

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Ribavirinu Teva Pharma B.V. obsahuje 200 mg ribavirínu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetloružová až ružová, (s označením „93“ na jednej a „7232“ na druhej strane).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ribavirin Teva Pharma B.V. je v kombinácii s inými liekmi indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) dospelým (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Ribavirin Teva Pharma B.V. je v kombinácii s inými liekmi indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) pediatrickým pacientom (deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci), ktorí neboli predtým liečení a sú bez pečenej dekompenzácie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Ribavirin Teva Pharma B.V. sa musí používať v kombinovanej liečbe ako je uvedené v časti 4.1.

Ďalšie informácie o predpisovaní daného lieku a ďalšie odporúčania na dávkovanie pri súbežnom podávaní s Ribavirinom Teva Pharma B.V. si, prosím, prečítajte v súhrne charakteristických vlastností (SPC) liekov používaných v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V.

Tablety Ribavirinu Teva Pharma B.V. sa podávajú perorálne každý deň v dvoch rozdelených dávkach (ráno a večer) s jedlom.

Dospelí:

Odporúčaná dávka a dĺžka trvania užívania Ribavirinu Teva Pharma B.V. závisí od hmotnosti pacienta a od lieku, ktorý sa používa v kombinácii. Oboznámte sa, prosím, s príslušným SPC liekov používaných v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V.

V prípadoch, v ktorých sa nevydalo žiadne špecifické odporúčanie pre dávkovanie, sa má použiť nasledujúca dávka:

Hmotnosť pacienta: < 75 kg = 1 000 mg a > 75 kg = 1 200 mg.

Pediatrická populácia:

U detí mladších ako 3 roky nie sú dostupné žiadne údaje.

Poznámka: Pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 47 kg, alebo ktorí nedokážu prehĺtať tablety, je k dispozícii perorálny roztok ribavirínu a má sa použiť, ak je to vhodné.

U detí a dospievajúcich sa dávkovanie ribavirínu určí podľa pacientovej telesnej hmotnosti. Napríklad dávkovanie na základe telesnej hmotnosti používané v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b je uvedené v **tabuľke 1**. Oboznámte sa, prosím, s príslušným SPC liekov používaných v kombinácii s ribavirínom, pretože niektoré režimy kombinácií nie sú prispôsobené odporúčaniam na dávkovanie ribavirínu uvedenému v **tabuľke 1**.

Tabuľka 1 Dávka ribavirínu na základe telesnej hmotnosti pri používaní v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b u pediatrických pacientov		
Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Denná dávka ribavirínu	Počet 200 mg tabliet
47 - 49	600 mg	3 x 200 mg tabliet ^a
50 - 65	800 mg	4 x 200 mg tabliet ^{a,b}
> 65	Pozri do tabuľky s odporúčaniami na dávku u dospelých	

a: 1 ráno, 2 večer

b: 2 ráno, 2 večer

Úprava dávkovania pri nežiaducich reakciách

Úprava dávky u dospelých

Zníženie dávky ribavirínu závisí od úvodného dávkovania ribavirínu, ktoré závisí od lieku používaného v kombinácii s ribavirínom.

Ak sa u pacienta vyskytne závažná nežiaduca reakcia, ktorá potenciálne súvisí s ribavirínom, dávka ribavirínu sa má upraviť alebo vysadiť, ak je to vhodné, kým sa nežiaduca reakcia nezmierni alebo sa jej závažnosť nezníži.

V **tabuľke 2** sú uvedené odporúčania na úpravu a vysadenie dávky na základe koncentrácií hemoglobínu, stavu srdca a koncentrácie nepriameho bilirubínu u pacienta.

Tabuľka 2 Manažment nežiaducich reakcií		
Laboratórne hodnoty	Znížte dávku ribavirínu,* ak:	Vysaďte ribavirín, ak:
Hemoglobín u pacientov bez ochorenia srdca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobín: pacienti s anamnézou stabilizovaného ochorenia srdca	≥ 2 g/dl pokles hemoglobínu počas ktoréhokoľvek 4-týždňového obdobia liečby (trvalé zníženie dávky)	< 12 g/dl napriek 4 týždňom so zníženou dávkou
Bilirubín – nepriamy	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (dospelí)

* U pacientov dostávajúcich dávku 1 000 mg (< 75 kg) alebo 1 200 mg (> 75 kg) sa má dávka ribavirínu znížiť na 600 mg/deň (podávaná ako jedna 200 mg tableta ráno a dve 200 mg tablety večer). Ak je abnormalita odstránená, ribavirín sa môže opätovne začať podávať v dávke 600 mg denne a na základe rozhodnutia ošetrojúceho lekára sa následne zvýši na 800 mg denne. Návrat k vyšším dávkam sa však neodporúča.

U pacientov dostávajúcich dávku 800 mg (< 65 kg) – 1 000 mg (65 – 80 kg) – 1 200 mg (81 – 105 kg) alebo 1 400 mg (> 105 kg), je prvé zníženie dávky ribavirínu o 200 mg/deň (s výnimkou pacientov, ktorí dostávajú 1 400 mg, u ktorých sa má dávka znížiť o 400 mg/deň). Ak je to potrebné, druhé zníženie dávky ribavirínu je o ďalších 200 mg/deň. Pacienti, ktorí majú zníženú dávku ribavirínu na 600 mg denne, užívajú jednu 200 mg tabletu ráno a dve 200 mg tablety večer.

V prípade závažnej nežiaducej reakcie, ktorá potenciálne súvisí s liekmi používanými v kombinácii s ribavirínom, sa oboznámte s príslušným SPC týchto liekov, pretože niektoré režimy kombinácií nie

sú prispôsobené odporúčaniam na úpravu a/alebo vysadenie dávky ribavirínu ako je uvedené v **tabuľke 2**.

Úprava dávky u pediatrických pacientov

Zníženie dávky u pediatrických pacientov bez ochorenia srdca sa riadi rovnakými odporúčaniami ako u dospelých pacientov bez ochorenia srdca s ohľadom na hladiny hemoglobínu (**tabuľka 2**).

Nie sú žiadne údaje týkajúce sa pediatrických pacientov s ochorením srdca (pozri časť 4.4).

V **tabuľke 3** sú uvedené odporúčania na vysadenie lieku na základe koncentrácie nepriameho bilirubínu u pacienta.

Tabuľka 3 Manažment nežiaducich reakcií	
Laboratórne hodnoty	Ribavirin vysaďte, ak:
Bilirubín – nepriamy	> 5 mg/dl (počas > 4 týždňov) (deti a dospelávajúci liečení interferónom alfa-2b) alebo > 4 mg/dl (počas > 4 týždňov) (deti a dospelávajúci liečení peginterferónom alfa-2b)

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

Nezdá sa, že by vek signifikantne ovplyvňoval farmakokinetiku ribavirínu. Pred začatím podávania ribavirínu sa však musia, rovnako ako u mladších pacientov, stanoviť renálne funkcie (pozri časť 5.2).

Pediatrickí pacienti (deti vo veku 3 rokov a staršie a dospelávajúci)

Ribavirin sa môže používať v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b (pozri časť 4.4). Výber liekovej formy ribavirínu je založený na individuálnych charakteristikách pacienta. Bezpečnosť a účinnosť ribavirínu používaného spolu s priamo účinkujúcimi antivirotikami u týchto pacientov sa nestanovili. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Ďalšie informácie týkajúce sa odporúčaní na dávkovanie pri súbežnom podávaní si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s ribavirínom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je farmakokinetika ribavirínu zmenená v dôsledku zníženia zdanlivého klírensu kreatinínu u týchto pacientov (pozri časť 5.2). Preto sa odporúča vyšetriť funkciu obličiek všetkým pacientom pred začatím liečby ribavirínom. Dospelým pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/minútu sa majú podávať striedavé denné dávky 200 mg a 400 mg. Dospelým pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/minútu) a pacientom s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease, ESRD) alebo pacientom na hemodialýze sa má podávať ribavirin v dávke 200 mg/deň. V **tabuľke 4** sú uvedené odporúčania na úpravu dávky u pacientov s renálnou dysfunkciou. Pacienti s poruchou funkcie obličiek treba starostlivejšie sledovať kvôli možnosti vzniku anémie. Údaje týkajúce sa úpravy dávky u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii.

Tabuľka 4 Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek u dospelých pacientov	
Klírens kreatinínu	Dávka ribavirínu (denná)
30 až 50 ml/min	striedavé dávky, 200 mg a 400 mg každý druhý deň
Menej ako 30 ml/min	200 mg denne
Hemodialýza (ESRD)	200 mg denne

Porucha funkcie pečene

Medzi ribavirínom a funkciou pečene zrejme nedochádza k žiadnej farmakokinetickej interakcii (pozri časť 5.2). Použitie u pacientov s dekompenzovanou cirhózou, pozri príslušné SPC liekov používaných v kombinácii s ribavirínom.

Spôsob podávania:

Tablety Ribavirinu Teva Pharma B.V. sa majú podávať perorálne s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.3). U žien vo fertilnom veku sa ribavirín nesmie začať podávať, pokiaľ sa tesne pred začiatkom liečby nezistí negatívny výsledok tehotenského testu.
- Dojčenie
- Anamnéza závažného už jestvujúceho ochorenia srdca, vrátane nestabilného alebo neistého ochorenia srdca počas predchádzajúcich šiestich mesiacov (pozri časť 4.4).
- Hemoglobínopatie (napr. talasémia, kosáčikovitá anémia).

Kontraindikácie špecifické pre tieto lieky si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s Ribavirínom Teva Pharma B.V.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ribavirín sa musí používať v kombinácii s inými liekmi (pozri časť 5.1). Podrobné informácie týkajúce sa odporúčaní na sledovanie a liečbu v súvislosti s nežiaducimi reakciami uvedenými nižšie a iné opatrenia súvisiace s (peg)interferónom alfa si pred začiatkom liečby, prosím, prečítajte v SPC (peg)interferónu alfa.

Objavilo sa niekoľko závažných nežiaducich reakcií súvisiacich s kombinovanou liečbou ribavirínom s (peg)interferónom alfa. Tieto zahŕňajú:

- ťažké účinky na psychiku a na centrálny nervový systém (ako sú depresia, samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a agresívne správanie atď.),
- spomalenie rastu u detí a dospelých, ktoré môže byť u niektorých pacientov ireverzibilné,
- zvýšenú hladinu tyreotropného hormónu (TSH) u detí a dospelých,
- ťažké poruchy oka,
- dentálne a periodontálne poruchy.

Pediatrická populácia

Pri rozhodovaní, či liečbu (peg)interferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b neposunúť do dospelosti, je dôležité zohľadniť, že takáto kombinovaná liečba vyvoláva spomalenie rastu, ktoré môže byť u niektorých pacientov ireverzibilné. Rozhodovanie o liečbe sa má uskutočniť individuálne pre každý prípad.

Hemolýza

V klinických štúdiách sa pokles hladín hemoglobínu na < 10 g/dl pozoroval až u 14 % dospelých pacientov a 7 % detí a dospelých, ktorí sa liečili ribavirínom v kombinácii s (peg)interferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b. Hoci ribavirín nemá priame účinky na kardiovaskulárny systém, anémia súvisiaca s liečbou ribavirínom môže viesť k zhoršeniu funkcie srdca alebo k exacerbácii príznakov koronárneho ochorenia, prípadne k obom. Ribavirín sa preto musí podávať opatrne pacientom s už jestvujúcim ochorením srdca (pozri časť 4.3). Funkčný stav srdca sa musí vyhodnotiť ešte pred začiatkom liečby a klinicky monitorovať počas nej; ak dôjde k akémukoľvek zhoršeniu, liečba sa musí ukončiť (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárny systém

Dospelých pacientov s anamnézou kongestívneho srdcového zlyhania, infarktu myokardu a/alebo s minulými alebo súčasnými poruchami srdcového rytmu je nutné prísne sledovať. Pred začiatkom liečby, ako aj počas nej, sa odporúča urobiť pacientom s už existujúcimi kardiálnymi abnormalitami elektrokardiogram. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne priaznivo reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať ukončenie liečby. Údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca nie sú k dispozícii.

Riziko teratogenity

Pred začatím liečby ribavirínom musí lekár pacientom mužského a aj ženského pohlavia poskytnúť kompletné informácie týkajúce sa rizika teratogenity ribavirínu, nevyhnutnosti účinnej a nepretržitej antikoncepcie, možnosti zlyhania antikoncepcných metód a možných dôsledkov gravidity, ak počas liečby alebo po liečbe ribavirínom dôjde ku gravidite (pozri časť 4.6). Laboratórne sledovanie gravidity, pozri časť „Laboratórne vyšetrenia“.

Akútna precitlivosť

Ak vznikne akútna reakcia z precitlivosti (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia), musí sa liečba ribavirínom ihneď ukončiť a začať náležitá medikamentózna liečba. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Funkcia pečene

Každý pacient, u ktorého dôjde počas liečby k významným odchýlkam vo funkcii pečene, musí byť starostlivo sledovaný. Odporúčania na vysadenie alebo úpravu dávky sú prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s ribavirínom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou dysfunkciou je farmakokinetika ribavirínu zmenená z dôvodu zníženia zdanlivého klérensu kreatinínu u týchto pacientov. Preto sa odporúča pred začatím podávania ribavirínu vyhodnotiť renálne funkcie u všetkých pacientov. Z dôvodu podstatných zvýšení plazmatických koncentrácií ribavirínu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek sa u dospelých pacientov s klérensom kreatinínu < 50 ml/minúta odporúčajú úpravy dávky ribavirínu. V súvislosti s úpravou dávky u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 5.2). Počas liečby sa majú pozorne sledovať koncentrácie hemoglobínu a ak je to nevyhnutné, má sa vykonať nápravné opatrenie (pozri časť 4.2).

Potenciál pre exacerbáciu imunosupresie

V literatúre sú hlásenia o výskyte pancytopénie a útlmu kostnej drene, ku ktorým došlo v priebehu 3 až 7 týždňov po podaní peginterferónu a ribavirínu podaného súbežne s azatioprinom. Táto myelotoxicita 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).

Súbežná infekcia HCV/HIV

Mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza: U HIV-pozitívnych jedincov súbežne infikovaných HCV, ktorí dostávajú liečbu nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI) (najmä ddI a ddT) a kombinovanú liečbu interferónom alfa/ribavirínom, je potrebná opatrnosť. Lekári majú pri podávaní ribavirínu HIV-pozitívnym pacientom liečeným NRTI dôkladne sledovať markery mitochondriálnej toxicity a laktátovej acidózy. Ďalšie podrobnejšie informácie, pozri časť 4.5.

