraku, rozmazané videnie, konjunktivitída, podráždenie oka, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, suchosť oka
Zriedkavé:	Retinálne krvácania*, retinopatie (vrátane makulárneho edému)*, oklúzia retinálnej tepny*, oklúzia retinálnej žily*, neuritída očného nervu*, papilloedém*, strata zrakovej ostrosti alebo zrakového poľa*, retinálne exsudáty
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo, zhoršenie/strata sluchu, tinitus, bolesť ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Palpitácia, tachykardia
Menej časté:	Infarkt myokardu
Zriedkavé:	Kardiomyopatia, arytmia*
Veľmi zriedkavé:	Kardiálna ischémia*

Neznáme:	Perikardiálna efúzia*, perikarditída*
Poruchy ciev	
Časté:	Hypotenzia, hypertenzia, sčervenanie
Zriedkavé:	Vaskulitída
Veľmi zriedkavé:	Periférna ischémia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Dyspnoe, kašeľ
Časté:	Epistaxa, poruchy dýchania, kongescia v dýchacích cestách, kongescia v sínusoch, nazálna kongescia, rinorea, zvýšená sekrécia v horných dýchacích cestách, faryngolaryngeálna bolesť, neproduktívny kašeľ
Veľmi zriedkavé:	Pulmonárne infiltráty*, pneumonitída*, intersticiálna pneumonitída*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, abdominálna bolesť
Časté:	Ulcerózna stomatitída, stomatitída, ulcerácie v ústach, kolitída, bolesť vrchného pravého kvadrantu, dyspepsia, gastroezofageálny reflux*, glositída, chelitída, abdominálna distenzia, krvácanie z ďasien, gingivitída, riedka stolica, poruchy zubov, zápcha, plynatosť
Menej časté:	Pankreatitída, bolesť v ústach
Zriedkavé:	Ischemická kolitída
Veľmi zriedkavé:	Ulcerózna kolitída*
Neznáme:	Periodontálna porucha, dentálna porucha, pigmentácia jazyka
Poruchy pečene a žľových ciest	
Časté:	Hepatomegália, žltáčka, hyperbilirubinémia*
Veľmi zriedkavé:	Hepatolýza (vrátane úmrtí)*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopecia, pruritus, suchá pokožka, vyrážka
Časté:	Psoriáza, zhoršená psoriáza, ekzém, fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, nočné potenie, hyperhidróza, dermatitída, akné, furunkulóza, erytém, urtikária, poruchy kože, modrina, zvýšené potenie, abnormálna štruktúra vlasu, porucha nechťov*
Zriedkavé:	Sarkoidóza kože
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza*, multiformný erytém*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletárna bolesť
Časté:	Artritída, bolesť chrbtice, svalové spazmy, bolesť v končatine
Menej časté:	Bolesti kostí, svalová slabosť
Zriedkavé:	Rabdomyolýza*, myozitída*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Častejšie močenie, polyúria, abnormálny moč
Zriedkavé:	Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť*
Veľmi zriedkavé:	Nefrotický syndróm*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, poruchy menštruácie, dysmenorea, bolesť v prsníku, ochorenie vaječníka, ochorenie pošvy. <u>Muži</u> : impotencia, prostatitída, erektilná dysfunkcia. Sexuálna dysfunkcia (nešpecifikovaná)*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania

	injekcie, únava, stuhnutosť, pyrexia, ochorenie podobné chripke, asténia, podráždenosť
Časté:	Bolesť na hrudníku, diskomfort na hrudníku, periférny edém, nevoľnosť, bolesť v mieste podania injekcie, abnormálne cítenie sa, smäd
Menej časté:	Edém tváre
Zriedkavé:	Nekróza v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Zníženie hmotnosti
Časté:	Srdcový šelest

*Pokiaľ sa ribavirín vždy predpisuje s liekom s obsahom alfa interferónu, uvedené nežiaduce účinky lieku vrátane zohľadňujúcich skúsenosti po uvedení lieku na trh neumožňujú presne kvantifikovať frekvenciu, frekvencia hlásení uvedenej vyššie je z klinických skúšaní, v ktorých sa používal ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b (pegylovaným alebo nepegylovaným).

U 30 % pacientov, ktorí boli liečení Ribavirinu a peginterferónom alfa-2b, a u 37 % pacientov, ktorí boli liečení Ribavirinom a interferónom alfa-2b, sa pozoroval pokles koncentrácií hemoglobínu o > 4 g/dl. Hladiny hemoglobínu klesli pod 10 g/dl až u 14 % dospelých pacientov, a u 7 % detí a dospievajúcich, liečených Ribavirinom v kombinácii buď s peginterferónom alfa-2b alebo s interferónom alfa-2b.

Väčšina prípadov anémie, neutropénie a trombocytopénie bolo miernych (WHO stupeň 1 alebo 2). Vyskytlo sa niekoľko prípadov závažnejšej neutropénie u pacientov liečených Ribavirinu tvrdá kapsula v kombinácii s peginterferónom alfa-2b (WHO stupeň 3: 39 zo 186 [21 %]; a WHO stupeň 4: 13 zo 186 [7 %]); u 7 % pacientov v tejto liečebnej skupine bola hlásená aj leukopénia WHO stupňa 3.

U niektorých pacientov, liečených v klinických skúšaní Ribavirinom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b, sa pozoroval nárast hodnôt kyseliny močovej a nepriameho bilirubínu spojený s hemolýzou, avšak hodnoty sa vrátili k hodnotám pred liečbou počas štyroch týždňov po ukončení liečby. Len u veľmi málo pacientov z tých, ktorí mali zvýšené hladiny kyseliny močovej a boli liečení kombináciou liekov, sa vyvinula klinická dna a stav si u žiadneho z nich nevyžiadala úpravu liečby alebo vyradenie pacienta z klinického skúšania.

HCV/HIV koinfikovaní pacienti:

U pacientov s koinfekciou HCV/HIV liečených Ribavirinom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b boli v štúdiách hlásené ďalšie nežiaduce reakcie (ktoré neboli hlásené u pacientov s jednou infekciou) s frekvenciou > 5 %: orálna kandidóza (14 %), získaná lipodystrofia (13 %), znížené CD4 lymfocyty (8 %), znížená chuť do jedla (8 %), zvýšená gamaglutamyltransferáza (9 %), bolesť chrbta (5 %), zvýšená amyláza v krvi (6 %), zvýšená hladina kyseliny mliečnej v krvi (5 %), cytolytická hepatitída (6 %), zvýšená lipáza (6 %) a bolesť končatín (6 %).

Mitochondriálna toxicita:

U HIV-pozitívnych pacientov liečených NRTI režimom súbežne s ribavirínom pre HCV koinfekciu bola hlásená mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza (pozri časť 4.4).

Laboratórne hodnoty u pacientov s HCV/HIV koinfekciou:

Aj keď sa hematologické toxicity ako neutropénia, trombocytopénia a anémia vyskytovali u pacientov s HCV/HIV koinfekciou častejšie, vo väčšine prípadov sa dajú zvládnuť úpravou dávky, zriedkavo bolo potrebné predčasne ukončiť liečbu (pozri časť 4.4). Hematologické abnormality boli hlásené častejšie u pacientov liečených Ribavirinom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b ako u pacientov, ktorí dostávali Ribavirinom v kombinácii s interferónom alfa-2b. V štúdiu 1 (pozri časť 5.1) sa pokles absolútneho počtu neutrofilov pod 500 buniek/mm³ pozoroval u 4 % (8/194) pacientov a pokles trombocytov pod 50 000/mm³ u 4 % (8/194) pacientov liečených Ribavirinu tvrdá kapsula v kombinácii s peginterferónom alfa-2b. Anémia (hemoglobín < 9,4 g/dl) bola hlásená u 12 % (23/194) pacientov liečených Ribavirinom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b.

Pokles CD4 lymfocytov:

Liečba Ribavirinom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b bola spojená so znížením absolútneho počtu CD4+ buniek počas prvých 4 týždňov bez zníženia percenta CD4+ buniek. Pokles počtu CD4+ buniek bol reverzibilný po znížení dávky alebo ukončení liečby. Používanie Ribavirinu v kombinácii s peginterferónom alfa-2b nemalo pozorovateľný negatívny vplyv na kontrolu HIV virémie počas liečby alebo následného sledovania. Údaje o bezpečnosti u pacientov s koinfekciou, ktorí majú hladiny CD4+ < 200/μl, sú obmedzené (n = 25) (pozri časť 4.4).

Oboznámte sa, prosím, aj s príslušným súhrnom charakteristických vlastností antiretrovirových liekov, ktoré sa používajú súbežne s liečbou HCV, aby ste sa dozvedeli potrebné informácie a ako zvládať toxicity špecifické pre každý z liekov a možné prekryvanie sa toxicít s Ribavirinom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b.

Pediatrická populácia:

V kombinácii s peginterferónom alfa-2b

V klinickom skúšaní so 107 deťmi a dospelými pacientmi (vo veku 3 až 17 rokov) liečených kombinovanou liečbou s peginterferónom alfa-2b a Ribavirinom si úpravu dávky vyžadovalo 25 % pacientov, najčastejšie kvôli anémii, neutropénii a strate telesnej hmotnosti. Profil nežiaducich reakcií u detí a dospelých bol vo všeobecnosti podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých, i napriek tomu, že tu je špecifická pediatrická obava ohľadom inhibície rastu. Počas kombinovanej liečby trvajúcej až do 48 týždňov s pegylovaným interferónom alfa-2b a ribavirinom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu telesnej výšky. Strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu boli počas liečby veľmi časté (na konci liečby bol priemerný pokles percentilu telesnej hmotnosti o 15 percentilov a percentilu telesnej výšky o 8 percentilov oproti počiatočnému stavu) a rýchlosť rastu bola inhibovaná (< 3. percentil u 70 % pacientov). Deväťdesiatštyri zo 107 detí bolo zaradených do 5-ročného dlhodobého skúšania po liečbe. Účinky na rast boli slabšie u detí liečených 24 týždňov ako u detí liečených 48 týždňov. Od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého sledovania po liečbe bolo zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,3 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 2,6 percentilov. Dvadsaťštyri percent detí (11/46) liečených 24 týždňov a 40 % detí (19/48) liečených 48 týždňov malo od začiatku liečby do ukončenia 5-ročného dlhodobého sledovania po liečbe zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek o > 15 percentilov oproti východiskovým hodnotám percentilov na začiatku liečby. U jedenástich percent detí (5/46) liečených 24 týždňov a u 13 % detí (6/48) liečených 48 týždňov sa na konci 5-ročného dlhodobého sledovania po liečbe pozorovalo zníženie východiskových hodnôt percentilov na začiatku liečby o > 30 percentilov telesnej výšky pre daný vek. Telesná hmotnosť: od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého sledovania po liečbe sa znížil percentil telesnej hmotnosti pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,3 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 5,5 percentilov. Index telesnej hmotnosti (BMI) od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého skúšania po liečbe sa znížil percentil BMI pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,8 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 7,5 percentilov. Priemerný pokles percentilu telesnej výšky v 1. roku dlhodobého sledovania bol najvýznamnejší najmä u detí prepupertálneho veku. Zníženie výšky, váhy a skóre BMI Z pozorované počas fázy liečby u detí liečených 48-týždňovou liečbou sa v období na konci dlhodobého sledovania po liečbe, v porovnaní s bežnou populáciou, nevrátilo na úplne pôvodné hodnoty (pozri časť 4.4).