Dekompenzácia pečene u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV s pokročilou cirhózou:

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou, ktorí dostávajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu (cART), môžu byť vystavení zvýšenému riziku dekompenzácie pečene a úmrtia. Ďalšie východiskové faktory u koinfikovaných pacientov, ktoré sa môžu spájať s vyšším rizikom dekompenzácie pečene, zahŕňajú liečbu didanozínom a zvýšené koncentrácie bilirubínu v sére.

Koinfikovaných pacientov, ktorí sú liečení tak antiretrovírotikami (ARV), ako aj liekmi proti hepatitíde, treba prísne sledovať a počas liečby vyhodnocovať ich Childovo-Pughovo skóre.

Odporúčania na vysadenie alebo úpravu dávky si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s ribavirínom. U pacientov, u ktorých dôjde k dekompenzácií pečene, sa má liečba proti hepatitíde ihneď ukončiť a liečba ARV prehodnotiť.

Hematologické abnormality u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV:

Pacienti súbežne infikovaní HCV/HIV, ktorí dostávajú liečbu peginterferónom alfa-2b/ribavirínom a cART, môžu byť vystavení zvýšenému riziku vzniku hematologických abnormalít (ako je neutropénia, trombocytopenia a anémia) v porovnaní s pacientmi infikovanými iba HCV. Hoci väčšina prípadov sa dá zvládnuť znížením dávky, v tejto skupine pacientov sa má pristúpiť k prísnemu sledovaniu hematologických parametrov (pozri časť 4.2 a „Laboratórne vyšetrenia“ nižšie a časť 4.8). Pacienti liečení ribavirínom a zidovudínom sú vystavení zvýšenému riziku vzniku anémie; preto sa súbežné používanie ribavirínu a zidovudínu neodporúča (pozri časť 4.5).

Pacienti s nízkym počtom CD4 buniek:

U pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV sú k dispozícii obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti (N = 25) u jedincov s počtom CD4 buniek nižším ako 200 buniek/ μ l. Preto je pri liečbe pacientov s nízkym počtom CD4 buniek nutná opatrnosť.

Prečítajte si, prosím, príslušný SPC antiretrovirových liekov, ktoré sa majú užívať súbežne s liečbou HCV, aby ste dokázali rozpoznať a zvládnuť toxicitu špecifickú pre jednotlivé lieky a možné prekryvanie sa toxicity s ribavirínom.

Laboratórne vyšetrenia

Pred začiatkom liečby sa musia u všetkých pacientov vykonať štandardné hematologické, biochemické vyšetrenia (kompletný krvný obraz [complete blood count, CBC] a diferenciálny krvný obraz, počet trombocytov, hladiny elektrolytov, hladina kreatinínu v sére, funkčné vyšetrenia pečene, hladina kyseliny močovej) a tehotenské testy. Pred začatím liečby ribavirínom sa môžu považovať za prijateľné nasledujúce východiskové hodnoty:

Hemoglobín	Dospelí: ≥ 12 g/dl (ženy); ≥ 13 g/dl (muži)
	Deti a dospievajúci: ≥ 11 g/dl (dievčatá); ≥ 12 g/dl (chlapci)

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

Počas liečby ribavirínom sa môže v dôsledku hemolýzy zvýšiť hladina kyseliny močovej; predisponovaní pacienti sa preto musia dôkladne sledovať kvôli možnému vzniku dny.

Pomocné látky

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Výsledky štúdií *in vitro* na preparátoch mikrozómov ľudskej aj potkanej pečene ukázali, že metabolizmus ribavirínu nie je sprostredkovaný enzýmami cytochrómu P450. Ribavirín neinhibuje enzýmy cytochrómu P450. Štúdie toxicity nepreukázali indukciu pečenej enzýmov ribavirínom. Z tohto dôvodu existuje minimálna možnosť vzniku interakcií na úrovni enzýmu P450.

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

použitíu pegylovaného 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).

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie medzi ribavirínom a inými liekmi, s výnimkou peginterferónu alfa-2b, interferónu alfa-2b a antacid.

Vo farmakokinetickej štúdii s viacnásobnou dávkou sa nezaznamenali farmakokinetické interakcie medzi ribavirínom a peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b.

Antacidá

Biologická dostupnosť ribavirínu podaného v dávke 600 mg sa pri súbežnom podaní antacid s obsahom horčíka, hliníka a simetikónu znížila; hodnota AUC₀₋₁₂ sa znížila o 14 %. Je možné, že znížená biologická dostupnosť v tejto štúdii bola dôsledkom predĺženého času pasáže ribavirínu alebo zmeny pH. Táto interakcia sa nepovažuje za klinicky významnú.

Analógy nukleozidov

Použitie analógov nukleozidov, samotných alebo v kombinácii s inými nukleozidmi, viedlo k vzniku laktátovej acidózy. Farmakologické údaje ukazujú, že ribavirín v podmienkach *in vitro* zvyšuje hladiny fosforylovaných metabolitov purínových nukleozidov. Táto aktivita môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy vyvolanej analógmi purínových nukleozidov (napr. didanozín alebo abakavir). Súbežné podávanie ribavirínu a didanozínu sa neodporúča. Hlásia sa prípady mitochondriálnej toxicity, najmä laktátovej acidózy a pankreatitídy, pričom niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Bola hlásená exacerbácia anémie spôsobená ribavirínom, keď bol zidovudín súčasťou terapeutického režimu používaného na liečbu HIV, aj keď presný mechanizmus ešte nie je objasnený. Súbežné používanie ribavirínu so zidovudínom sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku anémie (pozri časť 4.4). Má sa zvážiť nahradenie zidovudínu v režime kombinovanej antiretrovírusovej liečby, ak zidovudín už bol nasadený. Toto je obzvlášť dôležité u pacientov so známou anamnézou anémie vyvolanej zidovudínom.

V dôsledku dlhého polčasu pretrvávajú možnosť vzniku interakcií ešte 2 mesiace (päť polčasov ribavirínu) po ukončení liečby ribavirínom (pozri časť 5.2).

Nepreukázalo sa, že by ribavirín interagoval s nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy alebo s inhibítormi proteáz.

V literatúre sú protichladné 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 interferónom/ribavirínom. Ak sa oba lieky podávajú súbežne, má sa postupovať s opatrnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Pacientky

Ribavirín nesmú užívať gravidné ženy (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.3). Veľký dôraz sa musí klásť na to, aby sa pacientky vyhli otehotneniu (pozri časť 5.3). Liečba ribavirínom sa nesmie začať, pokiaľ sa tesne pred začiatkom liečby nezíska negatívny výsledok tehotenského testu. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte štyri mesiace po ukončení liečby. Počas tohto obdobia sa musia mesačne vykonávať bežné tehotenské testy (pozri časť 4.4). Ak pacientka otehotnie počas liečby alebo do štyroch mesiacov po ukončení liečby, musí sa upozorniť na významné teratogénne riziko ribavirínu pre plod (pozri časť 4.4).

Pacienti a ich partnerky

Veľký dôraz sa musí klásť na to, aby sa partnerky pacientov užívajúcich ribavirín vyhli otehotneniu (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.3). Ribavirín sa hromadí v bunkách a len veľmi pomaly sa vylučuje z organizmu. Nie je známe, či ribavirín, ktorý je obsiahnutý v sperme, bude vykazovať svoje potenciálne teratogénne alebo genotoxické účinky na ľudské embryo/plod. Hoci údaje o približne 300 prospektívne sledovaných gravidných ženách, ktorých partneri užívali ribavirín, nepreukázali v porovnaní s celkovou populáciou zvýšené riziko malformácie, ani špecifický typ malformácie, budúci potomkom alebo ich partnerkám sa musí odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte sedem mesiacov po liečbe. Počas tohto obdobia sa musia mesačne vykonávať bežné tehotenské testy. Muži, ktorých partnerky sú tehotné, musia byť poučení o nutnosti používania prezervatívu, aby minimalizovali možnosť prenosu ribavirínu na partnerku.

Gravidita

Použitie ribavirínu je kontraindikované počas gravidity. V predklinických štúdiách sa preukázalo, že ribavirín je teratogénny a genotoxický (pozri časti 4.4 a 5.3).

Dojčenie

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

Fertilita

Predklinické údaje:

- Fertilita: V štúdiách na zvieratách vyvolal ribavirín reverzibilné účinky na spermatogézu (pozri časť 5.3).
- Teratogenita: Významný teratogénny a/alebo embryotoxický potenciál ribavirínu sa preukázal u všetkých zvieracích druhov, na ktorých sa vykonali adekvátne štúdie, a vyskytoval sa už pri takých nízkych dávkach, ako je jedna dvadsiatina dávky odporúčanej pre ľudí (pozri časť 5.3).
- Genotoxicita: Ribavirín indukuje genotoxickosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ribavirín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; iné lieky používané v kombinovanej liečbe však takýto vplyv môžu mať. Preto sa pacienti, u ktorých sa počas liečby vyskytne únava, letargia alebo zmätenosť, musia upozorniť na to, aby nevedli vozidlo ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najvýznamnejší problém týkajúci sa bezpečnosti pri ribaviríne je hemolytická anémia vyskytujúca sa počas prvých týždňov liečby. Hemolytická anémia súvisiaca s liečbou ribavirínom môže viesť k zhoršeniu funkcie srdca a/alebo k zhoršeniu už existujúceho ochorenia srdca. U niektorých pacientov sa pozorovalo tiež zvýšenie hodnôt hladín kyseliny močovej a nepriameho bilirubínu spojené s hemolýzou.

Nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti sú odvodené hlavne z klinických skúšaní a/alebo ako nežiaduce liekové reakcie zo spontánných hlásení pri používaní ribavirínu v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b.

Ďalšie nežiaduce účinky hlásené pri týchto liekoch si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s ribavirínom.

Dospelí

Liečba dvoma liečivami s použitím peginterferónu alfa-2b alebo interferónu alfa-2b

Bezpečnosť ribavirínu sa hodnotila na základe údajov zo štyroch klinických štúdií u pacientov bez predchádzajúcej expozície interferónom (pacienti predtým neliečení interferónom): dve štúdie skúmali ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b, dve štúdie skúmali ribavirín v kombinácii s peginterferónom alfa-2b.

Pacienti, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b a ribavirínom po relapse ochorenia po predchádzajúcej liečbe interferónom, alebo pacienti, ktorí sú liečení kratšiu dobu, pravdepodobne budú mať lepší bezpečnostný profil než je nižšie popísaný.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií u dospelých

Nežiaduce reakcie uvedené v **tabuľke 5** vychádzajú zo skúseností z klinických štúdií u predtým neliečených dospelých pacientov liečených 1 rok a z obdobia po uvedení lieku na trh. V **tabuľke 5** kvôli úplnosti uvádzajú aj niektoré nežiaduce reakcie, ktoré sa zvyčajne pripisujú liečbe interferónom, ale ktoré sa hlásili v súvislosti s liečbou hepatitídy C (v kombinácii s ribavirínom). Kvôli nežiaducim reakciám, ktoré možno pripísať monoterapii interferónom, si taktiež treba prezrieť SPC pre lieky s obsahom peginterferónu alfa-2b a interferónu alfa-2b. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcich 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. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené počas klinických štúdií alebo v období po uvedení lieku na trh pri podávaní ribavirínu s pegylovaným interferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída
Časté:	Bakteriálna infekcia (vrátane sepsy), hubová infekcia, chrípka, infekcia dýchacích ciest, bronchitída, herpes simplex, sinusitída, otitis media, rinitída, infekcia močových ciest
Menej časté:	Infekcia dolných dýchacích ciest
Zriedkavé:	Pneumónia*
Benígne a malígne nádory, vrátane nespecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Nešpecifikovaný novotvar
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, neutropénia
Časté:	Hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopenia, lymfadenopatia, lymfopénia
Veľmi zriedkavé:	Aplastická anémia*
Neznáme:	Izolovaná 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-Koyanagijo-Haradov syndróm, systémový lupus erythematosus, vaskulitída, akútne reakcie z precitlivenosti zahŕňajúce urtikáriu, angioedém, bronchokonstrikciu, anafylaxiu
Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Anorexia
Časté:	Hyperglykémia, hyperurikémia, hypokalciémia, dehydratácia, zvýšená chuť do jedla

Menej časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridémia*
Psychické poruchy	
Veľmi časté:	Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita
Časté:	Samovražedné myšlienky, psychóza, agresívne správanie, zmätenosť, agitovanosť, hnev, zmena nálady, porucha správania, nervozita, porucha spánku, znížené libido, apatia, nezvyčajné sny, plač
Menej časté:	Pokusy o samovraždu, záchvaty paniky, halucinácie
Zriedkavé:	Bipolárna porucha*
Veľmi zriedkavé:	Samovražda*
Neznáme:	Vražedné myšlienky*, mánia*, zmena duševného stavu
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závraty, suchosť v ústach, zhoršená koncentrácia
Časté:	Amnézia, poruchy pamäti, synkopa, migrény, ataxia, parestézia, dysfónia, strata chuti, hypestézia, hyperestézia, hypertónia, somnolencia, porucha pozornosti, tremor dysgeúzia
Menej časté:	Neuropatia, periférna neuropatia
Zriedkavé:	Epileptický záchvat (kŕče)*
Veľmi zriedkavé:	Cerebrovaskulárne krvácanie*, cerebrovaskulárna ischémia*, encefalopatia*, polyneuropatia*
Neznáme:	Paréza tváre, mononeuropatia
Poruchy oka	
Časté:	Porucha zraku, rozmazané videnie, konjunktivitída, podráždenie oka, bolesť oka, poruchy videnia, porucha slznej žľazy, suchosť oka
Zriedkavé:	Retinálne krvácanie*, retinopatie (vrátane makulárneho edému*), oklúzia retinálnej tepny*, oklúzia retinálnej žily*, optická neuritída*, papiloedém*, strata zrakovéj ostrosti alebo zrakového poľa*, retinálne exsudáty
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo, zhoršenie/strata sluchu, tinitus, bolesť ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Palpitácie, tachykardia
Menej časté:	Infarkt myokardu
Zriedkavé:	Kardiomyopatia*, arytmia*
Veľmi zriedkavé:	Ischemická choroba srdca*
Neznáme:	Perikardiálna efúzia*, perikarditída*
Poruchy ciev	
Časté:	Hypotenzia, hypertenzia, návaly tepla
Zriedkavé:	Vaskulitída
Veľmi zriedkavé:	Periférna ischémia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Dyspnoe, kašeľ
Časté:	Epistaxa, respiračná porucha, kongescia v dýchacích cestách, kongescia v sinusoch, kongescia nosovej sliznice, rinorea, zvýšená sekrécia v horných dýchacích cestách, faryngolaryngeálna bolesť, neproduktívny kašeľ
Veľmi zriedkavé:	Pľúcne infiltráty*, pneumonitída*, intersticiálna pneumonitída*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha
Časté:	Ulcerózna stomatitída, stomatitída, ulcerácie v ústach, kolitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia,

	gastroezofageálny reflux*, glositída, cheilitída, abdominálna distenzia, krvácanie z ďasien, gingivitída, riedka stolica, poruchy zubov, zápcha, flatulencia
Menej časté:	Pankreatitída, bolesť v ústach
Zriedkavé:	Ischemická kolitída
Veľmi zriedkavé:	Ulcerózna kolitída*
Neznáme:	Periodontálne ochorenie, dentálne ochorenie, pigmentácia jazyka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Hepatomegália, žltacka, hyperbilirubinémia*
Veľmi zriedkavé:	Hepatotoxicita (vrátane úmrtí)*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, pruritus, suchosť kože, vyrážka
Časté:	Psoriáza, zhoršená psoriáza, ekzém, reakcia z fotosenzitivity, makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, nočné potenie, hyperhidróza, dermatitída, akné, furunkulóza, erytém, urtikária, kožné ochorenie, krvná podliatina, zvýšené potenie, nezvyčajná štruktúra vlasov, ochorenie 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 chrbta, svalové spazmy, bolesť v končatine
Menej časté:	Bolesti kostí, svalová slabosť
Zriedkavé:	Rabdomyolýza*, myozitída*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Časté močenie, polyúria, abnormálny moč
Zriedkavé:	Zlyhanie obličiek, renálna insuficiencia*
Veľmi zriedkavé:	Nefrotický syndróm*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Ženy: amenorea, menorágia, porucha menštruácie, dysmenorea, bolesť prsníkov, ochorenie vaječníka, ochorenie pošvy. Muži: impotencia, prostatitída, erektilná dysfunkcia. Sexuálna dysfunkcia (nešpecifikovaná)*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava, stuhnutosť, pyrexia, ochorenie podobné chrípke,, asténia, podráždenosť
Časté:	Bolesť na hrudníku, diskomfort na hrudníku, periférny edém, malátnosť, abnormálne cítenie sa, smäd
Menej časté:	Edém tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Zníženie telesnej hmotnosti
Časté:	Srdcový šelest

* Keďže ribavirín sa vždy predpisoval s liekom s obsahom alfa interferónu a uvedené nežiaduce reakcie na liek zahŕňajú aj tie, ktoré boli hlásené v období po uvedení lieku na trh a pri ktorých nie je možné presne kvantifikovať frekvenciu, vyššie uvedená frekvencia pochádza z klinických štúdií, v ktorých sa používal ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b (pegylovaným alebo nepegylovaným).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Pokles koncentrácií hemoglobínu o > 4 g/dl sa pozoroval u 30 % pacientov liečených ribavirínom a peginterferónom alfa-2b a u 37 % pacientov liečených ribavirínom a interferónom alfa-2b. Hladiny hemoglobínu klesli pod 10 g/dl až u 14 % dospelých pacientov a 7 % detí a dospievajúcich liečených

ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b.

Prípady anémie, neutropénie a trombocytopénie boli väčšinou mierne (1. alebo 2. stupeň podľa klasifikácie WHO). U pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b sa vyskytlo niekoľko prípadov závažnejšej neutropénie (3. stupeň podľa WHO: u 39 zo 186 [21 %]; a 4. stupeň podľa WHO: u 13 zo 186 [7 %]); v tejto liečebnej skupine bola u 7 pacientov hlásená aj leukopénia 3. stupňa podľa WHO.

V klinických štúdiách sa u niektorých pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b pozorovalo zvýšenie hodnôt kyseliny močovej a nepriameho (nekonjugovaného) bilirubínu, čo súviselo s hemolýzou, ale hodnoty týchto parametrov sa vrátili na predliečebné hodnoty do štyroch týždňov po ukončení liečby. U pacientov so zvýšenými hladinami kyseliny močovej sa len u veľmi malého počtu pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu, vyvinuli klinické znaky dny, pričom žiaden z týchto pacientov nevyžadoval úpravu liečby či vyradenie z klinických štúdií.

Pacienti súbežne infikovaní HCV/HIV

U pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b sa vyskytli aj ďalšie nežiaduce reakcie (ktoré neboli hlásené u pacientov liečených s jednou infekciou), ktoré boli v štúdiách hlásené s > 5 % frekvenciou: kandidóza ústnej dutiny (14 %), získaná lipodystrofia (13 %), pokles počtu CD4 lymfocytov (8 %), znížená chuť do jedla (8 %), zvýšené hladiny gamaglutamyltransferázy (9 %), bolesť chrbta (5 %), zvýšené hladiny amylázy v krvi (6 %), zvýšené hladiny kyseliny mliečnej v krvi (5 %), cytolytická hepatitída (5 %), zvýšené hladiny lipázy (6 %) a bolesť končatiny (6 %).

Mitochondriálna toxicita

U HIV-pozitívnych pacientov, ktorí dostávali liečbu NRTI a kombinovanú liečbu ribavirínom pre súbežnú infekciu HCV, sa hlásila mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza (pozri časť 4.4).

Laboratórne hodnoty u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV

Hoci sa hematologická toxicita, ako je neutropénia, trombocytopénia a anémia, vyskytovala častejšie u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV, väčšina prípadov sa dala zvládnuť úpravou dávky a v zriedkavých prípadoch bolo nutné predčasné ukončenie liečby (pozri časť 4.4). Hematologické abnormality boli u pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b hlásené častejšie ako u pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s interferónom alfa-2b. V štúdii 1 (pozri časť 5.1) sa u pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b pozoroval pokles absolútneho počtu neutrofilov pod 500 buniek/mm³ u 4 % (8/194) pacientov a pokles počtu trombocytov pod 50 000/mm³ u 4 % (8/194) pacientov. Anémia (hemoglobín < 9,4 g/dl) bola hlásená u 12 % (23/194) pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b.

Pokles počtu CD4 lymfocytov

Liečba ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b bola spojená s poklesom absolútneho počtu CD4+ buniek počas prvých 4 týždňov bez zníženia percenta CD4+ buniek. Pokles počtu CD4+ buniek bol po znížení dávky alebo ukončení liečby reverzibilný. Používanie ribavirínu v kombinácii s peginterferónom alfa-2b nemalo pozorovateľný negatívny vplyv na kontrolu HIV virémie počas liečby alebo následného sledovania. U koinfikovaných pacientov s počtom CD4+ buniek < 200/μl sú k dispozícii obmedzené údaje o bezpečnosti (N = 25) (pozri časť 4.4).

Prečítajte si, prosím, príslušný SPC antiretrovirových liekov, ktoré sa majú užívať súbežne s liečbou HCV, aby ste dokázali rozpoznať a zvládnuť toxicitu špecifickú pre jednotlivé lieky a možné prekryvanie sa toxicity s ribavirínom v kombinácii s inými liekmi.

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 ribavirínom si úpravu dávky vyžadovalo 25 % pacientov, najčastejšie kvôli anémii, neutropénii a strate telesnej hmotnosti. Profil nežiaducich reakcií

u detí a dospievajúcich 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 (pozri časť 4.4). 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).

Na konci 24. týždňa sledovania po liečbe bol priemerný pokles percentilu telesnej hmotnosti a telesnej výšky od začiatku o 3 percentily a 7 percentilov v tomto poradí a u 20 % detí pokračovala inhibícia rastu (rýchlosť rastu < 3. percentil). 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 9,0 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 od 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 najvýraznejší 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 osôb pyrexia (80 %), bolesť hlavy (62 %), neutropénia (33 %), únava (30 %), anorexia (29 %) a erytém v mieste podania injekcie (29 %). Iba jedna osoba ukončila liečbu kvôli nežiaducej reakcii (trombocytopénia). Väčšina nežiaducich reakcií hlásených v štúdii bola mierna alebo stredne závažná. Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 7 % (8/107) zo všetkých osôb 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 náliehavú 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 štúdiách vykonaných u 118 detí a dospievajúcich vo veku 3 až 16 rokov, liečených kombinovanou liečbou interferón alfa-2b a ribavirinom ukončilo 6 % pacientov liečbu kvôli nežiaducim reakciám. Profil nežiaducich udalostí v tejto obmedzenej skupine skúmaných detí a dospievajúcich bol celkovo podobný ako u dospelých, hoci iba u pediatrických pacientov existuje špecifické riziko týkajúce sa inhibície rastu, keďže počas liečby sa pozoroval pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 percentilov) a percentilu telesnej hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 percentilov). 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 prepubertálnom veku (pozri časť 4.4).

Počas liečby a 6-mesačného následného sledovania po liečbe boli okrem toho častejšie ako u dospelých (2,4 % oproti 1 %) hlásené samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu. Tak ako u dospelých pacientov, aj u detí a dospievajúcich sa vyskytovali ďalšie psychiatrické nežiaduce reakcie (napr. depresia, emocionálna labilita a somnolencia) (pozri časť 4.4). U detí a dospievajúcich sa v porovnaní s dospelými pacientmi navyše častejšie vyskytovali komplikácie v mieste vpichu, pyrexia, anorexia, vracanie a emocionálna labilita. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie kvôli anémii a neutropénii.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií v pediatrickej populácii

Hlásené nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 6** vychádzajú zo skúseností z dvoch multicentrických klinických štúdií u detí a dospievajúcich, kde sa používal ribavirín s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcich 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 6 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často, často a menej často počas klinických štúdií pri podávaní ribavirínu v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b u detí a dospievajúcich	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída
Časté:	Hubová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, nazofaryngitída, streptokoková faryngitída otitis media, sinusitída, zubný absces, chrípka, herpes úst, herpes simplex, infekcia močových ciest, 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, insomnie, emocionálna labilita
Časté:	Samovražedné myšlienky, agresivita, zmätenosť, náchylnosť k afektom, porucha správania, agitovanosť, somnambulizmus, úzkosť, zmena nálady, nepokojnosť, nervozita, porucha spánku, nezvyčnané sny, apatia
Menej časté:	Abnormálne správanie, depresívna nálada, emocionálna porucha, strach, nočné mory
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závraty
Časté:	Hyperkinéza, tremor, dysfónia, parestézia, hypestézia, hyperestézia, zhoršená koncentrácia, somnolencia, porucha pozornosti, nekvalitný spánok
Menej časté:	Neuralgia, letargia, psychomotorická hyperaktivita

Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, poruchy videnia, porucha slznej žľazy
Menej časté:	Hemorágia spojovky, pruritus oka, keratitída, rozmazané videnie, fotofóbia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Tachykardia, palpitácie
Poruchy ciev	
Časté:	Bledosť, návaly tepla
Menej časté:	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxa, kašeľ, kongescia nosovej sliznice, podráždenie nosovej sliznice, rinorea, kýchanie, faryngolaryngeálna bolesť
Menej časté:	Dýchavičnosť, diskomfort v nose
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Abdominálna bolesť, horná abdominálna bolesť, , vracanie, hnačka, nauzea
Časté:	Ulcerácia v ústnej dutine, ulcerózna stomatitída, stomatitída, aftózna stomatitída, dyspepsia, cheilóza , glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov, žalúdočné ťažkosti, bolesť v ústach
Menej časté:	Gingivitída
Poruchy pečene a žľových ciest	
Časté:	Porucha funkcie pečene
Menej časté:	Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, vyrážka
Časté:	Pruritus, reakcia z fotosenzitivity, makulopapulárna vyrážka, ekzém, hyperhidróza, akné, kožné ochorenie, ochorenie nechtov, zmena sfarbenia kože, suchosť kože, erytém, krvná podliatina
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, inkontinencia moču, proteinúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, porucha menštruácie, ochorenie pošvy. <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Menej časté:	<u>Ženy</u> : bolestivá menštruácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava, stuhnutosť, pyrexia, ochorenie podobné chrípke, asténia, malátnosť, podráždenosť
Časté:	Bolesť na hrudníku, edém, bolesť, pocit chladu
Menej časté:	Diskomfort na hrudníku, bolesť tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Spomalenie rýchlosti rastu (nižšia výška a/alebo telesná hmotnosť vzhľadom na daný vek)

Časté:	Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zvýšenie hladiny tyreoglobulínu
Menej časté:	Pozitívne anti-tyreoidné protilátky
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté:	Lacerácia kože
Menej časté:	Kontúzia

Väčšina zmien laboratórnych hodnôt v klinickom skúšaní s ribavirínom/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 ribavirínom použitým v kombinácii s peginterferónom alfa-2b sa hodnoty vrátili k hodnotám pred liečbou 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 štúdiách s ribavirínom používaným v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b bolo pri najväčšom hlásenom predávkovaní použitá celková dávka 10 g ribavirínu (50 filmom obalených tabliet po 200 mg) a 39 MIU interferónu alfa-2b (13 subkutánnych injekcií, každá po 3 MIU), a to v priebehu jedného dňa pri nájdení pacienta o samovraždu. Pacient bol dva dni pozorovaný na pohotovosti a v tomto období sa mu nepodarilo nezaznamenať žiadnu nežiaducu reakciu predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu HCV infekcií, ATC kód: J05AP01.

Mechanizmus účinku

Ribavirín je syntetický analóg nukleozidov, ktorý *in vitro* vykazuje aktivitu proti niektorým RNA a DNA vírusom. Mechanizmus, ktorým ribavirín v kombinácii s inými liekmi účinkuje proti HCV, je neznámy. V niekoľkých klinických štúdiách sa skúmalo podávanie perorálnych liekových foriem ribavirínu v monoterapii chronickej hepatitídy C. Výsledky týchto štúdií ukázali, že ribavirín v monoterapii nemal žiaden účinok na elimináciu vírusu hepatitídy (HCV-RNA) ani na zlepšenie histologického nálezu v pečeni po 6 až 12 mesiacoch liečby a po 6 mesiacoch následného sledovania.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ribavirín v kombinácii s priamo účinkujúcim antivirotikom (DAA):

Úplný popis klinických údajov pri takejto kombinácii pozri v SPC príslušného DAA.