Vo fáze liečby tejto štúdie boli najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie u všetkých jedincov pyrexia (80 %), bolesť hlavy (62 %), neutropénia (33 %), únava (30 %), anorexia (29 %) a erytém v mieste podania injekcie (29 %). Iba jeden jedinec ukončil liečbu kvôli nežiaducej reakcii (trombocytopénia). Väčšina nežiaducich reakcií hlásených v štúdiu bola mierna alebo stredne závažná. Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 7 % (8/107) zo všetkých jedincov a zahŕňali bolesť v mieste podania injekcie (1 %), bolesť v končatine (1 %), bolesť hlavy (1 %), neutropéniu (1 %) a pyrexiu (4 %). Významné nežiaduce reakcie vyžadujúce si naliehavú liečbu, ktoré sa objavili v tejto populácii pacientov, boli nervozita (8 %), agresivita (3 %), hnev (2 %), depresia/depresívna nálada (4 %) a hypotyreóza (3 %) a 5 pacientov podstúpilo liečbu levotyroxínom kvôli hypotyreóze/zvýšenej hladine TSH.

V kombinácii s interferónom alfa-2b

V klinických skúšaníach na 118 detí a dospelých vo veku od 3 do 16 rokov, liečených kombinovanou liečbou interferón alfa-2b a Ribavirinom, ukončilo liečbu kvôli nežiaducim reakciám 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich reakcií v limitovanej študovanej populácii detí a dospelých podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu o 9 percentilov) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 percentilov), pozorované počas liečby. Počas 5-ročného obdobia následného sledovania po liečbe mali deti priemernú výšku 44. percentil, čo bolo pod priemerom normatívnej populácie a menej ako ich priemerná počiatočná výška (48. percentil). Dvadsať (21 %) z 97 detí malo > 15 percentilové zníženie v percentile výšky, z ktorých 10 z 20 detí malo > 30 percentilové zníženie v ich percentile výšky od začiatku liečby do konca dlhodobého následného sledovania (až 5 rokov). Výsledná telesná výška v dospelosti bola dostupná u 14 z týchto detí a preukázala, že 10 až 12 rokov po ukončení liečby, 12 detí naďalej vykazovalo deficit telesnej výšky o > 15 percentilov. Počas až 48 týždňovej kombinovanej liečby interferónom alfa-2b a Ribavirinom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti. Zníženie priemerného percentilu výšky od začiatku až do konca dlhodobého následného sledovania bolo obzvlášť nápadné u detí v prepuberálnom veku (pozri časť 4.4).

Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli, v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientami, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospelí pacienti, ktorí pokračovali v ďalších psychiatrických nežiaducich reakciách (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, pyrexia, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospelých, v porovnaní s dospelými pacientami, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Hlásené nežiaduce účinky uvedené v **Tabuľke 5** sú založené na skúsenostiach z dvoch multicentrických klinických skúšaní u detí a dospelých, kde sa používal Ribavirinom s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce účinky uvedené pod nadpisom frekvencie s použitím nasledovných kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5 Nežiaduce účinky hlásené veľmi často, často a menej často počas klinických skúšaní Ribavirinom v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b u detí a dospelých	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída
Časté:	Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pulmonárna infekcia, nasofaryngitída, streptokoková faryngitída, otitis media, sínusitída, absces zubu, chrípka, herpes úst, herpes simplex, infekcia močového traktu, vaginitída, gastroenteritída
Menej časté:	Pneumónia, askarióza, enterobióza, herpes zoster, celulitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Nešpecifikovaný novotvar
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, neutropénia
Časté:	Trombocytopénia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi časté:	Hypotyreóza
Časté:	Hypertyreóza, virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Anorexia, zvýšená chuť do jedla, znížená chuť do jedla
Časté:	Hypertriglyceridémia, hyperurikémia

Psychické poruchy	
Veľmi časté:	Depresia, insomnia, emocionálna labilita
Časté:	Samovražedné myšlienky, agresivita, zmätenosť, náchylnosť k afektom, porucha správania, agitácia, námesačnosť, anxieta, zmena nálady, nepokojnosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Menej časté:	Abnormálne správanie, depresívna nálada, emocionálna porucha, strach, nočné mory
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závrat
Časté:	Hyperkinéza, tras, porucha hlasu, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, narušená koncentrácia, somnolencia, porucha pozornosti, nekvalitný spánok
Menej časté:	Neuralgia, letargia, psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Menej časté:	Hemorágia spojovky, pruritus oka, keratitída, rozmazané videnie, fotofóbia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Srdcové poruchy	
Časté:	Tachykardia, palpácie
Poruchy ciev	
Časté:	Bledosť, sčervenanie
Menej časté:	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	Dyspnoa, tachypnoe, epistaxa, kašeľ, nazálna kongescia, nazálny podráždenie, rinorea, kýchanie, faryngolaryngeálna bolesť
Menej časté:	Dýchavičnosť, diskomfort v nose
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Abdominálna bolesť, horná abdominálna bolesť, vracanie, hnačka, nevoľnosť
Časté:	Ulcerácia v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, aftózna stomatitída, dyspepsia, cheilóza, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubu, porucha zubu, žalúdočné ťažkosti, bolesť v ústach
Menej časté:	Gingivitída
Poruchy pečene a žľových ciest	
Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Menej časté:	Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, vyrážka
Časté:	Pruritus, fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, hyperhydróza, akné, porucha kože, porucha nechty, odlišne sfarbená koža, suchá koža, erytém, modrina,
Menej časté:	Porucha pigmentácie, atopická dermatitída, odlupovanie kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletárna bolesť
Časté:	Bolesť v končatine, bolesť chrbta, svalová kontraktúra
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Enuréza, porucha močenia, urinálna inkontinencia, proteinúria

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, poruchy menštruácie, ochorenie pošvy, <u>Muži</u> : testikulárna bolesť
Menej časté:	Ženy: bolestivá menštruácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, únava, stuhnutosť, pyrexia, choroba podobná chrípke, asténia, nevoľnosť, podráždenosť
Časté:	Bolesť na hrudníku, edém, bolesť, pruritus v mieste podania injekcie, vyrážka v mieste podania injekcie, suchosť v mieste podania injekcie, pocit chladu
Menej časté:	Diskomfort na hrudníku, bolesť tváre, indurácia v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Spomalenie rýchlosti rastu (znížená výška a alebo telesná hmotnosť pre daný vek)
Časté:	Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zvýšenie hladiny tyreoglobulínu
Menej časté:	Pozitívne anti-tyroidné protilátky
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté:	Kožná lacerácia
Menej časté:	Kontúzia

Väčšina zmien laboratórnych hodnôt v klinickom skúšaní s ribavirinom/peginterferónom alfa-2b bola mierna alebo stredne závažná. Zníženie hemoglobínu, bielych krviniek, krvných doštičiek, neutrofilov a zvýšenie bilirubínu si môže vyžadovať zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.2). Zatiaľ čo boli počas klinického skúšania pozorované zmeny v laboratórnych hodnotách u niektorých pacientov liečených Ribavirinom použitého v kombinácii s peginterferónom alfa-2b sa hodnoty vrátili na začiatkové hladiny počas niekoľkých týždňov po ukončení liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V***.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach s Ribavirinom používaným v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b bolo najväčšie hlásené predávkovanie celkovou dávkou 10 g Ribavirinu (50 kapsúl po 200 mg) a 39 MIU interferónu alfa-2b (13 podkožných injekcií každá po 3 MIU), ktoré použil pacient v jeden deň pri pokuse o samovraždu. Pacient bol počas dvoch dní pozorovaný na pohybovosti a v tomto období sa u neho nezaznamenali žiadne nežiaduce reakcie z predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Priamo účinkujúce antivirotiká, nukleozidy a nukleotidy s výnimkou inhibítorov reverznej transkriptázy, ATC kód: J05A B04.

Mechanizmus účinku

Ribavirín (Ribavirin Mylan) je syntetický analóg nukleozidu, ktorý vykazuje *in vitro* aktivitu proti niektorým RNA a DNA vírusom. Mechanizmus, ktorým Ribavirín v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b účinkuje proti HCV, je neznámy.

Farmakodynamické účinky

Monoterapia perorálnymi formuláciami Ribavirinom bola skúmaná ako liečba chronickej hepatitídy C vo viacerých klinických skúšaní. Výsledky týchto skúšaní ukázali, že monoterapia Ribavirinu nemá účinok na eliminovanie vírusu hepatitídy (HCV-RNA) ani na zlepšenie histologického obrazu pečene po 6- až 12-mesačnej liečbe ani po nasledujúcom 6-mesačnom sledovaní.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí pacienti

Použitie Ribavirinu v kombinovanej terapii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b bolo vyhodnotené vo viacerých klinických skúšaní. Pacienti vhodní pre zaradenie do týchto skúšaní mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnou skúškou HCV-RNA reťazovou polymerázovou reakciou (polymerase chain reaction - PCR) (> 30 IU/ml), výsledok biopsie pečene zodpovedajúci histologickej diagnóze chronickej hepatitídy nespôsobenej inou príčinou a abnormálnu sérovú hladinu ALT.

Predtým neliečení pacienti

Tri skúšania skúmali použitie interferónu u predtým neliečených pacientov, dve s Ribavirinom + interferónom alfa-2b (C95-132 a I95-143) a jedna s Ribavirinom + peginterferónom alfa-2b (C/I98-580). Vo všetkých prípadoch trvala liečba jeden rok so šesť mesačným následným sledovaním. Pridaním Ribavirinu tvrdá kapsula k interferónu alfa-2b sa nález pretrvávajúcej odpovede na konci doby sledovania významne zvýšil (41 % oproti 16 %, $p < 0,001$).

V klinických skúšaní C95-132 a I95-143 sa ukázalo, že kombinovaná liečba Ribavirinom + interferónom alfa-2b je signifikantne účinnejšia ako monoterapia interferónom alfa-2b (zdvojnásobenie nálezu pretrvávajúcej odpovede). Kombinovaná liečba tiež znížila množstvo relapsov. Toto platí pre všetky HCV genotypy, obzvlášť pre genotyp 1, u ktorého sa častosť relapsov znížila o 30 % v porovnaní s monoterapiou interferónom alfa-2b.

V klinickom skúšaní C/I98-580 bolo liečených 1 539 predtým neliečených pacientov po dobu jedného roku jedným z nasledovných kombinovaných režimov:

- Ribavirin (800 mg/deň) + peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týždeň) (n = 511).
- Ribavirin (1 000/1 200 mg/deň) + peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týždeň po dobu jedného mesiaca a potom 0,5 mikrogramu/kg/týždeň po dobu 11 mesiacov) (n = 514).
- Ribavirin (1 000/1 200 mg/deň) + interferón alfa-2b (3 MIU trikrát týždenne) (n = 505).

V tomto skúšaní bola kombinácia Ribavirinu a peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týždeň) významne účinnejšia ako kombinácia Ribavirinu a interferón alfa-2b, zvlášť u pacientov nakazených genotypom 1. Pretrvávajúca odpoveď bola hodnotená častotou odpovede šesť mesiacov po ukončení liečby.

Genotyp HCV a záťaž vírusom tesne pred začiatkom liečby (baseline virus load) sú prognostické faktory, o ktorých je známe, že ovplyvňujú častosti odpovede. V tomto skúšaní sa však ukázalo, že častosti odpovede sú závislé aj od dávky Ribavirinu, ktorý sa podával v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo s interferónom alfa-2b. Bez ohľadu na genotyp alebo záťaž vírusom boli u pacientov, ktorí dostávali > 10,6 mg/kg Ribavirinu (dávka 800 mg u typického 75 kg pacienta), častosti odpovede významne vyššie ako u pacientov, ktorí dostávali ≤ 10,6 mg/kg Ribavirinu (**Tabuľka 6**). U pacientov, ktorí dostávali > 13,2 mg/kg Ribavirinu, boli častosti odpovede ešte vyššie.