V aktuálnom SPC je podrobnejšie uvedený len opis používania ribavirínu s (peg)interferónom alfa-2b z pôvodného vývoja.

Liečba dvoma liečivami s použitím peginterferónu alfa-2b a interferónu alfa-2b:

Použitie ribavirínu v kombinovanej liečbe s interferónom alfa-2b sa hodnotilo v niekoľkých klinických štúdiách. Pacienti vhodní pre zaradenie do týchto štúdií mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym vyšetrením HCV-RNA polymerázovou reťazovou reakciou („polymerase chain

reaction assay“, PCR) (> 30 IU/ml), výsledok biopsie pečene zodpovedajúci histologickej diagnóze chronickej hepatitídy nespôsobenej inou príčinou a abnormálne hladiny ALT v sére.

Predtým neliečení pacienti

Tri štúdie skúmali použitie interferónu u predtým neliečených pacientov, v dvoch z nich sa podával ribavirín + interferón alfa-2b (C95-132 a I95-143) a v jednej ribavirín + peginterferón alfa-2b (C/I98-580). Vo všetkých prípadoch sa jednalo o liečbu v trvaní jedného roka a šesťmesačné následné sledovanie. Pridanie ribavirínu k interferónu alfa-2b viedlo k významnému zvýšeniu miery trvalej odpovede na konci obdobia následného sledovania (41 % oproti 16 %, $p < 0,001$).

V klinických štúdiách C95-132 a I95-143 sa preukázalo, že kombinovaná liečba ribavirínom + interferónom alfa-2b je významne účinnejšia ako interferón alfa-2b v monoterapii (zdvojnásobenie miery trvalej virologickej odpovede). Kombinovaná liečba znížila aj mieru relapsov. Preukázalo sa to pri všetkých genotypoch HCV, obzvlášť pri genotyp 1, u ktorého sa miera relapsov znížila o 30 % v porovnaní s monoterapiou interferónom alfa-2b.

V klinickej štúdii C/I98-580 bolo 1 530 predtým neliečených pacientov liečených jedným rok jedným z nasledujúcich kombinovaných režimov:

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

V tejto štúdii bola kombinácia ribavirínu a peginterferónu alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týždeň) významne účinnejšia ako kombinácia ribavirínu a interferónu alfa-2b, najmä u pacientov infikovaných genotypom 1. Trvalá virologická odpoveď sa hodnotila po dĺžke odpovede šesť mesiacov po ukončení liečby.

Genotyp HCV a vírusová záťaž pred liečbou sú predstícké faktory, o ktorých je známe, že ovplyvňujú mieru odpovede. V tejto štúdii sa však dokázalo, že miera odpovede je závislá aj od dávky ribavirínu podávaného v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b.

U pacientov, ktorí užívali ribavirín v dávke > 10,6 mg/kg (800 mg dávka u typického 75 kg pacienta), bola miera odpovede, bez ohľadu na genotyp alebo vírusovú záťaž, významne vyššia ako u pacientov, ktorí užívali ribavirín v dávke ≤ 10,6 mg/kg (**Tabuľka 7**), pričom miera odpovede u pacientov užívajúcich ribavirín v dávke > 10,6 mg/kg bola ešte vyššia.

Tabuľka 7 Miera trvalej odpovede pri liečbe ribavirínom + peginterferónom alfa-2b (podľa dávky ribavirínu [mg/kg], genotypu a vírusovej záťaže)				
Genotyp HCV	Dávka ribavirínu (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 %	55 %
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 Ribavirín (800 mg) + peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg)
P0,5/R Ribavirín (1 000/1 200 mg) + peginterferón alfa-2b (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg)
I/R Ribavirín (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 ribavirínu p.o. (na základe telesnej hmotnosti, iba traja pacienti s hmotnosťou > 105 kg dostávali dávku 1 400 mg); pacienti boli liečení 6 mesiacov (tabuľka 8). Dvadsať percent pacientov malo mostíkovú fibrózu alebo cirhózu pečene (Knodell 3/4).

Tabuľka 8 Virologická odpoveď na konci liečby, trvalá virologická odpoveď a relaps podľa genotypu HCV a vírusovej záťaže *			
	Ribavirín 800 - 1 400 mg/deň s peginterferónom alfa-2b 1,5 µg/kg raz týždenne		
	Odpoveď na konci liečby	Trvalá 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 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	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)

* Každá osoba, ktorá mala pri návšteve v 12. týždni sledovania nedetegovateľnú hladinu HCV-RNA a pri návšteve v 24. týždni sledovania mala chýbajúce údaje, bola považovaná za osobu s trvalou odpoveďou. Každá osoba, u ktorej chýbali údaje v 12. týždni sledovania a neskôr, sa pokladala za neodpovedajúcu v 24. týždni sledovania.

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

V neporovnávacom skúšaní 235 pacientov s genotypom 1 a s nízkou vírusovou záťažou (< 600 000 IU/ml) dostávalo peginterferón alfa-2b 1,5 mikrogramu/kg subkutánne raz týždenne

v kombinácii s ribavirínom v dávke upravenej podľa telesnej hmotnosti. Celková trvalá virologická odpoveď bola po 24-týždňovej liečbe 50 %. Štyridsaťjeden percent osôb (97/235) malo v 4. a v 24. týždni liečby nedetegovateľné plazmatické hladiny HCV-RNA. V tejto podskupine bola trvalá virologická odpoveď 92 % (89/97). Vysoká trvalá virologická odpoveď 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 vyššími podielmi trvalej 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 dvomi režimami peginterferónu alfa-2b/ribavirín [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg a 1 µg/kg subkutánne raz týždenne, oba v kombinácii s ribavirínom 800 až 1 400 mg p.o. denne (v dvoch rozdelených dávkach)] a peginterferónu alfa-2a 180 µg subkutánne raz týždenne s ribavirínom 1 000 až 1 200 mg p.o. denne (v dvoch rozdelených dávkach) s 3 070 predtým neliečenými dospelými s chronickou hepatitídou C s genotypom 1. Odpoveď na liečbu sa merala prostredníctvom trvalej virologickej odpovede (Sustained Virologic Response – SVR), ktorá je definovaná ako nedetegovateľná HCV-RNA v 24. týždni po ukončení liečby (pozri **tabuľku 9**).

Tabuľka 9 Virologická odpoveď v 12. týždni liečby, odpoveď na konci liečby, percento relapsov* a trvalá virologická odpoveď (SVR)

Liečebná skupina	% (počet) pacientov		
	peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirín	peginterferón alfa-2b 1 µg/kg + ribavirín	peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirín
Nedetegovateľná HCV-RNA v 12. týždni liečby	40 (407/1 019)	38 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Odpoveď na konci liečby*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (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 < 2 log₁₀ znížením od začiatku) bolo kritériom na vysadenie liečby.

Vo všetkých troch liečebných skupinách mala trvalá virologická odpoveď podobné hodnoty. U pacientov afro-amerického pôvodu (ktorý je známy ako negatívny prognostický faktor eradikácie HCV) viedla kombinovaná liečba peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg)/ribavirínom k vyšším podielom trvalej virologickej odpovede v porovnaní s dávkou peginterferónu alfa-2b 1 µg/kg. Pri dávke peginterferónu alfa-2b 1,5 µg/kg a ribaviríne boli hodnoty trvalej 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 vyššie podiely trvalej virologickej odpovede. U pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA na konci liečby bola miera relapsu 24 %.

Predvídateľnosť udržania trvalej 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 trvalej odpovede (**tabuľka 10**).

Tabuľka 10 Prediktívna hodnota virologickej odpovede počas liečby pri kombinovanej terapii peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/ribavirín 800 - 1 400 mg

	Negatívna			Pozitívna		
	Žiadna odpoveď v týždni liečby	Žiadna Trvalá odpoveď	Prediktívna hodnota	Odpoveď v týždni liečby	Trvalá 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 záťaže	220	210	95 % (210/220)	730	392	51 % (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 záťaže	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotyp 2, 3**						
V 12. týždni (n = 215)						
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 2 log zníženie vírusovej záťaže	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 protokole sa použilo toto 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 súbežne infikovaní HCV/HIV

Dve štúdie sa vykonali u pacientov súbežne infikovaných HIV a HCV. Odpoveď na liečbu dosiahnutá v oboch štúdiách je uvedená v tabuľke 11. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí boli súbežne infikovaní HIV. Pacientom sa náhodne pridelila buď liečba ribavirínom (800 mg/deň) plus peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň), alebo liečba ribavirínom (800 mg/deň) plus interferónom alfa-2b (3 MIU trikrát týždenne), a to v trvaní 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná štúdia vykonaná v jednom centre, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí boli súbežne infikovaní HIV. Pacientom sa náhodne pridelila buď liečba ribavirínom (800 - 1 200 mg/deň podľa telesnej hmotnosti) plus peginterferónom alfa-2b (100 alebo 150 µg/týždeň podľa telesnej hmotnosti), alebo liečba ribavirínom (800 - 1 200 mg/deň podľa telesnej hmotnosti) plus interferónom alfa-2b (3 MIU trikrát týždenne). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, s výnimkou pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a vírusovou záťažou < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí boli liečení 24 týždňov a následne sledovaní

6 mesiacov.

Tabuľka 11 Trvalá virologická odpoveď podľa genotypu po liečbe ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV

	Štúdia 1 ¹			Štúdia 2 ²		
	Ribavirín (800 mg/deň) + peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň)	Ribavirín (800 mg/deň) + interferón alfa-2b (3 MIU TIW)	p-hodnota ^a	Ribavirín (800-1 200 mg/deň) ^d + peginterferón alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň)	Ribavirín (800-1 200 mg/deň) ^d + interferón alfa-2b (3 MIU TIW)	p-hodnota ^b
Všetci	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/22)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek; TIW = trikrát týždenne.

^a: p-hodnota podľa Cochran-Mantel Haenszelovho chi-kvadrát testu.

^b: p-hodnota podľa chi-kvadrát testu.

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

^d: Dávka ribavirínu bola 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1 000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1 200 mg pre 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): F23-F36.

Histologická odpoveď

V štúdiu 1 sa pred začatím liečby a po jej ukončení vykonala biopsia pečene a jej výsledky boli k dispozícii u 210 zo 412 jedincov (51 %). U jedincov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b došlo k poklesu tak METAVIR skóre, ako aj Ishakovho skóre. Tento pokles bol u pacientov, ktorí na liečbu odpovedali, významný (-0,3 pri METAVIR skóre a -1,2 pri Ishakovom skóre) a u pacientov, ktorí na liečbu neodpovedali, bol stabilný (-0,1 pri METAVIR skóre a -0,2 pri Ishakovom skóre). Pokiaľ ide o aktivitu ochorenia, približne u jednej tretiny pacientov s trvalou odpoveďou došlo k zlepšeniu a u zvyšného nedošlo k zhoršeniu. V tejto štúdiu sa nepozorovalo žiadne zlepšenie pokiaľ ide o fibrózu. U pacientov infikovaných HCV genotypu 3 došlo k významnému zlepšeniu steatózy.

Predtým liečení pacienti

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

V rámci rekompáratívneho skúšania bolo 2 293 pacientov so stredne závažnou až závažnou fibrózou, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba kombináciou alfa interferónu s ribavirínom, opakovane liečení podkožne aplikovaným peginterferónom alfa-2b v dávke 1,5 mikrogramu/kg 1 x týždenne v kombinácii s ribavirínom, 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. Trvalá virologická odpoveď (SVR) je definovaná ako nedetegovateľná HCV-RNA počas 24 týždňov od ukončenia liečby (tabuľka 12).

Tabuľka 12 Miera odpovedí 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*
	Odpoveď v 12. týždni % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Odpoveď 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 odpoveď					
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	37,6 (243/645) 35,8; 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 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1,846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	75,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR skóre 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 pozitívitou HCV-RNA na konci najmenej 12-týždňovej liečby. Hladina HCV-RNA v plazme 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 dosiahlo 56 % (463/823) podielov trvalej 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 % podielov trvalej 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 interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s relapsom ochorenia
Dve štúdie skúmali použitie kombinovanej liečby ribavirínom a interferónom alfa-2b u pacientov s relapsom ochorenia (C95-144 a I95-145); 345 pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých došlo k relapsu ochorenia po predchádzajúcej liečbe interferónom, bolo šesť mesiacov liečených a šesť mesiacov následne sledovaných. Kombinovaná liečba ribavirínom a interferónom alfa-2b viedla k miere trvalej virologickej odpovede, ktorá bola desaťkrát vyššia ako pri liečbe samotným interferónom alfa-2b (49 % oproti 5 %, $p < 0,0001$). Tento priaznivý účinok sa zachoval bez ohľadu na štandardné predpovedné faktory odpovede na liečbu interferónom alfa-2b, ako sú hladina vírusu, genotyp HCV a histologické štádium.

Údaje o dlhodobej účinnosti - Dospelí

Do dvoch rozsiahlych štúdií zameraných na dlhodobé následné sledovanie bolo zaradených 1 071 pacientov, ktorí boli v predchádzajúcej štúdii liečení nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho), respektíve 567 pacientov, ktorí boli v predchádzajúcej štúdii liečení pegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho). Cieľom týchto štúdií bolo zhodnotiť udržateľnosť trvalej virologickej odpovede (SVR) a posúdiť vplyv stálej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné obdobie dlhodobého následného sledovania po liečbe absolvovalo 462 pacientov, respektíve 327 pacientov. V týchto štúdiách došlo k relapsu ochorenia u dvanásť zo 492 pacientov s trvalou odpoveďou, respektíve iba u 3 z 366 pacientov s trvalou odpoveďou.

Kaplanov-Meierov odhad stálej trvalej odpovede počas obdobia 5 rokov je 97 % (95 % IS: 95 - 99 %) pre pacientov liečených nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) a 99 % (95 % IS: 98 - 100 %) pre pacientov liečených pegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho). SVR po liečbe chronickej HCV interferónom alfa-2b (pegylovaným a nepegylovaným, ribavirínom alebo bez neho) má za následok dlhodobé odstránenie vírusu z organizmu, čo vedie k vymiznutiu infekcie pečene a klinickému „vyliečeniu“ chronickej HCV. To však nevylučuje výskyt hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť a bezpečnosť:

Ribavirín 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 prínosu a rizika kombinácie ribavirínu a pegylovaného interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **tabuľke 13**.