Tabuľka 6 Častosti pretrvávajúcej odpovede pri Ribavirinom + peginterferóne alfa-2b (podľa dávky Ribavirinom [mg/kg], genotypu a záťaže vírusom)				
HCV genotyp	Dávka Ribavirin (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Všetky genotypy	Všetci	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %

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

P1,5/R Ribavirin (800 mg) + peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg)

P0,5/R Ribavirin (1 000/1 200 mg) + peginterferón alfa-2b (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg)

I/R Ribavirin (1 000/1 200 mg) + interferón alfa-2b (3 MIU)

V jednom skúšaní dostávalo 224 pacientov s genotypom 2 alebo 3 peginterferón alfa-2b v dávke 1,5 mikrogramu/kg subkutánne jedenkrát týždenne v kombinácii s 800 mg - 1 400 mg Ribavirinom p. o. (na základe telesnej hmotnosti, iba traja pacienti s hmotnosťou > 105 kg dostávali dávku 1 400 mg); pacienti boli liečení 6 mesiacov (**Tabuľka 7**). Dvadsaťštyri % pacientov malo mostíkovú fibrózu alebo cirhózu pečene (Knodell 3/4).

Tabuľka 7 Virologická odpoveď na konci liečby, pretrvávajúca virologická odpoveď a relaps podľa genotypu HCV a záťaže vírusom*			
	Ribavirin 800 – 1 400 mg/deň s peginterferónom alfa-2b 1,5 µg/kg raz týždenne		
	Odpoveď na konci liečby	Pretrvávajúca virologická odpoveď	Relaps
Všetci pacienti	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (30/30)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (12/12)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Každý subjekt, ktorý mal pri návšteve v 12. týždni sledovania nedetekovateľnú hladinu HCV-RNA a pri návšteve v 24. týždni sledovania mal chýbajúce údaje, bol považovaný za subjekt s pretrvávajúcou odpoveďou. Každý subjekt, u ktorého chýbali údaje v 12. týždni sledovania a neskôr, sa pokladal za neodpovedajúceho v 24. týždni sledovania.

V tomto skúšaní bola 6-mesačná liečba lepšie tolerovaná ako jednoročná liečba počas kľúčového kombinovaného skúšania; prerušenie liečby 5 % oproti 14 %, zmeny dávky 18 % oproti 49 %.

V neporovnávacom skúšaní 235 pacientov s genotypom 1 a nízkou záťažou vírusom (< 600 000 IU/ml) dostávalo peginterferón alfa-2b 1,5 mikrogramu/kg subkutánne raz týždenne v kombinácii s Ribavirinom v dávke upravenej podľa telesnej hmotnosti. Celková častota pretrvávajúcej odpovede bola po 24-týždňovej liečbe 50 %. Štyridsaťjeden percent jedincov (97/235) malo v 4. a v 24. týždni liečby nedetekovateľné plazmatické hladiny HCV-RNA. V tejto podskupine bola častota pretrvávajúcej virologickej odpovede 92 % (89/97). Vysoká častota pretrvávajúcej odpovede v tejto podskupine pacientov sa zistila pri predbežnej analýze (n = 49) a bola prospektívne potvrdená (n = 48).

Obmedzené údaje z minulosti ukazujú, že 48-týždňová liečba môže byť spojená s vyššou častotou pretrvávajúcej odpovede (11/11) a s nižším rizikom relapsu (0/11 v porovnaní so 7/96 po 24-týždňovej liečbe).

Rozsiahle randomizované klinické skúšanie porovnávalo bezpečnosť a účinnosť liečby počas 48 týždňov dvoch režimov peginterferón alfa-2b/ Ribavirinu [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg a 1 µg/kg subkutánne raz týždenne, oba v kombinácii s Ribavirinom 800 až 1 400 mg p.o. denne (v dvoch rozdelených dávkach)] a peginterferónu alfa-2a 180 µg subkutánne raz týždenne s ribavirínom 1000 až 1 200 mg p.o. denne (v dvoch rozdelených dávkach) s 3 070 predtým neliečenými dospelými s chronickou hepatítidou C s genotypom 1. Odpoveď na liečbu sa merala prostredníctvom pretrvávajúcej virologickej odpovede (Sustained Virologic Response – SVR), ktorá je definovaná ako nedetegovateľná HCV-RNA v 24. týždni po liečbe (pozri **Tabuľku 8**).

Tabuľka 8 Virologická odpoveď v 12. týždni liečby, odpoveď na konci liečby, percento relapsov* a pretrvávajúca virologická odpoveď (SVR)

Liečebná skupina	% (počet) pacientov		
	peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg + Ribavirin	peginterferón alfa-2b 1 µg/kg + Ribavirin	peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirín
Nedetegovateľná HCV-RNA v 12. týždni liečby	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Odpoveď na konci liečby*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	67 (667/1 035)
Relaps*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR u pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA v 12. týždni liečby	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR skúška, s dolnou hranicou kvantifikácie 27 IU/ml)

Nedostatok včasnej virologickej odpovede v 12. týždni liečby (detegovateľná HCV-RNA s $a < 2 \log_{10}$ znížením od začiatku) bolo kritériom na vysadenie liečby.

Vo všetkých troch liečebných skupinách mala pretrvávajúca virologická odpoveď podobné hodnoty. U pacientov afro-americkeho pôvodu (ktorý je známy ako slabý prognostický faktor eradikácie HCV) viedla kombinovaná liečba s peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg)/ Ribavirinom k vyššej hodnote pretrvávajúcej virologickej odpovede v porovnaní s dávkou peginterferónu alfa-2b 1 µg/kg. Pri dávke peginterferónu alfa-2b 1,5 µg/kg a Ribavirin boli hodnoty pretrvávajúcej virologickej odpovede nižšie u pacientov s cirhózou, u pacientov s normálnymi hladinami ALT, u pacientov s počiatočnou vírusovou záťažou $> 600\,000$ IU/ml a u pacientov starších ako 40 rokov. Belosi mali v porovnaní s afro-američanmi vyššiu hodnotu pretrvávajúcej virologickej odpovede. U pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA na konci liečby bola miera relapsu 24 %.

Predvídateľnosť udržania virologickej odpovede u predtým neliečených pacientov

Virologická odpoveď v 12. týždni sa definuje ako zníženie vírusovej záťaže o najmenej 2-log alebo nedetegovateľné hladiny HCV RNA. Virologická odpoveď v 4. týždni sa definuje ako zníženie vírusovej záťaže o najmenej 1-log alebo nedetegovateľné hladiny HCV-RNA. Tieto časové body (4. týždeň liečby a 12. týždeň liečby) sa ukázali ako vhodné na predvídanie pretrvávajúcej odpovede (**Tabuľka 9**).

Tabuľka 9 Prediktívna hodnota virologickej odpovede počas liečby pri kombinovanej terapii peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/ Ribavirinom 800-1 400 mg

	Negatívna			Pozitívna		
	Žiadna odpoveď v týždni liečby	Žiadna pretrvávajúca odpoveď	Negatívna prediktívna hodnota	Odpoveď v týždni liečby	Pretrvávajúca odpoveď	Pozitívna prediktívna hodnota
Genotyp 1*						
V 4. týždni*** (n=950)						
negatívna HCV-RNA	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 1 log zníženie vírusovej záťaž	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
V 12. týždni*** (n=915)						
negatívna HCV-RNA	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 2 log zníženie vírusovej záťaž	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotypy 2, 3**						
V 12. týždni (n= 215)						
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 2 log zníženie vírusovej záťaž	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotyp 1 dostáva 48-týždňovú liečbu

**Genotypy 2, 3 dostávajú 24-týždňovú liečbu

***Prezentované výsledky sú z jedného časového bodu. Pacient môže chýbať alebo môže mať odlišný výsledok v 4. týždni alebo v 12. týždni.

† V praxi boli použité tieto kritériá : Ak bola HCV-RNA v 12. týždni pozitívna a jej zníženie bolo < 2 log₁₀ od začiatku, pacient ukončil liečbu. Ak bola HCV-RNA v 12. týždni pozitívna a jej zníženie bolo ≥ 2 log₁₀ od začiatku, potom sa HCV-RNA znovu stanovila v 24. týždni a ak bola pozitívna, pacient liečbu ukončil.

Pacienti s HCV/HIV koinfekciou

U pacientov koinfikovaných vírusmi HIV a HCV sa uskutočnili dve skúšania. Odpoveď na liečbu v oboch týchto skúšaní je uvedená v **Tabuľke 10**. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C a HIV koinfekciou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu Ribavirin (800 mg/deň) plus peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň), alebo na liečbu Ribavirin (800 mg/deň) plus interferónom alfa-2b (3 MIU TIW); liečba trvala 48 týždňov s následným sledovaním 6 mesiacov. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná štúdia v jednom centre, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C a HIV koinfekciou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu Ribavirin (800 - 1 200 mg/deň na základe

telesnej hmotnosti) plus peginterferónom alfa-2b (100 alebo 150 µg/týždeň na základe telesnej hmotnosti), alebo na liečbu Ribavirin (800 – 1 200 mg/deň na základe telesnej hmotnosti) plus interferónom alfa-2b (3 MIU TIW). Dĺžka liečby bola 48 týždňov s následným sledovaním 6 mesiacov, s výnimkou pacientov infikovaných genotypmi 2 alebo 3 a s vírusovou záťažou < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí boli liečení 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 10 Pretrvávajúca virologická odpoveď po liečbe Ribavirinom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b u pacientov s HCV/HIV koinfekciou na základe genotypu						
	Štúdia 1¹			Štúdia 2²		
	Ribavirin (800 mg/deň) + peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň)	Ribavirin (800 mg/deň) + interferón alfa-2b (3 MIU TIW)	hodnota p ^a	Ribavirin (800 – 1 200 mg/deň) ^d + peginterferón alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň)	Ribavirin (800 – 1 200 mg/deň) ^d + interferón alfa-2b (3 MIU TIW)	hodnota p ^b
Spolu	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/31)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (18/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek; TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na Cochran-Mantel Haenszelovom Chi square teste.

b: hodnota p založená na chi-square teste.

c: účastníci < 75 kg dostávali peginterferón alfa-2b v dávke 100 µg/týždeň a účastníci ≥ 75 kg dostávali peginterferón alfa-2b v dávke 150 µg/týždeň.

d: dávkovanie Ribavirin bolo 800 mg u pacientov < 60 kg, 1 000 mg u pacientov 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientov > 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.

Histologická odpoveď

V štúdiu 1 sa pred liečbou a po liečbe vykonávali biopsie pečene; výsledky boli dostupné od 210 z 412 účastníkov (51 %). U účastníkov liečených Ribavirinom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b pokleslo ako Metavir skóre, tak Ishak stupeň. Tento pokles bol signifikantný u odpovedajúcich pacientov (-0,3 pre Metavir a -1,2 pre Ishak) a stabilný (-0,1 pre Metavir a -0,2 pre Ishak) u neodpovedajúcich pacientov. Čo sa týka aktivity ochorenia, približne u jednej tretiny pacientov s pretrvávajúcou ochrôvou došlo k zlepšeniu a u žiadneho pacienta sa nepozorovalo zhoršenie. V tejto štúdiu sa nepozorovalo žiadne zlepšenie pokiaľ ide o fibrózu. Steatóza sa významne zlepšila u pacientov infikovaných vírusom HCV genotypu 3.

Predtým liečení pacienti

- Opakovaná liečba po predchádzajúcich zlyhaniach liečby (relapsy a pacienti nereagujúci na liečbu) peginterferónom alfa-2b v kombinácii s Ribavirinom:

V rámci nekomparatívneho skúšania bolo 2 293 pacientov so stredne závažnou až závažnou fibrózou, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba kombináciou alfa interferónu s ribavirinom, opakovane liečených podkožne aplikovaným peginterferónom alfa-2b v dávke 1,5 mikrogramu/kg 1x týždenne v kombinácii s Ribavirinom, ktorého dávka bola upravená podľa telesnej hmotnosti. Zlyhanie predchádzajúcej liečby bolo definované ako relaps alebo žiadna odpoveď (pozitivita HCV-RNA na konci najmenej 12-týždňovej liečby).