Tabuľka 13 Podiely trvalej virologickej odpovede (n ^{a,b} (%)) u predtým neliečených detí a dospelých podľa genotypu a dĺžky liečby – všetky osoby 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 %)	2/2 (100 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpoveď na liečbu sa definuje ako neprítomnosť detegovateľnej HCV-RNA 24 týždňov po ukončení liečby, dolná 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.

Ribavirín v kombinácii s interferonom alfa-2b

Deti a dospelí vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou hladinou HCV-RNA (stanovenou v centrálnom laboratóriu s použitím výskumne overenej metódy RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických štúdií a liečení ribavirínom v dávke 15 mg/kg denne plus interferénom alfa-2b v dávke 3 MIU/m² 3-krát týždenne, a to po dobu 1 roka a po ukončení liečby boli následne sledovaní 6 mesiacov. Do štúdií bolo zaradených celkovo 118 pacientov: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov a 78 % s genotypom 1, 64 % vo veku ≤ 12 rokov. Populáciu zaradených pacientov tvorili hlavne deti s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. V dvoch multicentrických skúseniach bola miera trvalej virologickej odpovede u detí a dospelých podobná ako u dospelých. Vzhľadom na nedostatok údajov v týchto dvoch multicentrických klinických skúseniach u detí s ťažkou progresiou ochorenia a na možnosť nežiaducich účinkov, je nutne starostlivo zvážiť pomer medzi prínosom a rizikom kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b u tejto skupiny pacientov (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky zo štúdie sú zhrnuté v **tabuľke 14**.

Tabuľka 14 Trvalá virologická odpoveď u predtým neliečených detí a dospelých	
	Ribavirín 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. Definovaná ako hladina HCV-RNA pod hranicou detekcie s použitím výskumne overenej metódy RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania

Údaje týkajúce sa dlhodobej účinnosti

Ribavirin v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Do päťročnej dlhodobej observačnej štúdie bolo zaradených 94 pediatrických pacientov s chronickou hepatítidou 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 v kombinácii s interferónom alfa-2b

Päťročná dlhodobá observačná štúdia sledovania po liečbe zahŕňala 97 pediatrických pacientov s chronickou hepatítidou C po liečbe v dvoch predtým spomenutých multicentrických skúšaniach. Túto štúdiu dokončilo sedemdesiat percent (68/97) všetkých zaradených osôb, z ktorých 75 % (51/68) malo trvalú odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania trvalej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdiť dopad pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali trvalú 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 trvalú virologickú odpoveď počas dlhodobého následného sledovania. Kaplan-Meierov odhad pokračovania trvalej 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

V skríženej štúdii s jednou dávkou ribavirínu u zdravých dospelých osôb sa zistilo, že liekové formy filmom obalená tableta a perorálny roztok sú bioekvivalentné.

Absorpcia

Ribavirín sa po perorálnom podaní jednorazovej dávky (priemerný T_{max} - 1,5 hodiny) rýchlo absorbuje, nasleduje fáza rýchlej distribúcie a fáza predĺženej eliminácie (po podaní jednorazovej dávky je polčas absorpcie 0,65 hodiny, distribúcie 3,73 hodiny a eliminácie 79 hodín). Absorpcia je rozsiahla a približne 10 % radioaktívne značenej dávky sa vylúči stolicou. Absolútna biologická dostupnosť je však približne 45 % - 65 %, čo je zrejme zapríčinené metabolizmom pri prvom prechode pečeňou. Závislosť medzi dávkou a $AUC_{0-\infty}$ po jednorazových dávkach 200 - 1 200 mg ribavirínu je lineárna. Distribučný objem je približne 5 000 l. Ribavirín sa neviaže na plazmatické bielkoviny.

Distribúcia

Prenos ribavirínu v priestore mimo plazmy sa v najväčšej miere skúmal v červených krvinkách a zistilo sa, že je sprostredkovaný predovšetkým ekvilibračným prenášačom nukleozidov typu e_s . Tento typ prenášača sa nachádza prakticky na všetkých druhoch buniek a môže byť zodpovedný za vysoký distribučný objem 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) cestu degradácie spočívajúcu v deribozylácii a hydrolýze amidov za vzniku metabolitov kyseliny triazolkarboxylovej. Ribavirín aj jeho metabolity, triazolový karboxamid a kyselina triazolkarboxylová, sa 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 metabolizmom počas prvého prechodu, ako aj prechodom v rámci krvného kompartmentu a mimo neho.

Eliminácia

Po opakovanom podávaní sa ribavirín intenzívne hromadí v plazme, pričom hodnota AUC_{12h} po opakovanom podávaní je šesťnásobne vyššia ako po podaní jednorazovej dávky. Po perorálnom podávaní dávky 600 mg dvakrát denne sa rovnovážny stav dosiahne približne do štyroch týždňov, pričom priemerné rovnovážne plazmatické koncentrácie sú približne 2 200 ng/ml. Po ukončení podávania ribavirínu bol počas približne 298 hodín, čo pravdepodobne odráža jeho pomalú elimináciu z priestoru mimo plazmy.

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.

Vplyv jedla

Biologická dostupnosť jednorazovej perorálnej dávky ribavirínu sa zvýšila, keď sa podal súbežne s jedlom s vysokým obsahom tuku (hodnota AUC_{tf} aj C_{max} sa zvýšila o 70 %). Je možné, že zvýšená biologická dostupnosť v tejto štúdii bola dôsledkom predĺženého času paráže ribavirínu alebo zmeny pH. Klinický význam výsledkov tejto štúdie jednorazovej dávky nie je známy. V pivotalnej klinickej štúdii overujúcej účinnosť sa dal pacientom pokyn, aby ribavirín užívali spolu s jedlom, kvôli dosiahnutiu maximálnej plazmatickej koncentrácie ribavirínu.

Funkcia obličiek

Na základe publikovaných údajov bola v porovnaní s kontrolnou skupinou (klírens kreatinínu > 90 ml/min) farmakokinetika ribavirínu po podaní jednej dávky u pacientov s renálnou dysfunkciou zmenená (zvýšenie hodnoty AUC_{tf} a C_{max}). Priemerná hodnota AUC_{tf} bola trojnásobne väčšia u osôb s hodnotou klírensu kreatinínu v rozmedzí 10 až 30 ml/min v porovnaní s osobami v kontrolnej skupine. U osôb s klírensom kreatinínu v rozmedzí 30 až 50 ml/min bola hodnota AUC_{tf} dvojnásobne väčšia v porovnaní s osobami v kontrolnej skupine. K tomuto zrejme dochádza v dôsledku zníženia zdanlivého klírensu u týchto pacientov. Koncentrácie ribavirínu sa hemodialýzou zásadne nemenia.

Funkcia pečene

Farmakokinetiky jednej dávky ribavirínu u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou hepatálnou dysfunkciou (klasifikácia Childova-Pughova A, B alebo C) sú podobné ako u pacientov v kontrolnej skupine s normálnou funkciou pečene.

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov):

U starších osôb sa nevykonalo špecifické hodnotenie farmakokinetiky. V populačnej farmakokineetickej štúdii však nebol vek kľúčovým faktorom v kinetike ribavirínu; určujúcim faktorom je funkcia obličiek.

Anchova populačnej farmakokinetiky sa vykonala pomocou hodnôt sérových koncentrácií z občasne odobratých vzoriek zo štyroch kontrolovaných klinických štúdií. Vzniknutý model klírensu ukázal, že hlavnými kovariantami boli telesná hmotnosť, pohlavie, vek a sérový kreatinín. U mužov bol klírens približne o 20 % vyšší ako u žien. Klírens sa zvyšoval v závislosti od telesnej hmotnosti a znižoval vo veku nad 40 rokov. Vplyv týchto kovariantov na klírens ribavirínu má zrejme obmedzený klinický význam, pretože model nezohľadňoval značnú reziduálnu variabilitu.

Pediatrická populácia

Ribavirín v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti ribavirínu a peginterferónu alfa-2b pri opakovanom podávaní deťmi a dospievajúcim pacientom s chronickou hepatitídou C sa hodnotili počas klinického skúšania.

U detských 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 bude o 58 % (90 % CI: 141 - 177 %) vyšší než sa pozorovalo u dospelých, ktorí užívali 1,5 µg/kg/týždeň. Farmakokinetika ribavirínu (normalizovaná na dávku) v tomto klinickom skúšaní bola podobná publikovanej v predchádzajúcom klinickom skúšaní ribavirínu v kombinácii s interferónom alfa-2b u detských a dospievajúcich pacientov a dospelých pacientov.

Ribavirin v kombinácii s interferónom alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti ribavirínu a interferónu alfa-2b po ich opakovanom podávaní deťom a mladistvým s chronickou hepatitídou C vo veku od 5 do 16 rokov sú zhrnuté v **tabuľke 15**.

Farmakokinetika ribavirínu a interferónu alfa-2b (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 15 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre interferónu alfa-2b a ribavirínu po opakovanom podávaní pediatrickým pacientom s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelených do 2 dávok (n = 17)	Interferón alfa-2b 3 MIU/m ² 3-krát týždenne (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hr/kg	0,27 (27)	Nehodnotené

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄ (IU.h/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 v dávkach značne nižších ako je dávka odporúčaná pre ľudí. Zaznamenali sa malformácie lebky, podnebia, oka, čeľuste, končatín, kostry a gastrointestinálneho traktu. Incidencia a závažnosť teratogénnych účinkov sa zvyšovala so zvyšujúcou sa dávkou. Prežívanie plodov a potomstva bolo znížené.

V štúdiu toxicity u mláďat potkanov, v ktorej sa ribavirín v dávke 10, 25 a 50 mg/kg podával mláďatám od 7. do 63. dňa po pôrode, sa preukázalo od dávky závislé spomalenie celkového rastu, ktoré sa následne prejavilo miernym znížením telesnej hmotnosti, dĺžky temeno-kostrč a dĺžky kostí. Na konci obdobia rekonaescencie boli zmeny na píšale a stehennej kosti minimálne, hoci v porovnaní s kontrolnými zvieratami zvyčajne štatisticky významné, a to u samcov pri všetkých dávkach a u samíc pri podávaní dvoch najvyšších dávok. Nepozorovali sa žiadne histopatologické vplyvy na kostiach. Nezaznamenal sa vplyv ribavirínu na neurobehaviorálny alebo reprodukčný vývoj. Plazmatické koncentrácie dosiahnuté u mláďat potkanov boli nižšie ako plazmatické koncentrácie dosiahnuté u ľudí po podaní terapeutickú dávku.

V štúdiách na zvieratách boli erytrocyty primárnym cieľom toxicity ribavirínu. Anémia sa objavuje v krátkom čase po začatí liečby, ale je rýchlo reverzibilná po ukončení liečby.

V 3- a 6-mesačných štúdiách na myšiach, ktoré skúmali ribavirínom vyvolané účinky na semenníky a spermu, sa abnormality spermy vyskytli pri dávkach 15 mg/kg a vyšších. Tieto dávky vyvolávajú u zvierat systémovú expozíciu značne nižšiu ako je expozícia, ktorá sa dosiahne u ľudí po podaní terapeutických dávok. Po ukončení liečby došlo v priebehu jedného až dvoch cyklov spermatogenézy v podstate k úplnému vymiznutiu znakov testikulárnej toxicity vyvolanej ribavirínom (pozri časť 4.6).

Štúdie genotoxicity preukázali, že ribavirín má určitú genotoxickú aktivitu. Ribavirín vykazoval aktivitu v teste bunkovej transformácie *in vitro* s použitím buniek Balb/3T3. Genotoxická aktivita sa pozorovala v teste na bunkách myšacieho lymfómu a pri dávkach 20 - 200 mg/kg v mikronukleovom teste na myšiach. Test dominantnej letality na potkanoch bol negatívny, čo svedčí o tom, že mutácie

vzniknuté u potkanov neboli prenesené samčými gamétami.

Obvyklé štúdie karcinogenity na hľodavcoch s nízkou expozíciou v porovnaní s expozíciou dosiahnutou u ľudí počas liečby (0,1-krát nižšia u potkanov a 1-krát nižšia u myší) neodhalili tumorogénne účinky ribavirínu. Okrem toho v 26-týždňovej štúdii karcinogenity s použitím modelu heterozygotných myší s génom p53(+/-) ribavirín nevyvolal nádory pri maximálnej tolerovanej dávke 300 mg/kg (plazmatická expozícia 2,5-krát vyššia ako expozícia u ľudí). Tieto štúdie poukazujú na to, že karcinogénny potenciál ribavirínu u ľudí je nepravdepodobný.

Ribavirin plus interferón:

Pri použití v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b ribavirín nespôsobil iné účinky, než aké sa už predtým pozorovali pri samostatnom použití ktoréhokoľvek z týchto liečiv. Hlavná zmena súvisiaca s liečbou bola reverzibilná, mierna až stredne ťažká anémia, ktorej závažnosť bola vyššia ako pri samostatnom použití ktoréhokoľvek z týchto liečiv.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná soľ kroskarmelózy
Povidón
Magneziumstearát

Obal tablety

Polyvinylalkohol - čiastočne hydrolyzovaný
Makrogol/ Polyetylén glykol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec
Červený oxid železitý
Žltý oxid železitý
Čierny oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety Ribavirinu Teva Pharma B.V. sú balené v hliníkových blistroch zložených z polyvinylchloridu (PVC)/polyetylénu (PE)/polyvinylacetátu (PVAc).

Balenie obsahujúce 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 a 168 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/527/001 - 14 tabliet
EU/1/09/527/002 - 28 tabliet
EU/1/09/527/003 - 42 tabliet
EU/1/09/527/004 - 56 tabliet
EU/1/09/527/005 - 84 tabliet
EU/1/09/527/006 - 112 tabliet
EU/1/09/527/007 - 140 tabliet
EU/1/09/527/008 - 168 tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. júla 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. januára 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Ribavirinu Teva Pharma B.V. obsahuje 400 mg ribavirínu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetloružová až ružová, (s označením „R“ na jednej a „400“ na druhej strane).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ribavirin Teva Pharma B.V. je v kombinácii s inými liekmi indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) dospelým (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Ribavirin Teva Pharma B.V. je v kombinácii s inými liekmi indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) pediatrickým pacientom (deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci), ktorí neboli predtým liečení a sú bez pečenej dekompenzácie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Ribavirin Teva Pharma B.V. sa musí používať v kombinovanej liečbe ako je uvedené v časti 4.1.

Ďalšie informácie o predpisovaní daného lieku a ďalšie odporúčania na dávkovanie pri súbežnom podávaní s Ribavirinom Teva Pharma B.V. si, prosím, prečítajte v súhrne charakteristických vlastností (SPC) liekov používaných v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V.