Pacienti, u ktorých bola zaznamenaná negativita na HCV-RNA v 12. týždni liečby pokračovali v liečbe ďalších 48 týždňov a ich stav sa sledoval ešte 24 týždňov po liečbe. Reakcia v 12. týždni bola definovaná ako nedetegovateľná hladina HCV-RNA po 12 týždňoch liečby. Pretrvávajúca virologická odpoveď (SVR) je definovaná ako nedetegovateľná HCV-RNA počas 24 týždňov po liečbe (Tabuľka 11).

Tabuľka 11 Miera reakcií na opakovanú liečbu po zlyhaniach predchádzajúcej liečby					
	Pacienti s nedetegovateľnou hladinou HCV v 12. týždni a SVR po opakovanej liečbe				
	interferón alfa/ribavirín		peginterferón alfa/ribavirín		Celková populácia*
	Reakcia v 12. týždni % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Reakcia v 12. týždni % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Celkovo	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Predchádzajúca reakcia					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (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
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
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 (341/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Skóre METAVIR fibrózy					
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
Východisková vírusová záťaž					
HVL (>600 000 IU/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
LVL (≤600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Pacienti nereagujúci na liečbu (non-responder) definovaní sérovou/plazmatickou pozitívou HCV-RNA na konci najmenej 12-týždňovej liečby.

Sérová hladina HCV-RNA sa stanovuje v centrálnom laboratóriu experimentálnou kvantitatívnou analýzou polymerázovej reťazovej reakcie.

*Zámer liečiť populáciu zahŕňa 7 pacientov, u ktorých nemohla byť predchádzajúca liečba potvrdená najmenej 12 týždňov.

Celkovo sa týmto experimentálnym vyšetrením v 12. týždni liečby zistili nedetegovateľné plazmatické hladiny HCV-RNA u približne 36 % (821/2 286) pacientov (limit detekcie 125 IU/ml). V tejto podskupine sa zaznamenalo 56 % prípadov (463/823) zachovanej miery virologickej odpovede. U pacientov, u ktorých už skôr zlyhala liečba nepegylovanými interferónmi či pegylovanými interferónmi pri negativite v 12. týždni, sa zaznamenalo v prvom prípade 59 % a v druhom prípade 50 % zachovanej miery virologickej odpovede. V skupine 480 pacientov s > 2 log vírusovej redukcie ale s detegovateľným vírusom v 12. týždni, pokračovalo v liečbe celkovo 188 pacientov. U týchto pacientov bola SVR 12 %.

U pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu pegylovanými interferónmi alfa/ribavirínom (non-responders) bola nižšia pravdepodobnosť dosiahnuť odpoveď v 12. týždni na opakovanú liečbu ako u pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu nepegylovanými interferónmi alfa/ribavirínom (12,4 % oproti 28,6 %). Ak sa však v 12. týždni dosiahla odpoveď, bol tam malý rozdiel v SVR bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu alebo predchádzajúcu odpoveď.

- Opakovaná liečba relapsov u pacientov liečených kombinovanou terapiou Ribavirínom interferónom alfa-2b

Dve skúšania skúmali použitie kombinovanej liečby Ribavirínom + interferón alfa-2b u pacientov s relapsom (C95-144 a I95-145); liečených bolo 345 pacientov s chronickou hepatitídou, ktorí mali relaps po predchádzajúcej interferónovej terapii, po dobu šesť mesiacov s následným šesť mesačným sledovaním. Kombinovaná liečba Ribavirínom + interferónom alfa-2b viedla k desaťkrát vyššej pretrvávajúcej virologickej odpovedi ako liečba samotným interferónom alfa-2b (49 % oproti 5 %, $p < 0,0001$). Tento benefit sa udržal bez ohľadu na štandardné prediktory odpovede na interferón alfa-2b, ako sú hladina vírusu, HCV genotyp a histologické štádium.

Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby - dospelí

Dve veľké dlhodobé nadväzujúce štúdie zahŕňajú 1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b (s Ribavirínom alebo bez neho) v predchádzajúcich štúdiách, resp. 567 pacientov po liečbe pegylovaným interferónom alfa-2b (s Ribavirínom alebo bez neho) v predchádzajúcich štúdiách. Cieľom štúdií bolo hodnotenie stálosti pretrvávania virologickej odpovede (SVR) a stanovenie vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie sa po liečbe ukončilo u 462 pacientov a 327 pacientov. U dvanástich zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou a u iba 3 z 366 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas štúdií k relapsu.

Kaplan-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre pacientov, ktorí užívajú nepegylovaný interferón alfa-2b (s Ribavirínom alebo bez neho) 97 % (95 % CI: 95-99 %) a 99 % (95 % CI: 98-100 %) pre pacientov, ktorí užívajú pegylovaný interferón alfa-2b (s Ribavirínom alebo bez neho).

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV interferónom alfa-2b (pegylovaný a nepegylovaný, s Ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Pediatrická populácia

Ribavirin v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Deti a dospievajúci vo veku 3 až 17 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA boli zaradení do multicentrického klinického skúšania a liečení Ribavirínom v dávke 15 mg/kg denne a pegylovaným interferónom alfa-2b v dávke 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ raz týždenne počas 24 alebo 48 týždňov, na základe HCV genotypu a počiatočnej hodnoty vírusového zaťaženia. Všetci pacienti boli sledovaní 24 týždňov po liečbe. Z celkového počtu 107 pacientov, ktorí podstúpili liečbu, bolo 52 % ženského pohlavia, 89 % belochov, 67 % s HCV genotypom 1 a 63 %

mladších ako 12 rokov. Zaradená populácia pozostávala najmä z detí s miernou až stredne závažnou hepatitídou C. Kvôli chýbajúcim údajom u detí so závažnou progresiou ochorenia a kvôli potenciálu nežiaducich účinkov sa má v tejto populácii starostlivo zvážiť pomer prospechu a rizika kombinácie Ribavirinu a pegylovaného interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 12**.

Tabuľka 12 Stupne pretrvávajúcej virologickej odpovede (n ^{a,b} (%)) u predtým neliečených detí a dospelujúcich podľa genotypu a dĺžky liečby – všetci jedinci		
n = 107		
	24 týždňov	48 týždňov
Všetky 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: Odpoveď na liečbu sa definuje ako neprítomnosť detegovateľnej HCV-RNA 24 týždňov po liečbe, donnes hranica detekcie = 125 IU/ml.

b: n = počet respondentov/počet pacientov s daným genotypom a stanovenou dĺžkou liečby

c: Pacienti s genotypom 3 a nízkou hodnotou vírusovej záťaže (< 600 000 IU/ml) podstúpili 24-týždňovú liečbu, zatiaľ čo pacienti s genotypom 3 a vysokou hodnotou vírusovej záťaže (≥ 600 000 IU/ml) podstúpili 48-týždňovú liečbu.

Ribavirin v kombinácii s interferónom alfa-2b

Deti a dospelujúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Ribavirin v dávke 15 mg/kg denne plus interferón alfa-2b 3 MIU/m² 3-krát týždenne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. V dvoch multicentrických klinických skúšaní boli mierne pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospelujúcich podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje v týchto dvoch multicentrických klinických skúšaní u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie Ribavirinu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 13**.

Tabuľka 13 Pretrvávajúca virologická odpoveď u predtým neliečených detí a dospelujúcich	
	Ribavirin 15 mg/kg/deň + interferón alfa-2b 3 MIU/m² 3-krát týždenne
Celková odpoveď ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientov

a. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detekovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

Údaje týkajúce sa dlhodobej účinnosti –pediatrická populácia

Ribavirin Mylan v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Do päťročnej dlhodobej observačnej štúdie bolo zaradených 97 pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou C po liečbe v multicentrickom skúšaní. Z týchto pacientov malo šesťdesiattri pretrvávajúcu odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania pretrvávajúcej virologickej

odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdenie dopadu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali pretrvávajúcu odpoveď 24 týždňov po liečbe po 24 alebo 48 týždňovej liečbe peginterferónom alfa-2b a ribavirínom. Na konci 5. roku ukončilo štúdiu 85 % (80/94) všetkých zaradených pacientov a 86 % (54/63) pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou. Počas 5-ročného dlhodobého sledovania nedošlo u žiadneho pediatrického pacienta s SVR k relapsu.

Ribavirin Mylan v kombinácii s interferónom alfa-2b Päťročná dlhodobá observačná štúdia následného sledovania zahŕňala 97 pediatrických pacientov s chronickou hepatítidou C po liečbe v dvoch predtým spomenutých multicentrických skúšaní. Túto štúdiu ukončilo sedemdesiat percent (68/97) všetkých zaradených jedincov, z ktorých 75 % (42/56) malo pretrvávajúcu odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania pretrvávajúcej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdiť dopad pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali pretrvávajúcu odpoveď 24 týždňov po liečbe po 48 týždňovej liečbe interferónom alfa-2b a ribavirínom. Po dokončení liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom mali všetci až na jedného pediatrického pacienta pretrvávajúcu virologickú odpoveď počas dlhodobého následného sledovania. Kaplan-Meierov odhad pokračovania pretrvávajúcej virologickej odpovede počas 5 rokov je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] u pediatrických pacientov liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom. Dodatočne u 98 % (51/52) s normálnymi hladinami ALT v 24. týždni následného sledovania sa udržali normálne hladiny ALT pri ich poslednej návšteve.

SVR po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b s Ribavirínom vyústilo do dlhodobého klirensu vírusu hepatálnej infekcie a klinického „vyliečenia“ chronickej HCV. To však nezabráni výskytu hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ribavirín sa po perorálnom podaní jednej dávky rýchlo absorbuje (priemerný T_{max} = 1,5 hod), nasleduje fáza rýchlej distribúcie a fáza predĺženej eliminácie (po podaní jednej dávky je polčas absorpcie 0,05 hod, distribúcie 3,73 hod a eliminácie 79 hod). Absorpcia je rozsiahla, približne 10 % rádioaktívne označenej dávky sa vylúči stolicou. Absolútna biologická dostupnosť je však približne 45 % - 65 %, čo sa zdá byť zapríčinené metabolizmom pri prvom prechode pečeňou (first pass metabolism). Závislosť medzi dávkou a $AUC_{0-\infty}$ po jednotlivých dávkach 200 – 1 200 mg ribavirínu je lineárna. Distribučný objem je približne 5 000 l. Ribavirín sa neviaže na bielkoviny plazmy.

Distribúcia

Transport ribavirínu v kompartmentoch mimo plazmy bol najviac skúmaný na červených krvinkách a bolo zistené, že primárne sa uskutočňuje ekvilibratívnym nukleozidovým transportérom typu e_s. Tento typ transportéra sa nachádza prakticky na všetkých typoch buniek a môže byť príčinou vysokého distribučného objemu ribavirínu. Pomer koncentrácií ribavirínu v celej krvi a v plazme je približne 60:1; nadbytok ribavirínu v celej krvi tvoria ribavirínové nukleotidy sekvestrované v erytrocytoch.

Biotransformácia

Ribavirín má dve metabolické cesty: 1) cestu reverzibilnej fosforylácie; 2) degradatívnu cestu, zahŕňajúcu deribozyláciu a amidovú hydrolýzu za vzniku metabolitu - triazolkarboxykyseliny. Ribavirín aj jeho metabolity triazolkarboxyamid a triazolkarboxykyselina sa tiež vylučujú obličkami.

Ribavirín má po perorálnom podaní jednej dávky vysokú interindividuálnu a intraindividuálnu variabilitu farmakokinetiky (intraindividuálna variabilita je približne 30 % pre AUC aj C_{max}). Táto variabilita môže byť zapríčinená extenzívnym „first pass“ metabolizmom, ako aj prechodom v rámci krvného kompartmentu a mimo neho.