Tablety Ribavirinu Teva Pharma B.V. sa podávajú perorálne každý deň v dvoch rozdelených dávkach (ráno a večer) s jedlom.

Dospelí:

Odporúčaná dávka a dĺžka trvania užívania Ribavirinu Teva Pharma B.V. závisí od hmotnosti pacienta a od lieku, ktorý sa používa v kombinácii. Oboznámte sa, prosím, s príslušným SPC liekov používaných v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V.

V prípadoch, v ktorých sa nevydalo žiadne špecifické odporúčanie pre dávkovanie, sa má použiť nasledujúca dávka:

Hmotnosť pacienta: < 75 kg = 1 000 mg a > 75 kg = 1 200 mg.

Pediatrická populácia:

U detí mladších ako 3 roky nie sú dostupné žiadne údaje.

Poznámka: Pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 47 kg, alebo ktorí nedokážu prehĺtať tablety, je k dispozícii perorálny roztok ribavirínu a má sa použiť, ak je to vhodné.

U detí a dospievajúcich sa dávkovanie ribavirínu určí podľa pacientovej telesnej hmotnosti. Napríklad dávkovanie na základe telesnej hmotnosti používané v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b je uvedené v **tabuľke 1**. Oboznámte sa, prosím, s príslušným SPC liekov používaných v kombinácii s ribavirínom, pretože niektoré režimy kombinácií nie sú prispôsobené odporúčaniam na dávkovanie ribavirínu uvedenému v **tabuľke 1**.

Tabuľka 1 Dávka ribavirínu na základe telesnej hmotnosti pri používaní v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b u pediatrických pacientov		
Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Denná dávka ribavirínu	Počet 200 mg tabliet*
47 - 49	600 mg	3 x 200 mg tablety
50 - 65	800 mg	4 x 200 mg tablety ^{a,b}
> 65	Pozri do tabuľky s odporúčaniami na dávku u dospelých	

a: 1 ráno, 2 večer

b: 2 ráno, 2 večer

400 mg tablety Ribavirinu Teva Pharma B.V.

*Poznámka: pri 800 mg dennej dávke sa 2 x 200 mg tablety môžu nahradiť 1 x 400 mg tabletou.

Úprava dávkovania pri nežiaducich reakciách

Úprava dávky u dospelých

Zníženie dávky ribavirínu závisí od úvodného dávkovania ribavirínu, ktoré závisí od lieku používaného v kombinácii s ribavirínom.

Ak sa u pacienta vyskytne závažná nežiaduca reakcia, ktorá potenciálne súvisí s ribavirínom, dávka ribavirínu sa má upraviť alebo vysadiť, ak je to vhodné, dovtedy, kým sa nežiaduca reakcia nezmierni alebo sa jej závažnosť nezníži.

V **tabuľke 2** sú uvedené odporúčania na úpravy a vysadenie dávky na základe koncentrácií hemoglobínu, stavu srdca a koncentrácie nepriameho bilirubínu u pacienta.

Tabuľka 2 Manažment nežiaducich reakcií		
Laboratórne hodnoty	Znížte dávku ribavirínu,* ak:	Vysaďte ribavirín, ak:
Hemoglobín u pacientov s ochorením srdca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobín: pacienti s anamnézou stabilizovaného ochorenia srdca	≥ 2 g/dl pokles hemoglobínu počas ktoréhokoľvek 4-týždňového obdobia liečby (trvalé zníženie dávky)	< 12 g/dl napriek 4 týždňom so zníženou dávkou
Bilirubín – nepriamy	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (dospelí)

* U pacientov dostávajúcich dávku 1 000 mg (< 75 kg) alebo 1 200 mg (> 75 kg) sa má dávka ribavirínu znížiť na 600 mg/deň (podávaná ako jedna 200 mg tableta ráno a dve 200 mg tablety večer). Ak je abnormalita odstránená, ribavirín sa môže opätovne začať podávať v dávke 600 mg denne a na základe rozhodnutia ošetrojúceho lekára sa následne zvýši na 800 mg denne. Návrat k vyšším dávkam sa však neodporúča.

U pacientov dostávajúcich dávku 800 mg (< 65 kg) – 1 000 mg (65 – 80 kg) – 1 200 mg (81 – 105 kg) alebo 1 400 mg (> 105 kg), je prvé zníženie dávky ribavirínu o 200 mg/deň (s výnimkou pacientov, ktorí dostávajú 1 400 mg, u ktorých sa má dávka znížiť o 400 mg/deň). Ak je to potrebné, druhé zníženie dávky ribavirínu je o ďalších 200 mg/deň. Pacienti, ktorí majú zníženú dávku ribavirínu na 600 mg denne, užívajú jednu 200 mg tabletu ráno a dve 200 mg tablety večer.

V prípade závažnej nežiaducej reakcie, ktorá potenciálne súvisí s liekmi používanými v kombinácii s ribavirínom, sa oboznámte s príslušným SPC týchto liekov, pretože niektoré režimy kombinácií nie sú prispôbené odporúčaniam na úpravu a/alebo vysadenie dávky ribavirínu ako je uvedené v **tabuľke 2**.

Úprava dávky u pediatrických pacientov

Zníženie dávky u pediatrických pacientov bez ochorenia srdca sa riadi rovnakými odporúčaniami ako u dospelých pacientov bez ochorenia srdca s ohľadom na hladiny hemoglobínu (**tabuľka 2**).

Nie sú žiadne údaje týkajúce sa pediatrických pacientov s ochorením srdca (pozri časť 4.4).

V **tabuľke 3** sú uvedené odporúčania na vysadenie lieku na základe koncentrácie nepriameho bilirubínu u pacienta.

Tabuľka 3 Manažment nežiaducich reakcií	
Laboratórne hodnoty	Ribavirín vysaďte, ak:
Bilirubín – nepriamy	> 5 mg/dl (počas > 4 týždňov) (deti a dospelávajúci liečení interferónom alfa-2b), alebo > 4 mg/dl (počas > 4 týždňov) (deti a dospelávajúci liečení peginterferónom alfa-2b)

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

Nezdá sa, že by vek signifikantne ovplyvňoval farmakokinetiku ribavirínu. Pred začatím podávania ribavirínu sa však musia, rovnako ako u mladších pacientov, stanoviť renálne funkcie (pozri časť 5.2).

Pediatrickí pacienti (deti vo veku 3 rokov a starší a dospelávajúci)

Ribavirín sa môže používať v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b (pozri časť 4.4). Výber liekovej formy ribavirínu je založený na individuálnych charakteristikách pacienta. Bezpečnosť a účinnosť ribavirínu používaného spolu s priamo účinkujúcimi antivirotikami u týchto pacientov sa nestanovili. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Ďalšie informácie týkajúce sa odhadovania na dávkovanie pri súbežnom podávaní si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s ribavirínom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je farmakokinetika ribavirínu zmenená v dôsledku zníženia zdanlivého klírensu kreatinínu u týchto pacientov (pozri časť 5.2). Preto sa odporúča vyšetriť funkciu obličiek všetkým pacientom pred začatím liečby ribavirínom. Dospelým pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/minútu sa majú podávať striedavé denné dávky 200 mg a 400 mg. Dospelým pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/minútu) a pacientom s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease, ESRD) alebo pacientom na hemodialýze sa má podávať ribavirín v dávke 200 mg/deň. V **tabuľke 4** sú uvedené odporúčania na úpravu dávky u pacientov s renálnou dysfunkciou. Pacienti s poruchou funkcie obličiek treba starostlivejšie sledovať kvôli možnosti vzniku anémie. Údaje týkajúce sa úpravy dávky u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii.

Tabuľka 4 Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek u dospelých pacientov	
Klírens kreatinínu	Dávka ribavirínu (denná)
30 až 50 ml/min	striedavé dávky, 200 mg a 400 mg každý druhý deň
Menej ako 30 ml/min	200 mg denne
Hemodialýza (ESRD)	200 mg denne

Porucha funkcie pečene

Medzi ribavirínom a funkciou pečene zrejme nedochádza k žiadnej farmakokinetickej interakcii (pozri časť 5.2). Použitie u pacientov s dekompenzovanou cirhózou, pozri príslušné SPC liekov používaných v kombinácii s ribavirínom.

Spôsob podávania:

Tablety Ribavirinu Teva Pharma B.V. sa majú podávať perorálne s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.3). U žien vo fertilnom veku sa ribavirín nesmie začať podávať, pokiaľ sa tesne pred začiatkom liečby nezistí negatívny výsledok tehotenského testu.
- Dojčenie
- Anamnéza závažného už jestvujúceho ochorenia srdca, vrátane nestabilného alebo neistého ochorenia srdca počas predchádzajúcich šiestich mesiacov (pozri časť 4.4).
- Hemoglobínopatie (napr. talasémia, kosáčikovitá anémia).

Kontraindikácie špecifické pre tieto lieky si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s Ribavirínom Teva Pharma B.V.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ribavirín sa musí používať v kombinácii s inými liekmi (pozri časť 5.1). Podrobné informácie týkajúce sa odporúčaní na sledovanie a liečbu v súvislosti s nežiaducimi reakciami uvedenými nižšie a iné opatrenia súvisiace s (peg)interferónom alfa si pred začiatkom liečby, prosím, prečítajte v SPC (peg)interferónu alfa.

Objavilo sa niekoľko závažných nežiaducich reakcií súvisiacich s kombinovanou liečbou ribavirínom s (peg)interferónom alfa. Tieto zahŕňajú:

- ťažké účinky na psychiku a na centrálny nervový systém (ako sú depresia, samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a agresívne správanie atď.),
- spomalenie rastu u detí a dospelých, ktoré môže byť u niektorých pacientov ireverzibilné,
- zvýšenú hladinu tyreotropného hormónu (TSH) u detí a dospelých,
- ťažké poruchy oka,
- dentálne a periodontálne poruchy.

Pediatrická populácia

Pri rozhodovaní, či liečbu (peg)interferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b neposunúť do dospelosti, je dôležité zohľadniť, že takáto kombinovaná liečba vyvoláva spomalenie rastu, ktoré môže byť u niektorých pacientov ireverzibilné. Rozhodovanie o liečbe sa má uskutočniť individuálne pre každý prípad.

Hemolýza

V klinických štúdiách sa pokles hladín hemoglobínu na < 10 g/dl pozoroval až u 14 % dospelých pacientov a 7 % detí a dospelých, ktorí sa liečili ribavirínom v kombinácii s (peg)interferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b. Hoci ribavirín nemá priame účinky na kardiovaskulárny systém, anémia súvisiaca s liečbou ribavirínom môže viesť k zhoršeniu funkcie srdca alebo k exacerbácii príznakov koronárneho ochorenia, prípadne k obom. Ribavirín sa preto musí podávať opatrne pacientom s už jestvujúcim ochorením srdca (pozri časť 4.3). Funkčný stav srdca sa musí vyhodnotiť ešte pred začiatkom liečby a klinicky monitorovať počas nej; ak dôjde k akémukoľvek zhoršeniu, liečba sa musí ukončiť (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárny systém

Dospelých pacientov s anamnézou kongestívneho srdcového zlyhania, infarktu myokardu a/alebo s minulými alebo súčasnými poruchami srdcového rytmu je nutné prísne sledovať. Pred začiatkom liečby, ako aj počas nej, sa odporúča urobiť pacientom s už existujúcimi kardiálnymi abnormalitami elektrokardiogram. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne priaznivo reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať ukončenie liečby. Údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca nie sú k dispozícii.

Riziko teratogenity

Pred začatím liečby ribavirínom musí lekár pacientom mužského a aj ženského pohlavia poskytnúť kompletné informácie týkajúce sa rizika teratogenity ribavirínu, nevyhnutnosti účinnej a nepretržitej antikoncepcie, možnosti zlyhania antikoncepcných metód a možných dôsledkov gravidity, ak počas liečby alebo po liečbe ribavirínom dôjde ku gravidite (pozri časť 4.6). Laboratórne sledovanie gravidity, pozri časť „Laboratórne vyšetrenia“.

Akútna precitlivosť

Ak vznikne akútna reakcia z precitlivosti (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia), musí sa liečba ribavirínom ihneď ukončiť a začať náležitá medikamentózna liečba. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

Funkcia pečene

Každý pacient, u ktorého dôjde počas liečby k významným odchýlkam vo funkcii pečene, musí byť starostlivo sledovaný. Odporúčania na vysadenie alebo úpravu dávky sú prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s ribavirínom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou dysfunkciou je farmakokinetika ribavirínu zmenená z dôvodu zníženia zdanlivého klérensu kreatinínu u týchto pacientov. Preto sa odporúča pred začatím podávania ribavirínu vyhodnotiť renálne funkcie u všetkých pacientov. Z dôvodu podstatných zvýšení plazmatických koncentrácií ribavirínu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek sa u dospelých pacientov s klérensom kreatinínu < 50 ml/minúta odporúčajú úpravy dávky ribavirínu. V súvislosti s úpravou dávky u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 5.2). Počas liečby sa majú pozorne sledovať koncentrácie hemoglobínu a ak je to nevyhnutné, má sa vykonať nápravné opatrenie (pozri časť 4.2).

Potenciál pre exacerbáciu imunosupresie

V literatúre sú hlásenia o výskyte pancytopenie a útlmu 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).

Súbežná infekcia HCV/HIV

Mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza: U HIV-pozitívnych jedincov súbežne infikovaných HCV, ktorí dostávajú liečbu nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI) (najmä ddI a d4T) a kombinovanú liečbu interferónom alfa/ribavirínom, je potrebná opatnosť. Lekári majú pri podávaní ribavirínu HIV-pozitívnym pacientom liečeným NRTI dôkladne sledovať markery mitochondriálnej toxicity a laktátovej acidózy. Ďalšie podrobnejšie informácie, pozri časť 4.5.

Dekompenzácia pečene u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV s pokročilou cirhózou:

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou, ktorí dostávajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu (cART), môžu byť vystavení zvýšenému riziku dekompenzácie pečene a úmrtia. Ďalšie východiskové faktory u koinfikovaných pacientov, ktoré sa môžu spájať s vyšším rizikom dekompenzácie pečene, zahŕňajú liečbu didanozínom a zvýšené koncentrácie bilirubínu v sére.

Koinfikovaných pacientov, ktorí sú liečení tak antiretrovírotikami (ARV), ako aj liekmi proti hepatitíde, treba prísne sledovať a počas liečby vyhodnocovať ich Childovo-Pughovo skóre.