Eliminácia

Po opakovanom podávaní sa ribavirín značne akumuluje v plazme; AUC_{12hr} je šesťnásobne vyššia po opakovanom podaní, než po jednej dávke. Po perorálnom podávaní dávky 600 mg dvakrát za deň sa rovnovážny stav dosiahol približne počas štyroch týždňov, pričom priemerné plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave boli približne 2 200 ng/ml. Po ukončení podávania bol polčas

približne 298 hodín, čo pravdepodobne odzrkadľuje pomalú elimináciu z neplazmatických kompartmentov.

Prestup do seminálnej tekutiny: Skúmal sa seminálny transfér ribavirínu. Koncentrácia ribavirínu v seminálnej tekutine je približne dvojnásobne vyššia v porovnaní so sérom. Po pohlavnom styku s liečeným pacientom sa však u partnerky systémová expozícia ribavirínu odhaduje a zostáva veľmi obmedzená v porovnaní s terapeutickou koncentráciou ribavirínu v plazme.

Účinok potravy: Biologická dostupnosť po jednej perorálnej dávke ribavirínu stúpila, ak sa súčasne podalo jedlo bohaté na tuky (AUC_{0-24} aj C_{max} stúpili o 70 %). Je možné, že vyššia biologická dostupnosť v tejto štúdii bola zapríčinená oneskoreným prechodom ribavirínu alebo zmenou pH. Klinický význam výsledkov tejto štúdie po jednej dávke nie je známy. V kľúčovom skúšaní klinickej účinnosti boli pacienti inštruovaní, aby užívali ribavirín spolu s jedlom pre dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie ribavirínu.

Funkcia obličiek: V porovnaní s kontrolnou skupinou (klírens kreatinínu > 90 ml/min) bola farmakokinetika ribavirínu po podaní jednej dávky u pacientov s renálnou dysfunkciou sťažená (vzostup AUC_{0-24} a C_{max}). Príčinou tejto zmeny sa javí byť zníženie zdanlivého klírensu u týchto pacientov. Hemodialýzou sa koncentrácie ribavirínu v podstate nemenia.

Funkcia pečene: Farmakokinetiky jednej dávky ribavirínu u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou hepatálnou dysfunkciou (klasifikácia Child-Pugh A, B alebo C) sú podobné ako u kontrolných pacientov s normálnou funkciou pečene.

Starší pacienti (≥ 65 rokov): Špeciálne farmakokinetické hodnotenia u starších jedincov neboli vykonané. V populačnej farmakokinetickej štúdii však vek nebol kľúčovým faktorom v kinetike ribavirínu; determinujúcim faktorom je funkcia obličiek.

Analýza populačnej farmakokinetiky bola vykonaná za použitia riedko vzorkovaných hodnôt sérových koncentrácií zo štyroch kontrolovaných klinických skúšaní. Vyvinutý model klírensu ukázal, že hlavnými kovariantami boli telesná hmotnosť, pohlavie, vek a sérový kreatinín. Muži vykázali asi o 20 % vyšší klírens ako ženy. Klírens stúpala ako funkcia telesnej hmotnosti a klesal u pacientov po 40. roku života. Zdá sa, že účinky týchto kovariantov na klírens ribavirínu majú obmedzený klinický význam, pretože v modeli nebolo ráňané s podstatnou reziduálnou variabilitou.

Pediatrická populácia:

Ribavirin v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti Ribavirinu a peginterferónu alfa-2b pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim pacientom s chronickou hepatitídou C sa hodnotili počas klinického skúšania. U detí a dospievajúcich pacientov, ktorí užívali peginterferón alfa-2b v dávke 60 µg/m²/týždeň, upravenej podľa povrchu tela, sa predpokladá, že logaritmus zmeneného stupňa expozície počas dávkových intervalov bol o 58 % (90 % CI: 141-177 %) vyšší než sa pozorovalo u dospelých, ktorí užívali 1,5 µg/kg/týždeň. Farmakokinetika Ribavirinu (normalizovaná na dávku) v tomto klinickom skúšaní bola podobná publikovanej v predchádzajúcom klinickom skúšaní Ribavirinu v kombinácii s interferónom alfa-2b u detí a dospievajúcich pacientov a dospelých pacientov.

Ribavirin v kombinácii s interferónom alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti kapsúl Ribavirinu a interferónu alfa-2b pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 14**. Farmakokinetika Ribavirinu a interferónu alfa-2b (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 14	Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre interferónu alfa-2b a kapsúl Ribavirinu opakovanom podávaní deťom alebo dospievajúcim s chronickou hepatitídou C
-------------------	--

Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdeľený do 2 dielčích dávok (n = 17)	Interferón alfa-2b 3 MIU/m ² 3-krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobený

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre Ribavirín; AUC₀₋₂₄ (IU.hod/ml) pre interferón alfa-2b

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ribavirín: Ribavirín je pre všetky zvieracie druhy, na ktorých boli vykonané štúdie, embryotoxický alebo teratogénny, prípadne oboje, a to už v dávkach podstatne nižších, ako je odporúčaná dávka pre človeka. Boli zistené malformácie lebky, podnebia, oka, čeľuste, končatín, kostry a gastrointestinálneho traktu. Incidencia a závažnosť teratogénnych účinkov stúpali so zvyšovaním dávky. Prežívanie plodov a potomstva bolo znížené.

V štúdiu juvenilnej toxicity u potkanov sa u mláďat, ktoré dostávali ribavirín v dávkach 0, 25 a 50 mg/kg od 7. do 63. dňa po narodení, vyvinulo dávkovo-závislé zníženie celkového rastu, čo sa následne prejavilo miernym znížením telesnej hmotnosti, dĺžky temena - zadok a dĺžky kostí. Na konci obdobia rekonvalescencie boli zmeny na píšale a stehennej kosti minimálne, aj keď v porovnaní s kontrolnou skupinou vo všeobecnosti štatisticky významné, a to u plodov mužského pohlavia pri všetkých dávkach a u plodov ženského pohlavia pri dávkach dvojnásobne vyšších. Nepozorovali sa žiadne histopatologické vplyvy na kostiach. Časť týka neurobehaviorálneho alebo reprodukčného vývoja, nezaznamenali sa žiadne účinky ribavirínu. Plazmatické koncentrácie, ktoré sa dosiahli u mláďat potkanov, boli nižšie ako ľudské plazmatické koncentrácie pri terapeutickej dávke.

Primárnym cieľom toxického účinku ribavirínu v štúdiách na zvieratách sú erytrocyty. Anémia sa objavuje krátko po začatí podávania, je však rýchlo reverzibilná po ukončení liečby.

V 3- a 6-mesačných štúdiách na myšiach, ktoré skúmali ribavirínom indukované účinky na testes a spermie, sa abnormality spermií vyskytli pri dávke 15 mg/kg a vyššej. Tieto dávky vyvolávajú u zvierat systémové expozície, ktoré sú podstatne nižšie než tie, ktoré sa dosiahnu pri terapeutických dávkach u ľudí. Po ukončení liečby sa dostavilo v podstate úplné zotavenie z testikulárnej toxicity navodenej ribavirínom v priebehu jedného alebo dvoch spermatogénnych cyklov (pozri časť 4.6).

Genotoxické štúdie ukázali, že ribavirín má nejakú genotoxickú aktivitu. Ribavirín bol aktívny v Balb/3T3 *in vitro* transformáciej skúške. Genotoxická aktivita bola pozorovaná v skúške s myšacím lymfómom a v dávke 20 - 200 mg/kg v skúške s myšacím mikronukleolom. Skúška dominantnej letality na krysách bola negatívna, čo ukazuje, že ak vznikli u kryš mutácie, nepreniesli sa pomocou samčích gamet.

Konvenčné štúdie karcinogenity na hlodavcoch s nízkymi expozíciami ribavirínu, v porovnaní s expozíciou u človeka v podmienkach terapie (faktor 0,1 u kryš a 1 u myší), neodhalili tumorigenicitu ribavirínu. Okrem toho, v 26-týždňovej štúdiu karcinogenity s použitím modelu heterogénnej myši p53 (+/-) ribavirín v maximálne tolerovanej dávke 300 mg/kg (faktor plazmatickej expozície bol približne 2,5 v porovnaní s expozíciou u človeka) nevyvolal vznik nádorov. Tieto štúdie naznačujú, že karcinogénny potenciál ribavirínu u ľudí nie je pravdepodobný.

Ribavirín a interferón: Keď sa použil v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b, ribavirín nespôsobil žiadne účinky, ktoré by sa neboli predtým vyskytli pri použití každého liečiva samostatne. Najväčšou s liečbou spojenou zmenou bola reverzibilná mierna až stredne ťažká anémia, závažnosť ktorej bola väčšia, než závažnosť anémie spôsobenej ktorýmkoľvek z jednotlivých liečiv samostatne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

Mikrokryštalická celulóza

Monohydrát laktózy

Kroskarmelóza sodná

Povidon

Obal kapsuly:

Želatína

Oxid titaničitý (E171).

Tlačivo na kapsuly:

Šelak

Propylén glykol

Koncentrovaný roztok čpavku

Žlté oxidy a hydroxidy železa (E172)

Indigotín (E132)

Oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Fľaše: 36 mesiacov

Blistre: 36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľaše: Neuchovávajú sa pri teplote nad 30°C.

Blistre: Žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kapsuly Ribavirin Mylan sú balené:

Vo fľašiach vyrobených z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE), s detským bezpečnostným polypropylénovým (PE) skrutkovacím uzáverom.

Veľkosti balenia po 64, 112, 140 a 168 kapsúl.

V blisteroch:

Papierová škatuľa obsahujúca 56 alebo 168 tvrdých kapsúl v blisteroch z PVC/ Aclar – hliníkovej fólie.

V blisteroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky:

Papierová škatuľa obsahujúca 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 tvrdých kapsúl v blisteroch z PVC/ Aclar – hliníkovej fólie s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. júna 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE
SA VÝDAJA A POUŽITIA
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY
REGISTRÁCIE
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE
SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA
LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

- **Podmienky alebo obmedzenia týkajúce sa výdaja a použitia uložené držiteli ovi rozhodnutia o registrácii**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis (pozri Príloha I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

- **Podmienky alebo obmedzenia s ohľadom na bezpečnosť a účinné použitie lieku**

Neaplikovateľné.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ povolenia o registrácii zabezpečí zavedenie systému dohľadu nad liekmi, ktorý je predložený v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o vydanie povolenia o registrácii, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽITIA LIEKU

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Kartón****1. NÁZOV LIEKU**

Ribavirin Mylan 200 mg tvrdé kapsuly
Ribavirín

2. LIEČIVO/LIEČIVÁ

Každá kapsula obsahuje 200 mg ribavirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
V priloženej písomnej informácii pre používateľa nájdete ďalšie informácie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56x1 tvrdých kapsúl
84x1 tvrdých kapsúl
112x1 tvrdých kapsúl
140x1 tvrdých kapsúl
168x1 hard capsules
56 tvrdých kapsúl
84 tvrdých kapsúl
112 tvrdých kapsúl
140 tvrdých kapsúl
168 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľaše: Neuchovávať pri teplote nad 30°C.
Blistre: Žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ribavirin Mylan tvrdé kapsuly

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Fľaša

1. NÁZOV LIEKU

Ribavirin Mylan 200 mg tvrdé kapsuly
Ribavirín

2. LIEČIVO/LIEČIVÁ

Každá kapsula obsahuje 200 mg ribavirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
V priloženej písomnej informácii pre používateľa nájdete ďalšie informácie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

84 tvrdých kapsúl
112 tvrdých kapsúl
140 tvrdých kapsúl
168 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLEDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte pri teplote nad 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCH

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJ
--

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PISME
--

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A BLISTROCH
UMOŽŇUJÚCICH ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

PVC/Aclar - Aluminium

1. NÁZOV LIEKU

Ribavirin Mylan 200 mg tvrdé kapsuly
Ribavirín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Generics [UK] Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

LOT

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POŽIVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ribavirin Mylan 200 mg tvrdé kapsuly ribavirín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie .

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Ribavirin Mylan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ribavirin Mylan
3. Ako užívať Ribavirin Mylan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ribavirin Mylan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ribavirin Mylan a na čo sa používa

Tvrde kapsuly Ribavirin Mylan obsahujú liečivo ribavirín. Ribavirin Mylan zastaví multiplikáciu mnohých typov vírusov, vrátane vírusu hepatitídy C. Ribavirin Mylan sa nesmie používať bez interferónu alfa-2b, i.e. Ribavirin Mylan sa nesmie používať bez iných liekov.

Pacienti, ktorí neboli liečení v minulosti:

Kombinácia Ribavirin Mylan alebo s interferónom alfa-2b sa používa na liečbu pacientov vo veku 3 roky a viac hore, ktorí sú chronicky infikovaní hepatitídou C (HCV). Liek v roztoku je k dispozícii pre deti a dospievajúcich s hmotnosťou ≥ 47 kg.

Dospelí pacienti, ktorí boli liečení v minulosti:

Kombinácia Ribavirin Mylan s interferónom alfa-2b sa používa na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí v minulosti reagovali pozitívne na liečbu len s alfa interferónom, ale ktorým sa choroba vrátila.

Neexistujú žiadne bezpečnostné alebo účinnostné informácie o používaní Ribavirin Mylan s pegylovanou alebo s inou formou interferónu (t.j. nie alfa-2b).

2. Co potrebujete vedieť predtým, ako ako užijete Ribavirin Mylan

Neužívajte Ribavirin Mylan

Ak sa vás alebo dieťaťa, o ktoré sa staráte, čokoľvek z nasledovného týka, **neužívajte** Ribavirin Mylan a **povedzte to svojmu lekárovi**, ak:

- ste **alergický** (precitlivený) na ribavirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ste **tehotná alebo tehotenstvo plánujete** (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť“).
- **dojčíte**.
- ste mali problém so **srdcom** v priebehu posledných 6 mesiacov.
- máte závažné ochorenie, ktoré vás veľmi oslabuje.
- máte závažné ochorenie **obličiek** a/alebo ste na hemodialýze.

- máte vážny problém s **pečeňou**, iný ako chronickú hepatitídu C.
- máte nejaké **ochorenia krvi**, ako je anémia (nizky krvný obraz), talasémia alebo kosáčikovitá anémia.
- máte autoimunitnú hepatitídu alebo akýkoľvek iný problém s vašim **imunitným systémom**.
- užívate liek, ktorý potláča váš imunitný systém (ktorý vás chráni pred infekciou a niektorými ochoreniami).

Deti a dospievajúci nesmú podstúpiť kombinovanú liečbu Ribavirin Mylan s interferónom alfa, ak pacient má alebo mal závažné nervové alebo duševné poruchy, ako je ťažká depresia, myšlienky na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Neužívajte“ v písomnej informácii pre používateľa lieku s interferónom alfa-2b predtým, než začnete kombinovanú liečbu s Ribavirin Mylan.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Ribavirin Mylan, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak sa u vás objavia príznaky závažnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, dýchavičnosť, žihľavka) počas užívania tejto liečby, **ihneď** vyhľadajte lekársku pomoc.

Deti a dospievajúci, ktorí vážia menej ako 47 kg:

Užívanie Ribavirinu Mylan sa neodporúča. Pre deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúcich, ktorí vážia menej ako 47 kg, je dostupný perorálny roztok ribavirinu.

Máte **povedať svojmu lekárovi**, ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte:

- ste dospelý a máte alebo ste mali závažnú **nervovú alebo psychickú poruchu**, zmätenosť, bezvedomie, alebo ste mali **myšlienky na samovraždu** alebo ste sa o **samovraždu pokúsili**.
- ste niekedy mali **depresiu** alebo ste si všimli príznaky spojené s depresiou (napr. pocity smútku, sklľúčenosť atď.) počas liečby týmto liekom (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ste žena v **plodnom** veku (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).
- ste **muž** a vaša partnerka je v plodnom veku (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).
- ste v minulosti mali závažné ťažkosti so **srdcom** alebo ochorenie srdca.
- ste starší ako **65 rokov** alebo keď máte problémy s vašimi **obličkami**.
- máte alebo ste mali nejaké **závažné ochorenie**.
- máte problémy so **štítnou žľazou**.

Počas liečby Ribavirin Mylan v kombinovanej liečbe s interferónom alfa boli hlásené **poruchy zubov a ďasien**, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho sa počas dlhodobej liečby Ribavirin Mylan v kombinácii s interferónom alfa hlásilo **sucho v ústach**, ktoré môže pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu **vracať**. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

Počas liečby Ribavirin Mylan v kombinácii s interferónom alfa môžu pacienti zaznamenať **očné problémy** alebo v zriedkavých prípadoch stratu videnia. Ak dostávate ribavirín v kombinácii s interferónom alfa, musíte sa pred začiatkom liečby podrobiť očnému vyšetreniu. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zníženie alebo stratu videnia sa musí podrobiť bezodkladnému a úplnému očnému vyšetreniu. Pacienti s už existujúcimi očnými poruchami (napr. diabetická alebo hypertenzná retinopatia) sa majú počas kombinovanej liečby ribavirínom a interferónom alfa podrobiť pravidelným očným vyšetreniam. Kombinovaná liečba s ribavirínom a interferónom alfa sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia poruchy očí.

Deti a dospievajúci

Užívanie Ribavirinu Mylan sa neodporúča deti vo veku do 3 rokov. Pre deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúcich, ktorí vážia menej ako 47 kg, je dostupný roztok ribavirínu podávaný cez ústa.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť "Upozornenia a opatrenia" v písomnej informácii pre používateľa lieku s interferónom alfa-2b predtým, než začnete kombinovanú liečbu.

Iné lieky a Ribavirin Mylan

Ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte, teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ste infikovaný **vírusom ľudskej imunodeficiencie** (HIV-pozitívny) aj **vírusom hepatitídy C** (HCV) a liečite sa anti-HIV liekom/liekmi [nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (**NRTI**) a/alebo vysoko aktívna anti-retrovírusová terapia (**HAART**)]:
- Užívanie Ribavirin Mylan v kombinácii s interferónom alfa a anti-HIV liekom/liekmi môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, zlyhania pečene a vznik krvných abnormalít (zníženie počtu červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík, niektorých bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii a buniek zrážania krvi, nazývaných krvné doštičky).
- So **zidovudínom** alebo **stavudínom**, nie je isté, či Ribavirin Mylan neovplyvní spôsob, akým tieto lieky účinkujú. Preto vám budú pravidelne kontrolovať krv, aby bolo isté, že infekcia HIV sa nezhoršuje. Ak sa infekcia zhorší, váš lekár rozhodne, či je potrebné zmeniť vašu liečbu Ribavirin Mylan, alebo nie. Okrem toho pacienti, ktorí dostávajú **zidovudín** a **ribavirín** v kombinácii s **interferónmi alfa** môžu mať zvýšené riziko rozvoja málokrvnosti (nizky počet červených krviniek). Preto sa používanie zidovudínu a ribavirínu v kombinácii s interferónmi alfa neodporúča.
- Kvôli riziku laktátovej acidózy (tvorba kyseliny mliečnej v tele) a pankreatitídy sa používanie **ribavirínu** a **didanozínu** neodporúča a použitiu **ribavirínu** a **stavudínu** sa má vyhnúť.
- Koinfikovaní pacienti s pokročilým ochorením pečene ktorí dostávajú HAART môžu mať zvýšené riziko zhoršenia pečeneových funkcií. Prídavná liečba samotným interferónom alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže zvýšiť riziko v tejto podskupine pacientov.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť "Iné lieky a Ribavirin Mylan" v písomnej informácii pre používateľa lieku s interferónom alfa-2b predtým, než začnete kombinovanú liečbu s Ribavirin Mylan

Ribavirin Mylan s jedlom a nápojmi

Ribavirin Mylan sa musí užívať s jedlom. Pozri časť 3.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Ak ste **tehotná**, nesmiete užívať Ribavirin Mylan. Ribavirin Mylan môže byť veľmi škodlivý pre Vaše nenarodené dieťa (embryo).

Ak je akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti ženského a mužského pohlavia dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite **zvláštne opatrenia**:

- **Dievča alebo žena** v plodnom veku:

Musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Prediskutujte to so svojím lekárom.

- **Muži:**

Nesmiete mať pohlavný styk s tehotnou ženou bez **použitia kondómu**. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy.

Ak vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po ukončení liečby. Vy i vaša partnerka musíte počas užívania Ribavirin a po dobu 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Prediskutujte to so svojím lekárom. (pozri časť „Neužívajte Ribavirin Mylan“).

Dojčenie

Ak ste **dojčiaca** žena, nesmiete užívať Ribavirin Mylan. Predtým než začnete užívať Ribavirin Mylan, ukončíte dojčenie.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Ribavirin Mylan neovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje; interferón alfa-2b však môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Preto neved'te vozidlo ani neobsluhujte žiadne stroje, ak sa z tejto liečby cítite unavený, ospalý alebo zmätený.

Ribavirin Mylan obsahuje laktózu

Každá kapsula Ribavirin Mylan obsahuje malé množstvo **laktózy** (mliečneho cukru).

Ak vám váš lekár povedal, že **neznášate niektoré cukry**, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom pred tým, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať Ribavirin Mylan

Všeobecné informácie o užívaní Ribavirin Mylan:

Ak má dieťa, o ktoré sa staráte, **menej ako 3 roky**, nepodávajte mu tento liek.

Vždy užíajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neužívajte viac ako je odporúčaná dávka a liek užíajte tak dlho, ako vám ho predpísali. Váš lekár určil správnu dávku Ribavirin Mylan vám a dieťaťu, o ktoré sa staráte, na základe telesnej hmotnosti.

Na overenie funkcie vašej krvi, obličiek a pečene podstúpíte **štandardné krvné vyšetrenia**.

- Pravidelne vám budú robiť vyšetrenia krvi, aby ich výsledky pomohli vášmu lekárovi posúdiť, či liečba účinkuje.
- V závislosti od výsledkov týchto vyšetrení váš lekár môže zmeniť/upraviť počet tvrdých kapsúl, ktoré vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte, budete užívať a môže vám predpísať inú veľkosť balenia Ribavirin Mylan a/alebo môže zmeniť dĺžku trvania liečby.
- Ak máte alebo začínate mať vážne problémy s obličkami alebo s pečeňou, táto liečba sa zastaví.

Odporúčaná dávka, určená podľa telesnej hmotnosti pacienta, je uvedená v tabuľke nižšie:

1. Pozrite si riadok, v ktorom sa uvádza telesná hmotnosť dospelého alebo dieťaťa/dospievajúceho.
Upozornenie: Ak má dieťa menej ako 3 roky, nepodávajte mu tento liek.
2. V tom istom riadku si prečítajte, koľko tvrdých kapsúl máte užívať.
Upozornenie: Ak sa pokyny vášho lekára líšia od množstva uvedeného v tabuľke, dodržiavajte pokyny svojho lekára.
3. Ak máte akékoľvek otázky ohľadom dávkovania, opýtajte sa svojho lekára.