Odporúčania na vysadenie alebo úpravu dávky si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s ribavirínom. U pacientov, u ktorých dôjde k dekompenzácií pečene, sa má liečba proti hepatitíde ihneď ukončiť a liečba ARV prehodnotiť.

Hematologické abnormality u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV:

Pacienti súbežne infikovaní HCV/HIV, ktorí dostávajú liečbu peginterferónom alfa-2b/ribavirínom a cART, môžu byť vystavení zvýšenému riziku vzniku hematologických abnormalít (ako je neutropénia, trombocytopenia a anémia) v porovnaní s pacientmi infikovanými iba HCV. Hoci väčšina prípadov sa dá zvládnuť znížením dávky, v tejto skupine pacientov sa má pristúpiť k prísnemu sledovaniu hematologických parametrov (pozri časť 4.2 a „Laboratórne vyšetrenia“ nižšie a časť 4.8). Pacienti liečení ribavirínom a zidovudínom sú vystavení zvýšenému riziku vzniku anémie; preto sa súbežné používanie ribavirínu a zidovudínu neodporúča (pozri časť 4.5).

Pacienti s nízkym počtom CD4 buniek:

U pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV sú k dispozícii obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti (N = 25) u jedincov s počtom CD4 buniek nižším ako 200 buniek/ μ l. Preto je pri liečbe pacientov s nízkym počtom CD4 buniek nutná opatrnosť.

Prečítajte si, prosím, príslušný SPC antiretrovirových liekov, ktoré sa majú užívať súbežne s liečbou HCV, aby ste dokázali rozpoznať a zvládnuť toxicitu špecifickú pre jednotlivé lieky a možné prekryvanie sa toxicity s ribavirínom.

Laboratórne vyšetrenia

Pred začiatkom liečby sa musia u všetkých pacientov vykonať štandardné hematologické, biochemické vyšetrenia (kompletný krvný obraz [complete blood count, CBC] a diferenciálny krvný obraz, počet trombocytov, hladiny elektrolytov, hladina kreatinínu v sére, funkčné vyšetrenia pečene, hladina kyseliny močovej) a tehotenské testy. Pred začatím liečby ribavirínom sa môžu považovať za prijateľné nasledujúce východiskové hodnoty:

Hemoglobín	Dospelí: ≥ 12 g/dl (ženy); ≥ 13 g/dl (muži)
	Deti a dospievajúci: ≥ 11 g/dl (dievčatá); ≥ 12 g/dl (chlapci)

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

Počas liečby ribavirínom sa môže v dôsledku hemolýzy zvýšiť hladina kyseliny močovej; predisponovaní pacienti sa preto musia dôkladne sledovať kvôli možnému vzniku dny.

Pomocné látky

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Výsledky štúdií *in vitro* na preparátoch mikrozómov ľudskej aj potkanej pečene ukázali, že metabolizmus ribavirínu nie je sprostredkovaný enzýmami cytochrómu P450. Ribavirín neinhibuje enzýmy cytochrómu P450. Štúdie toxicity nepreukázali indukciu pečenej enzýmov ribavirínom. Z tohto dôvodu existuje minimálna možnosť vzniku interakcií na úrovni enzýmu P450.

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

použitíu pegylovaného 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).

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie medzi ribavirínom a inými liekmi, s výnimkou peginterferónu alfa-2b, interferónu alfa-2b a antacid.

Vo farmakokinetickej štúdii s viacnásobnou dávkou sa nezaznamenali farmakokinetické interakcie medzi ribavirínom a peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b.

Antacidá

Biologická dostupnosť ribavirínu podaného v dávke 600 mg sa pri súbežnom podaní antacid s obsahom horčíka, hliníka a simetikónu znížila; hodnota AUC₀₋₁₂ sa znížila o 14 %. Je možné, že znížená biologická dostupnosť v tejto štúdii bola dôsledkom predĺženého času pasáže ribavirínu alebo zmeny pH. Táto interakcia sa nepovažuje za klinicky významnú.

Analógy nukleozidov

Použitie analógov nukleozidov, samotných alebo v kombinácii s inými nukleozidmi, viedlo k vzniku laktátovej acidózy. Farmakologické údaje ukazujú, že ribavirín v podmienkach *in vitro* zvyšuje hladiny fosforylovaných metabolitov purínových nukleozidov. Táto aktivita môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy vyvolanej analógmi purínových nukleozidov (napr. didanozín alebo abakavir). Súbežné podávanie ribavirínu a didanozínu sa neodporúča. Hlásia sa prípady mitochondriálnej toxicity, najmä laktátovej acidózy a pankreatitídy, pričom niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Bola hlásená exacerbácia anémie spôsobená ribavirínom, keď bol zidovudín súčasťou terapeutického režimu používaného na liečbu HIV, aj keď presný mechanizmus ešte nie je objasnený. Súbežné používanie ribavirínu so zidovudínom sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku anémie (pozri časť 4.4). Má sa zvážiť nahradenie zidovudínu v režime kombinovanej antiretrovírusovej liečby, ak zidovudín už bol nasadený. Toto je obzvlášť dôležité u pacientov so známou anamnézou anémie vyvolanej zidovudínom.

V dôsledku dlhého polčasu pretrvávajú možnosť vzniku interakcií ešte 2 mesiace (päť polčasov ribavirínu) po ukončení liečby ribavirínom (pozri časť 5.2).

Nepreukázalo sa, že by ribavirín interagoval s nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy alebo s inhibítormi proteáz.

V literatúre sú protichladné 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 interferónom/ribavirínom. Ak sa oba lieky podávajú súbežne, má sa postupovať s opatrnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Pacientky

Ribavirín nesmú užívať gravidné ženy (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.3). Veľký dôraz sa musí klásť na to, aby sa pacientky vyhli otehotneniu (pozri časť 5.3). Liečba ribavirínom sa nesmie začať, pokiaľ sa tesne pred začiatkom liečby nezíska negatívny výsledok tehotenského testu. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte štyri mesiace po ukončení liečby. Počas tohto obdobia sa musia mesačne vykonávať bežné tehotenské testy (pozri časť 4.4). Ak pacientka otehotnie počas liečby alebo do štyroch mesiacov po ukončení liečby, musí sa upozorniť na významné teratogénne riziko ribavirínu pre plod (pozri časť 4.4).

Pacienti a ich partnerky

Veľký dôraz sa musí klásť na to, aby sa partnerky pacientov užívajúcich ribavirín vyhli otehotneniu (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.3). Ribavirín sa hromadí v bunkách a len veľmi pomaly sa vylučuje z organizmu. Nie je známe, či ribavirín, ktorý je obsiahnutý v sperme, bude vykazovať svoje potenciálne teratogénne alebo genotoxické účinky na ľudské embryo/plod. Hoci údaje o približne 300 prospektívne sledovaných gravidných ženách, ktorých partneri užívali ribavirín, nepreukázali v porovnaní s celkovou populáciou zvýšené riziko malformácie, ani špecifický typ malformácie, buď pacientom alebo ich partnerkám sa musí odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte sedem mesiacov po liečbe. Počas tohto obdobia sa musia mesačne vykonávať bežné tehotenské testy. Muži, ktorých partnerky sú tehotné, musia byť poučení o nutnosti používania prezervatívu, aby minimalizovali možnosť prenosu ribavirínu na partnerku.

Gravidita

Použitie ribavirínu je kontraindikované počas gravidity. V predklinických štúdiách sa preukázalo, že ribavirín je teratogénny a genotoxický (pozri časti 4.4 a 5.3).

Dojčenie

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

Fertilita

Predklinické údaje:

- Fertilita: V štúdiách na zvieratách vyvolal ribavirín reverzibilné účinky na spermatogézu (pozri časť 5.3).
- Teratogenita: Významný teratogénny a/alebo embryotoxický potenciál ribavirínu sa preukázal u všetkých zvieracích druhov, na ktorých sa vykonali adekvátne štúdie, a vyskytoval sa už pri takých nízkych dávkach, ako je jedna dvadsiatina dávky odporúčanej pre ľudí (pozri časť 5.3).
- Genotoxicita: Ribavirín indukuje genotoxicitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ribavirín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; iné lieky používané v kombinovanej liečbe však takýto vplyv môžu mať. Preto sa pacienti, u ktorých sa počas liečby vyskytne únava, letargia alebo zmätenosť, musia upozorniť na to, aby nevedli vozidlo ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najvýznamnejší problém týkajúci sa bezpečnosti pri ribaviríne je hemolytická anémia vyskytujúca sa počas prvých týždňov liečby. Hemolytická anémia súvisiaca s liečbou ribavirínom môže viesť k zhoršeniu funkcie srdca a/alebo k zhoršeniu už existujúceho ochorenia srdca. U niektorých pacientov sa pozorovalo tiež zvýšenie hodnôt hladín kyseliny močovej a nepriameho bilirubínu spojené s hemolýzou.

Nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti sú odvodené hlavne z klinických skúšaní a/alebo ako nežiaduce liekové reakcie zo spontánnych hlásení pri používaní ribavirínu v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b.

Ďalšie nežiaduce účinky hlásené pri týchto liekoch si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s ribavirínom.

Dospelí

Liečba dvoma liečivami s použitím peginterferónu alfa-2b alebo interferónu alfa-2b

Bezpečnosť ribavirínu sa hodnotila na základe údajov zo štyroch klinických štúdií u pacientov bez predchádzajúcej expozície interferónom (pacienti predtým neliečení interferónom): dve štúdie skúmali ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b, dve štúdie skúmali ribavirín v kombinácii s peginterferónom alfa-2b.

Pacienti, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b a ribavirínom po relapse ochorenia po predchádzajúcej liečbe interferónom, alebo pacienti, ktorí sú liečení kratšiu dobu, pravdepodobne budú mať lepší bezpečnostný profil než je nižšie popísaný.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií u dospelých

Nežiaduce reakcie uvedené v **tabuľke 5** vychádzajú zo skúseností z klinických štúdií u predtým neliečených dospelých pacientov liečených 1 rok a z obdobia po uvedení lieku na trh. V **tabuľke 5** kvôli úplnosti uvádzajú aj niektoré nežiaduce reakcie, ktoré sa zvyčajne pripisujú liečbe interferónom, ale ktoré sa hlásili v súvislosti s liečbou hepatitídy C (v kombinácii s ribavirínom). Kvôli nežiaducim reakciám, ktoré možno pripísať monoterapii interferónom, si taktiež treba prezrieť SPC pre lieky s obsahom peginterferónu alfa-2b a interferónu alfa-2b. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcich 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. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené počas klinických štúdií alebo v období po uvedení lieku na trh pri podávaní ribavirínu s pegylovaným interferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída
Časté:	Bakteriálna infekcia (vrátane sepsy), hubová infekcia, chrípka, infekcia dýchacích ciest, bronchitída, herpes simplex, sinusitída, otitis media, rinitída, infekcia močových ciest
Menej časté:	Infekcia dolných dýchacích ciest
Zriedkavé:	Pneumónia*
Benígne a malígne nádory, vrátane nespecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Nešpecifikovaný novotvar
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, neutropénia
Časté:	Hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopenia, lymfadenopatia, lymfopénia
Veľmi zriedkavé:	Aplastická anémia*
Neznáme:	Izolovaná 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-Koyanagijo-Haradov syndróm, systémový lupus erythematosus, vaskulitída, akútne reakcie z precitlivenosti zahŕňajúce urtikáriu, angioedém, bronchokonstrikciu, anafylaxiu
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, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita
Časté:	Samovražedné myšlienky, psychóza, agresívne správanie, zmätenosť, agitovanosť, hnev, zmena nálady, porucha správania, nervozita, porucha spánku, znížené libido, apatia, nezvyčajné sny, plač
Menej časté:	Pokusy o samovraždu, záchvaty paniky, halucinácie
Zriedkavé:	Bipolárna porucha*
Veľmi zriedkavé:	Samovražda*
Neznáme:	Vražedné myšlienky*, mánia*, zmena duševného stavu
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závraty, suchosť v ústach, zhoršená koncentrácia
Časté:	Amnézia, poruchy pamäti, synkopa, migrény, ataxia, parestézia, dysfónia, strata chuti, hypestézia, hyperestézia, hypertónia, somnolencia, porucha pozornosti, tremor dysgeúzia
Menej časté:	Neuropatia, periférna neuropatia
Zriedkavé:	Epileptický záchvat (kŕče)*
Veľmi zriedkavé:	Cerebrovaskulárne krvácanie*, cerebrovaskulárna ischemia*, encefalopatia*, polyneuropatia*
Neznáme:	Paréza tváre, mononeuropatia
Poruchy oka	
Časté:	Porucha zraku, rozmazané videnie, konjunktivitída, podráždenie oka, bolesť oka, poruchy videnia, porucha slznej žľazy, suchosť oka
Zriedkavé:	Retinálne krvácanie*, retinopatie (vrátane makulárneho edému*), oklúzia retinálnej tepny*, oklúzia retinálnej žily*, optická neuritída*, papiloedém*, 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:	Palpitácie, tachykardia
Menej časté:	Infarkt myokardu
Zriedkavé:	Kardiomyopatia*, arytmia*
Veľmi zriedkavé:	Ischemická choroba srdca*
Neznáme:	Perikardiálna efúzia*, perikarditída*
Poruchy ciev	
Časté:	Hypotenzia, hypertenzia, návaly tepla
Zriedkavé:	Vaskulitída
Veľmi zriedkavé:	Periférna ischemia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Dyspnoe, kašeľ
Časté:	Epistaxa, respiračná porucha, kongescia v dýchacích cestách, kongescia v sinusoch, kongescia nosovej sliznice, rinorea, zvýšená sekrécia v horných dýchacích cestách, faryngolaryngeálna bolesť, neproduktívny kašeľ
Veľmi zriedkavé:	Pľúcne infiltráty*, pneumonitída*, intersticiálna pneumonitída*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha
Časté:	Ulcerózna stomatitída, stomatitída, ulcerácie v ústach, kolitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia,

	gastroezofageálny reflux*, glositída, cheilitída, abdominálna distenzia, krvácanie z ďasien, gingivitída, riedka stolica, poruchy zubov, zápcha, flatulencia
Menej časté:	Pankreatitída, bolesť v ústach
Zriedkavé:	Ischemická kolitída
Veľmi zriedkavé:	Ulcerózna kolitída*
Neznáme:	Periodontálne ochorenie, dentálne ochorenie, pigmentácia jazyka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Hepatomegália, žltacka, hyperbilirubinémia*
Veľmi zriedkavé:	Hepatotoxicita (vrátane úmrtí)*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, pruritus, suchosť kože, vyrážka
Časté:	Psoriáza, zhoršená psoriáza, ekzém, reakcia z fotosenzitivity, makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, nočné potenie, hyperhidróza, dermatitída, akné, furunkulóza, erytém, urtikária, kožné ochorenie, krvná podliatina, zvýšené potenie, nezvyčajná štruktúra vlasov, ochorenie 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 chrbta, svalové spazmy, bolesť v končatine
Menej časté:	Bolesti kostí, svalová slabosť
Zriedkavé:	Rabdomyolýza*, myozitída*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Časté močenie, polyúria, abnormálny moč
Zriedkavé:	Zlyhanie obličiek, renálna insuficiencia*
Veľmi zriedkavé:	Nefrotický syndróm*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Ženy: amenorea, menorágia, porucha menštruácie, dysmenorea, bolesť prsníkov, ochorenie vaječníka, ochorenie pošvy. Muži: impotencia, prostatitída, erektilná dysfunkcia. Sexuálna dysfunkcia (nešpecifikovaná)*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava, stuhnutosť, pyrexia, ochorenie podobné chrípke,, asténia, podráždenosť
Časté:	Bolesť na hrudníku, diskomfort na hrudníku, periférny edém, malátnosť, abnormálne cítenie sa, smäd
Menej časté:	Edém tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Zníženie telesnej hmotnosti
Časté:	Srdcový šelest

* Keďže ribavirín sa vždy predpisoval s liekom s obsahom alfa interferónu a uvedené nežiaduce reakcie na liek zahŕňajú aj tie, ktoré boli hlásené v období po uvedení lieku na trh a pri ktorých nie je možné presne kvantifikovať frekvenciu, vyššie uvedená frekvencia pochádza z klinických štúdií, v ktorých sa používal ribavirín v kombinácii s interferónom alfa-2b (pegylovaným alebo nepegylovaným).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Pokles koncentrácií hemoglobínu o > 4 g/dl sa pozoroval u 30 % pacientov liečených ribavirínom a peginterferónom alfa-2b a u 37 % pacientov liečených ribavirínom a interferónom alfa-2b. Hladiny hemoglobínu klesli pod 10 g/dl až u 14 % dospelých pacientov a 7 % detí a dospievajúcich liečených

ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b.

Prípady anémie, neutropénie a trombocytopénie boli väčšinou mierne (1. alebo 2. stupeň podľa klasifikácie WHO). U pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b sa vyskytlo niekoľko prípadov závažnejšej neutropénie (3. stupeň podľa WHO: u 39 zo 186 [21 %]; a 4. stupeň podľa WHO: u 13 zo 186 [7 %]); v tejto liečebnej skupine bola u 7 pacientov hlásená aj leukopénia 3. stupňa podľa WHO.

V klinických štúdiách sa u niektorých pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b pozorovalo zvýšenie hodnôt kyseliny močovej a nepriameho (nekonjugovaného) bilirubínu, čo súviselo s hemolýzou, ale hodnoty týchto parametrov sa vrátili na predliečebné hodnoty do štyroch týždňov po ukončení liečby. U pacientov so zvýšenými hladinami kyseliny močovej sa len u veľmi malého počtu pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu, vyvinuli klinické znaky dny, pričom žiaden z týchto pacientov nevyžadoval úpravu liečby či vyradenie z klinických štúdií.

Pacienti súbežne infikovaní HCV/HIV

U pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b sa vyskytli aj ďalšie nežiaduce reakcie (ktoré neboli hlásené u pacientov liečených s jednou infekciou), ktoré boli v štúdiách hlásené s > 5 % frekvenciou: kandidóza ústnej dutiny (14 %), získaná lipodystrofia (13 %), pokles počtu CD4 lymfocytov (8 %), znížená chuť do jedla (8 %), zvýšené hladiny gamaglutamyltransferázy (9 %), bolesť chrbta (5 %), zvýšené hladiny amylázy v krvi (6 %), zvýšené hladiny kyseliny mliečnej v krvi (5 %), cytolytická hepatitída (5 %), zvýšené hladiny lipázy (6 %) a bolesť končatiny (6 %).

Mitochondriálna toxicita

U HIV-pozitívnych pacientov, ktorí dostávali liečbu NRTI a kombinovanú liečbu ribavirínom pre súbežnú infekciu HCV, sa hlásila mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza (pozri časť 4.4).

Laboratórne hodnoty u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV

Hoci sa hematologická toxicita, ako je neutropénia, trombocytopénia a anémia, vyskytovala častejšie u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV, väčšina prípadov sa dala zvládnuť úpravou dávky a v zriedkavých prípadoch bolo nutné predčasné ukončenie liečby (pozri časť 4.4). Hematologické abnormality boli u pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b hlásené častejšie ako u pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s interferónom alfa-2b. V štúdii 1 (pozri časť 5.1) sa u pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b pozoroval pokles absolútneho počtu neutrofilov pod 500 buniek/mm³ u 4 % (8/194) pacientov a pokles počtu trombocytov pod 50 000/mm³ u 4 % (8/194) pacientov. Anémia (hemoglobín < 9,4 g/dl) bola hlásená u 12 % (23/194) pacientov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b.

Pokles počtu CD4 lymfocytov

Liečba ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b bola spojená s poklesom absolútneho počtu CD4+ buniek počas prvých 4 týždňov bez zníženia percenta CD4+ buniek. Pokles počtu CD4+ buniek bol po znížení dávky alebo ukončení liečby reverzibilný. Používanie ribavirínu v kombinácii s peginterferónom alfa-2b nemalo pozorovateľný negatívny vplyv na kontrolu HIV virémie počas liečby alebo následného sledovania. U koinfikovaných pacientov s počtom CD4+ buniek < 200/μl sú k dispozícii obmedzené údaje o bezpečnosti (N = 25) (pozri časť 4.4).

Prečítajte si, prosím, príslušný SPC antiretrovirových liekov, ktoré sa majú užívať súbežne s liečbou HCV, aby ste dokázali rozpoznať a zvládnuť toxicitu špecifickú pre jednotlivé lieky a možné prekryvanie sa toxicity s ribavirínom v kombinácii s inými liekmi.

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 ribavirínom si úpravu dávky vyžadovalo 25 % pacientov, najčastejšie kvôli anémii, neutropénii a strate telesnej hmotnosti. Profil nežiaducich reakcií

u detí a dospievajúcich 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 (pozri časť 4.4). 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).

Na konci 24. týždňa sledovania po liečbe bol priemerný pokles percentilu telesnej hmotnosti a telesnej výšky od začiatku o 3 percentily a 7 percentilov v tomto poradí a u 20 % detí pokračovala inhibícia rastu (rýchlosť rastu < 3. percentil). 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 9,0 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 od 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 najvýraznejší u detí predpubertálneho 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 osôb pyrexia (80 %), bolesť hlavy (62 %), neutropénia (33 %), únava (30 %), anorexia (29 %) a erytém v mieste podania injekcie (29 %). Iba jedna osoba ukončila liečbu kvôli nežiaducej reakcii (trombocytopénia). Väčšina nežiaducich reakcií hlásených v štúdii bola mierna alebo stredne závažná. Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 7 % (8/107) zo všetkých osôb a zahŕňali bolesť v mieste podania injekcie (1 %), bolesť v končatine (1 %), bolesť hlavy (1 %), neutropéniu (1 %) a pyrexiiu (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 štúdiách vykonaných u 118 detí a dospievajúcich vo veku 3 až 16 rokov, liečených kombinovanou liečbou interferón alfa-2b a ribavirinom ukončilo 6 % pacientov liečbu kvôli nežiaducim reakciám. Profil nežiaducich udalostí v tejto obmedzenej skupine skúmaných detí a dospievajúcich bol celkovo podobný ako u dospelých, hoci iba u pediatrických pacientov existuje špecifické riziko týkajúce sa inhibície rastu, keďže počas liečby sa pozoroval pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu rýchlosti rastu o 9 percentilov) a percentilu telesnej hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 percentilov). 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 prepubertálnom veku (pozri časť 4.4).

Počas liečby a 6-mesačného následného sledovania po liečbe boli okrem toho častejšie ako u dospelých (2,4 % oproti 1 %) hlásené samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu. Tak ako u dospelých pacientov, aj u detí a dospievajúcich sa vyskytovali ďalšie psychiatrické nežiaduce reakcie (napr. depresia, emocionálna labilita a somnolencia) (pozri časť 4.4). U detí a dospievajúcich sa v porovnaní s dospelými pacientmi navyše častejšie vyskytovali komplikácie v mieste vpichu, pyrexia, anorexia, vracanie a emocionálna labilita. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie kvôli anémii a neutropénii.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií v pediatrickej populácii

Hlásené nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 6** vychádzajú zo skúseností z dvoch multicentrických klinických štúdií u detí a dospievajúcich, kde sa používal ribavirín s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcich 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 6 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často, často a menej často počas klinických štúdií pri podávaní ribavirínu v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b u detí a dospievajúcich	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída
Časté:	Hubová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, nazofaryngitída, streptokoková faryngitída otitis media, sinusitída, zubný absces, chrípka, herpes úst, herpes simplex infekcia močových ciest, 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, insomnie, emocionálna labilita
Časté:	Samovražedné myšlienky, agresivita, zmätenosť, náchylnosť k afektom, porucha správania, agitovanosť, somnambulizmus, úzkosť, zmena nálady, nepokojnosť, nervozita, porucha spánku, nezvyčaná sny, apatia
Menej časté:	Abnormálne správanie, depresívna nálada, emocionálna porucha, strach, nočné mory
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závraty
Časté:	Hyperkinéza, tremor, dysfónia, parestézia, hypestézia, hyperestézia, zhoršená koncentrácia, somnolencia, porucha pozornosti, nekvalitný spánok
Menej časté:	Neuralgia, letargia, psychomotorická hyperaktivita

Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, poruchy videnia, porucha slznej žľazy
Menej časté:	Hemorágia spojovky, pruritus oka, keratitída, rozmazané videnie, fotofóbia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Tachykardia, palpitácie
Poruchy ciev	
Časté:	Bledosť, návaly tepla
Menej časté:	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxa, kašeľ, kongescia nosovej sliznice, podráždenie nosovej sliznice, rinorea, kýchanie, faryngolaryngeálna bolesť
Menej časté:	Dýchavičnosť, diskomfort v nose
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Abdominálna bolesť, horná abdominálna bolesť, , vracanie, hnačka, nauzea
Časté:	Ulcerácia v ústnej dutine, ulcerózna stomatitída, stomatitída, aftózna stomatitída, dyspepsia, cheilóza , glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov, žalúdočné ťažkosti, bolesť v ústach
Menej časté:	Gingivitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Porucha funkcie pečene
Menej časté:	Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Ekzém, vyrážka
Časté:	Pruritus, reakcia z fotosenzitivity, makulopapulárna vyrážka, ekzém, hyperhidróza, akné, kožné ochorenie, ochorenie nechtov, zmena sfarbenia kože, suchosť kože, erytém, krvná podliatina
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, inkontinencia moču, proteinúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, porucha menštruácie, ochorenie pošvy. <u>Muži</u> : bolesť semenníkov
Menej časté:	<u>Ženy</u> : bolestivá menštruácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava, stuhnutosť, pyrexia, ochorenie podobné chrípke, asténia, malátnosť, podráždenosť
Časté:	Bolesť na hrudníku, edém, bolesť, pocit chladu
Menej časté:	Diskomfort na hrudníku, bolesť tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Spomalenie rýchlosti rastu (nižšia výška a/alebo telesná hmotnosť vzhľadom na daný vek)

Časté:	Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zvýšenie hladiny tyreoglobulínu
Menej časté:	Pozitívne anti-tyreoidné protilátky
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté:	Lacerácia kože
Menej časté:	Kontúzia

Väčšina zmien laboratórnych hodnôt v klinickom skúšaní s ribavirínom/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 ribavirínom použitým v kombinácii s peginterferónom alfa-2b sa hodnoty vrátili k hodnotám pred liečbou 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 štúdiách s ribavirínom používaným v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b bolo pri najväčšom hlásenom predávkovaní použitá celková dávka 10 g ribavirínu (50 filmom obalených tabliet po 200 mg) a 39 MIU interferónu alfa-2b (13 subkutánnych injekcií, každá po 3 MIU), a to v priebehu jedného dňa pri nájdení pacienta o samovraždu. Pacient bol dva dni pozorovaný na pohotovosti a v tomto období sa mu nepodarilo uskutočniť žiadnu nežiaducu reakcia predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu HCV infekcií, ATC kód: J05AP01.

Mechanizmus účinku

Ribavirín je syntetický analóg nukleozidov, ktorý *in vitro* vykazuje aktivitu proti niektorým RNA a DNA vírusom. Mechanizmus, ktorým ribavirín v kombinácii s inými liekmi účinkuje proti HCV, je neznámy. V niekoľkých klinických štúdiách sa skúmalo podávanie perorálnych liekových foriem ribavirínu v monoterapii chronickej hepatitídy C. Výsledky týchto štúdií ukázali, že ribavirín v monoterapii nemal žiaden účinok na elimináciu vírusu hepatitídy (HCV-RNA) ani na zlepšenie histologického nálezu v pečeni po 6 až 12 mesiacoch liečby a po 6 mesiacoch následného sledovania.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ribavirín v kombinácii s priamo účinkujúcim antivirotikom (DAA):

Úplný popis klinických údajov pri takejto kombinácii pozri v SPC príslušného DAA.

V aktuálnom SPC je podrobnejšie uvedený len opis používania ribavirínu s (peg)interferónom alfa-2b z pôvodného vývoja.

Liečba dvoma liečivami s použitím peginterferónu alfa-2b a interferónu alfa-2b:

Použitie ribavirínu v kombinovanej liečbe s interferónom alfa-2b sa hodnotilo v niekoľkých klinických štúdiách. Pacienti vhodní pre zaradenie do týchto štúdií mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym vyšetrením HCV-RNA polymerázovou reťazovou reakciou („polymerase chain

reaction assay“, PCR) (> 30 IU/ml), výsledok biopsie pečene zodpovedajúci histologickej diagnóze chronickej hepatitídy nespôsobenej inou príčinou a abnormálne hladiny ALT v sére.

Predtým neliečení pacienti

Tri štúdie skúmali použitie interferónu u predtým neliečených pacientov, v dvoch z nich sa podával ribavirín + interferón alfa-2b (C95-132 