Ribavirin Mylan tvrdé kapsuly na vnútorné použitie – dávkovanie na základe telesnej hmotnosti		
Dospelí s telesnou hmotnosťou (kg)	Zvyčajná denná dávka Rebet Ribavirin Mylan	Počet 200 mg kapsúl
< 65	800 mg	2 kapsuly ráno a 2 kapsuly večer
65 – 80	1 000 mg	2 kapsuly ráno a 3 kapsuly večer
81 - 105	1 200 mg	3 kapsuly ráno a 3 kapsuly večer
> 105	1 400 mg	3 kapsuly ráno a 4 kapsuly večer
Deti/dospievajúci s telesnou hmotnosťou (kg)	Zvyčajná denná dávka Ribavirin Mylan	Počet 200 mg kapsúl
47 – 49	600 mg	1 kapsula ráno a 2 kapsuly večer
50 – 65	800 mg	2 kapsuly ráno a 2 kapsuly večer

Predpísané množstvo kapsúl užite ústami s vodou počas jedla. Tvrdé kapsuly nerozhádzajte (nežujte). Pre deti alebo dospelých, ktorí nevedia prehltnúť tvrdé kapsuly, je dostupný perorálny roztok Ribavirinu.

Upozornenie: Ribavirin Mylan sa používa len v kombinácii s interferónom alfa-2b na infekciu vírusovej hepatitídy C. Pre úplnú informáciu si určite prečítajte časť "Ako používať" v písomnej informácii pre používateľa lieku s interferónom alfa-2b.

Keď sa liek s interferónom podáva v kombinácii s Ribavirin Mylan, môže zapríčiniť nezvyčajnú únavu; ak si podávate injekcie tohto lieku sami alebo ich podávate dieťaťu, podávajte si ich pred spaním.

Ak použijete viac Ribavirin Mylan, ako máte

Čo najskôr o tom povedzte vášmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť Ribavirin Mylan

Ak si sám podávate liečbu, alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré užíva Ribavirin Mylan v kombinácii s interferónom alfa-2b, užite/podajte vynechanú dávku čo najskôr, ako je to možné ešte v ten istý deň. Ak ste vynechali celý deň, poraďte sa s vaším lekárom. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Ribavirin Mylan

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Prečítajte si, prosím, časť "Možné vedľajšie účinky" v písomnej informácii pre používateľa lieku s interferónom alfa-2b.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek použitý v kombinácii s liekom s obsahom interferónu alfa môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Aj keď sa všetky tieto nechcené účinky nemusia vyskytnúť, ak sa objavia, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Psychiatrické ochorenia a centrálny nervový systém:

Pri užívaní Ribavirinu v kombinovanej liečbe s interferónom sa u niektorých ľudí vyvinula depresia a v niektorých prípadoch mali ľudia myšlienky o tom, že ohrozia život druhých, myšlienky na samovraždu alebo sa správali agresívne (niekedy namierené proti druhým). Niektorí pacienti naozaj spáchali samovraždu. Ak si všimnete, že sa začínate cítiť depresívne alebo myslíte na samovraždu alebo zvažujete zmeny vo svojom správaní, určite choďte na pohotovosť. Možno by ste mali požiadať príbuzných alebo blízkych priateľov, aby vám pomohli dávať pozor na známky depresie alebo zmeny vo vašom správaní.

Deti a dospelávajúci sú počas liečby Ribavirinom a interferónom alfa obzvlášť náchylní na rozvoj depresie. Ak sa u nich prejavujú príznaky nezvyčajného správania, sú depresívni alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

Rast a vývin (deti a dospelávajúci):

Niektoré deti a dospelávajúci počas jednoročnej liečby Ribavirinom v kombinácii s interferónom alfa-2b nenarástli alebo nepribrali na telesnej hmotnosti toľko, ako sa očakávalo. Niektoré deti nedosiahli svoju predpokladanú výšku počas 1-12 rokov po ukončení liečby.

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, keď počas kombinovanej liečby s interferónom alfa spozorujete výskyt ktoréhokoľvek z nasledovných vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci kašeľ, zmeny v spôsobe, akým vám bije srdce, omdlievanie,
- zmätenosť, pocit depresie; samovražedné myšlienky alebo agresívne správanie, pokus o samovraždu, myšlienky o tom, že ohrozia život druhých,
- pocity zníženej citlivosti alebo mravčenia,
- poruchy spánku, myslenia alebo sústredenia sa,
- závažná bolesť žalúdka, čierne alebo dechtovité stolice, krv v stolici alebo v moči, bolesť v dolnej časti chrbta alebo v boku,
- bolestivé alebo sťažené močenie,
- závažné krvácanie z nosa,
- horúčka alebo zimnica, ktoré začnú niekoľko týždňov po liečbe,
- problémy so zrakom alebo sluchom,
- závažná kožná vyrážka alebo sčervenanie.

U dospelých sa pri kombinovanej liečbe tvrdými kapsulami Ribavirin Mylan a interferónom alfa hlásili nasledovné vedľajšie účinky:

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- zníženie počtu červených krviniek (ktoré môže vyvolať únavu, dýchavičnosť, závrat), zníženie neutrofilov (ktoré môže spôsobiť, že budete citlivejší na rôzne infekcie),
- ťažkosti so sústredením, pocity úzkosti alebo nervozity, výkyvy nálady, pocity depresie alebo podráždenosti, pocit únavy, ťažkosti so zaspávaním alebo spaním,
- kašeľ, sucho v ústach, faryngitída (bolesť hrdla),
- hnačka, závrat, horúčka, príznaky podobné chrípke, bolesť hlavy, nevoľnosť, zimnica s triaškou, vírusová infekcia, vracanie, slabosť,
- strata chuti do jedla, úbytok telesnej hmotnosti, bolesť žalúdka,
- suchá pokožka, dráždivá bolesť alebo sčervenanie v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, svrbenie, bolesť svalov, bolesť svalov, bolesť v kĺboch a svaloch, vyrážka.

Časté: môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí

- zníženie počtu krviniek zražajúcich krv, nazývaných krvné doštičky, ktoré môže mať za následok ľahkú tvorbu modrín alebo spontánne krvácanie, zníženie počtu určitých bielych krviniek, nazývaných lymfocyty, ktoré pomáhajú bojovať proti infekcii, zníženie činnosti štítnej žľazy (čo môže spôsobiť, že sa budete cítiť unavený, pociťovať depresie, zvýšiť vašu citlivosť na chlad a iné príznaky), nadbytok cukru alebo kyseliny močovej (ako pri dne) v krvi, znížená hladina vápnika v krvi, závažná chudokrvnosť,
- hubové alebo bakteriálne infekcie, plač, agitácia, strata pamäte, poruchy pamäte, nervozita, abnormálne správanie, agresívne správanie, hnev, pocit zmätenosti, strata záujmu, duševná porucha, zmeny nálady, nezvyčajné sny, potreba sebaublíženia, pocit ospalosti, poruchy spánku, strata záujmu o sex alebo neschopnosť styku, vertigo (pocit točenia hlavy),
- rozmazané alebo nezvyčajné videnie, podráždenie alebo bolesť alebo infekcia očí, suché alebo slzné oči, zmeny sluchu alebo hlasu, zvonenie v ušiach, infekcia uší, bolesť ucha, opar (herpes simplex), zmena chuti, strata chuti, krvácanie z ďasien alebo vriedky v ústach, pocit pálenia jazyka, bolesť jazyka, zápal ďasien, problémy so zubami, migréna, infekcie dýchacích ciest, sinusitída (zápal prínosových dutín), krvácanie z nosa, suchý kašeľ, zrýchlené dýchanie alebo ťažkosti s dýchaním, upchatý nos alebo výtok z nosa, smäd, poruchy zubov,
- srdcový šelest (abnormálne zvuky pri srdcovej činnosti), bolesť alebo neprijemný pocit na hrudníku, pocit slabosti, pocit nevoľnosti, návaly tepla, zvýšené potenie, neznášanlivosť tepla a nadmerné potenie, nízky alebo vysoký krvný tlak, palpácia (búšenie srdca), zrýchlený srdcový tep,
- nafúknutie brucha, zápcha, porucha trávenia, plynatosť (flatus), zvýšená chuť do jedenia, podráždené črevo, podráždenie predstojnej žľazy (prostaty), žltáčka (žltá pokožka), riedke stolice, bolesť na pravej strane okolo vašich rebier, zväčšená pečeň, podráždený žalúdok, častá potreba močiť, väčšie množstvo moču ako zvyčajne, infekcia močových ciest, nezvyčajný moč,

- silná, nepravidelná menštruácia alebo vynechanie menštruácie, nezvyčajne silné a predĺžené menštruačné krvácanie, bolestivá menštruácia, porucha vaječníkov alebo pošvy, bolesť prsníkov, problémy s erekciou,
- nezvyčajná štruktúra vlasov, akné, artritída, modriny, ekzém (zapálená, červená, svrbivá alebo suchá pokožka s možnými mokvajúcimi léziami), žihľavka, zvýšená alebo znížená citlivosť na dotyk, porucha nechťov, kŕče svalov, necitlivosť alebo pocit mravčenia, bolesť končatiny, bolesť v mieste vpichu injekcie, bolesti kĺbov, tras rúk, psoriáza (lupienka), napuchnuté alebo opuchnuté ruky a členky, citlivosť na slnečné žiarenie, vyrážka s vyvýšenými bodovými léziami, sčervenanie pokožky alebo porucha kože, opuch tváre, opuchnuté žľazy (opuchnuté lymfatické uzliny), napäté svaly, nádor (nešpecifikovaný), nestabilita pri chôdzi, poruchy hospodárenia s vodou.

Menej časté: môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí

- sluchové alebo zrakové predstavy, ktoré nie sú skutočné,
- infarkt srdca, záchvat paniky,
- precitlivená reakcia na liek,
- zápal podžalúdkovej žľazy, bolesť kostí, cukrovka,
- svalová slabosť.

Zriedkavé: môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí

- záchvaty (kŕče),
- zápal pľúc,
- cukrovka, reumatoidná artritída, problémy s obličkami,
- tmavá alebo krvavá stolica, silná bolesť brucha,
- sarkoidóza (ochorenie charakterizované pretrvávajúcou horúčkou, stratou telesnej hmotnosti, bolesťami a opuchom kĺbov, kožnými nálezmami a opuchnutými žľazami),
- zápal ciev.

Veľmi zriedkavé: môžu postihnúť až 1 z 10 000 pacientov

- samovražda.
- mŕtvica (mozgovocievne príhody).

Neznáme: z dostupných údajov

- myšlienky o tom, že ohrozia život druhých,
- mánia (nadmerné alebo bezodôvodné nadšenie),
- perikarditída (zápal osrdcovníka), perikardiálny výpotok [nahromadenie tekutiny medzi perikardom (osrdcovníkom) a samotným srdcom].
- zmena zafarbenia jazyka.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

U **detí a dospievajúcich** sa pri kombinácii Ribavirin Mylan a lieku obsahujúceho interferón alfa-2b hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- zníženie počtu červených krviniek (ktoré môže vyvolať únavu, dýchavičnosť, závrat), zníženie neutrofilov (ktoré môže spôsobiť, že budete citlivejší na rôzne infekcie),
- zníženie činnosti štítnej žľazy (čo môže spôsobiť, že sa budete cítiť unavený, pociťovať depresie, zvýši vašu citlivosť na chlad a iné príznaky),
- pocity depresie alebo podráždenosti, pocit žalúdočnej nevoľnosti, stav, keď sa človek necíti dobre, výkyvy nálady, pocit únavy, ťažkosti so zaspávaním alebo spaním, vírusová infekcia, slabosť,
- hnačka, závrat, horúčka, príznaky podobné chrípke, bolesť hlavy, strata chuti alebo zvýšená chuť do jedla, úbytok telesnej hmotnosti, zníženie rýchlosti rastu (výšky a hmotnosti), bolesti na pravej strane rebier, faryngitída (bolesť hrdla), zimnica s triaškou, bolesť žalúdka, vracanie,

- suchá pokožka, vypadávanie vlasov, podráždenie, bolesť alebo sčervenanie v mieste vpichu injekcie, svrbenie, bolesť svalov, bolesť svalov, bolesť svalov, bolesť v kĺboch a svaloch, vyrážka.

Časté: môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí

- zníženie počtu krviniek zrážajúcich krv, nazývaných krvné doštičky (ktoré môže mať za následok ľahkú tvorbu modrín alebo spontánne krvácanie),
- nadbytok triglyceridov v krvi, nadbytok kyseliny močovej (ako pri dne) v krvi, zvýšená činnosť štítnej žľazy (čo môže spôsobiť nervozitu, neznášanlivosť tepla a nadmerné potenie, úbytok telesnej hmotnosti, búšenie srdca, tras),
- agitácia, hnev, agresívne správanie, poruchy správania, ťažkosti so sústredením, citová nestabilita, mdloby, pocit úzkosti alebo nervozity, pocit chladu, pocit zmätenosti, pocit nepokoja, pocit spavosti, strata záujmu alebo pozornosti, zmeny nálady, bolesť, nedostatočná kvalita spánku, námesačnosť, pokus o samovraždu, ťažkosti so spánkom, nezvyčajné sny, potreba sebaublíženia,
- bakteriálne infekcie, prechladnutie, hubové infekcie, nezvyčajné videnie, suché alebo slziace oči, ušná infekcia, podráždenie alebo bolesť alebo infekcia oka, zmeny chuti, zmeny hlasu, opary, kašeľ, zápal dŕasien, krvácanie z nosa, podráždenie nosa, bolesť úst, faryngitída (bolesť hrdla), zrýchlené dýchanie, infekcie dýchacích ciest, olupujúce sa pery a praskliny v ústnych kútikoch, dýchavičnosť, sínusitída (zápal prínosových dutín), kýchanie, nosové vriedky v ústach, bolesť jazyka, upchatý nos alebo výtok z nosa, bolesť hrdla, bolesť zubov, zubný absces, ochorenie zubov, vertigo (pocit točenia hlavy), slabosť,
- bolesť na hrudníku, nával horúčavy, palpitácie (búšenie srdca, rýchla srdcová činnosť),
- nezvyčajná funkcia pečene,
- reflux žalúdočnej kyseliny, bolesť chrbta, nočné pomočovanie, zápcha, porucha žalúdka, pažeráka alebo konečníka, inkontinencia (neschopnosť udržať moč), zvýšená chuť do jedla, zápal sliznice žalúdka a čriev, podráždený žalúdok, riedke stolice,
- porucha močenia, infekcia močových ciest,
- silná, nepravidelná menštruácia alebo vynášajúce menštruácie, nezvyčajne silné alebo predĺžené menštruačné krvácanie, porucha pošvy, zápal pošvy, bolesť semenníkov, rozvoj mužských telesných črt,
- akné, modriny, ekzém (zapálená, červená, svrbíaca a suchá koža s možnými mokvajúcimi léziami) zvýšená alebo znížená citlivosť na dotyk, zvýšené potenie, zvýšenie svalových pohybov, napätie vo svaloch, podráždenie alebo svrbenie v mieste vpichu injekcie, bolesť končatiny, porucha nechtov, nečistivosť alebo pocit mravčenia, bledá pokožka, vyrážka s vyvýšenými bodovými číslami, tras rúk, sčervenanie kože alebo porucha kože, zmena farby kože, koža citlivá na slnečné žiarenie, kožná rana, opuch spôsobený nahromadením vody v tele, opuchnuté žľazy (opuchnuté lymfatické uzliny), tras, nádor (nešpecifikovaný).

Menej časté: môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí

- nezvyčajné správanie, citová porucha, strach, nočné mory,
- krvácanie zo sliznice, ktorá vystieľa vnútorný povrch očných viečok, rozmazané videnie, ospalosť, neznášanlivosť svetla, svrbenie očí, bolesť tváre, zápal dŕasien,
- pocit ťažoby na hrudníku, ťažkosti s dýchaním, infekcia pľúc, nosové ťažkosti, zápal pľúc, zápal,
- nízky krvný tlak,
- zväčšená pečeň,
- bolestivá menštruácia,
- svrbenie v oblasti konečníka (mrle alebo škrkavky), pľuzgierovitá vyrážka (pásový opar), znížená citlivosť na dotyk, mykanie svalov, bolesť kože, bledosť, olupovanie kože, sčervenanie, opuch.

U dospelých, detí a dospievajúcich sa hlásili aj pokusy o sebaopoškodenie.

Ribavirin Mylan v kombinácii s interferónom alfa môže spôsobiť tiež:

- aplastickú anémiu, čistú apláziu červených krviniek (ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej); toto spôsobuje závažnú málokrvnosť, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie,
- preludy,
- infekcie horných a dolných dýchacích ciest,
- zápal podžalúdkovej žľazy,
- závažné vyrážky, ktoré môžu byť spojené s pľuzgiermi v ústach, nose, očiach a iných slizniciach (erythema multiforme, Stevensov-Johnsonov syndróm), toxickú epidermálnu nekrolýzu (tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože).

Pri kombinácii Ribavirin Mylan s liekom obsahujúcim interferón alfa sa tiež hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

- nezvyčajné myšlienky, sluchové alebo zrakové preludy, ktoré nie sú prítomné, zmenený stav mysle, dezorientácia,
- angioedém (opuchnuté ruky, chodidlá, členky, tvár, pery, ústa alebo krk, čo môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní),
- Vogtov-Koynagih-Haradov syndróm (autoimunitné zápalové ochorenie postihujúce oči, kožu a blany uší, mozgu a chrbticevej miechy),
- zúženie priedušiek a anafylaxia (závažná celotelová alergická reakcia), nepretržitý kašeľ,
- ťažkosti s očami vrátane poškodenia sietnice, upchatie sietnicovej tepny, zápal zrkového nervu, opuch očí a vatovité ložiská (biele miesta na sietnici),
- zväčšenie brucha, pálenie záhy, ťažkosti s pohybom čriev alebo kolostivý pohyb čriev,
- reakcie akútnej precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), modřiny, intenzívna bolesť v končatine, bolesti nohy alebo stehna, strata rozsahu pohybu, stuhnutosť, sarkoidóza (ochorenie, ktoré je charakteristické pretrvávajúcou horúčkou, úbytkom telesnej hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými léziami a opuchnutými žľazami).

Ribavirin Mylan v kombinácii s interferónom alfa-2b môže tiež spôsobiť:

- tmavý, zakalený alebo abnormálne sfarbený moč,
- dýchacie ťažkosti, zmeny v spôsobe, akým bije vaše srdce, bolesť na hrudníku, bolesť vyžarujúca do ľavej ruky, bolesť sánky,
- stratu vedomia,
- stratu funkcie, ovisnutie alebo stratu výkonu tvárových svalov, strata citlivosti,
- stratu zraku.

Ak sa u vás objaví niektorý z týchto príznakov, vy alebo osoba, ktorá vás ošetruje, by ste mali okamžite zavolať svojmu lekárovi.

U pacientov súbežne infikovaných vírusmi HCV/HIV, ktorí užívajú Ribavirin Mylan v kombinácii s peginterferónom alfa-2b, existuje zvýšené riziko laktátovej acidózy, zlyhania pečene a porúch zloženia krvi (zníženie počtu červených alebo bielych krviniek, ktoré pomáhajú zdolať infekciu a zníženie počtu buniek potrebných pre zrážanie krvi nazývaných krvné doštičky).

U pacientov súbežne infikovaných vírusmi HCV/HIV, ktorí užívali ribavirín v kombinácii s peginterferónom alfa-2b, sa vyskytli ďalšie nasledujúce vedľajšie účinky: kandidóza (kvasinková infekcia v ústach, zmeny v množstve a rozložení telesného tuku, zníženie počtu bielych krviniek, zníženie chuti do jedla, zvýšené množstvo gamaglutamyltransferázy (enzým tvorený v pečeni, ktorý súvisí s predčasným poškodením pečeneových buniek), bolesť chrbta, zvýšené množstvo amylázy (enzým nachádzajúci sa v krvi) a kyseliny mliečnej, hepatitída, zvýšené hladiny lipázy (enzým potrebný pre vstrebávanie a trávenie výživných látok v črevách) a bolesť končatiny.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej

informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ribavirin Mylan

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši alebo na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci

Neuchovávajte fľaše pri teplote nad 30°C.

Pre kapsuly balené v blistroch nie sú potrebné žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, akúkoľvek zmenu vzhľadu kapsúl.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Ribavirin Mylan

- Aktívna zložka je ribavirín. Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg ribavirínu.
- Ďalšie zložky sú kroskarmelóza sodná, monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, povidón. Obal kapsule obsahuje želatínu a oxid titaničitý (E171). Tlačené písmo na kapsuly obsahuje šelak, propylén glykol, silný rozťažný vosk, farbivá (E172, E132, E171).

Ako vyzerá Ribavirin Mylan a obsah balenia

Ribavirin Mylan tvrdá kapsula je biela, nepriehľadná, tvrdá kapsula potlačená so zeleným atramentom.

Kapsuly Ribavirin Mylan sú dostupné v baleniach:

Vo fľašiach z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE), s detským bezpečnostným polypropylénovým (PP) skrutkovacím uzáverom. Veľkosti balenia po 84, 112, 140 a 168 kapsúl.

V blistroch:

Papierová škatuľa obsahujúca 56 alebo 168 tvrdých kapsúl v blistroch z PVC/ Aclar – hliníkovej fólie.

V blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávok:

Papierová škatuľa obsahujúca 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 tvrdých kapsúl v blistroch z PVC/ Aclar – hliníkovej fólie s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Váš lekár vám predpíše pre vás najvhodnejšiu veľkosť balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Generics [UK] Limited
Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL
Veľká Británia

Výrobca

Penn Farmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent, NP22 3AA
Veľká Británia

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard
Laboratories

Tel: 1800 272 272
or +353 (0)1 832 2250

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 24656165

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy schválená v (MM/YYYY).

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Príloha IV

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre posúdenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre ribavirín, dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Toto vyhodnotenie PSUR (PSUSA) pokrýva ročné obdobie s dátumom ukončenia zberu údajov 24. júl 2013.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predložil hodnotenie signálu hyperpigmentácia jazyka tak, ako sa to vyžadovalo v predchádzajúcej PSUR pre liek Ribavirín. Počet hlásených prípadov pigmentácie jazyka k danému dátumu spojených s ribavirínom a/alebo peginterferónom alfa-2b, aj keď niektoré z nich sú nedostatočne zdokumentované, je významný. V hláseniach z literatúry bolo po ukončení antivírusovej terapie vo všeobecnosti hlásené odoznenie (s pomalým ústupom symptómov), čo podporuje súvislosť s liekom. Toto hodnotenie viedlo k záveru, že liečba dvoma liečivami s ribavirínom a peginterferónom môže vyvolať pigmentáciu jazyka. PRAC preto navrhuje zahrnúť túto nežiaducu reakciu do časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností perorálnych foriem liekov obsahujúcich ribavirín. Táto informácia pre používateľa má byť zodpovedajúcim spôsobom aktualizovaná.

Okrem toho sa zistilo, že nasledujúce nežiaduce reakcie lieku: tinitus, hypotenzia, vaskulitída a cerebrovaskulárna ischémia, majú byť zahrnuté v informáciách o lieku všetkých liekov obsahujúcich ribavirín. PRAC preto odporučil pridať tieto nežiaduce reakcie lieku do informácií o lieku tých liekov, ktoré ich neobsahujú.

CHMP súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov týkajúcich sa liekov obsahujúcich ribavirín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu/rizika liekov obsahujúcich liečivo ribavirín je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutí o registrácii.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie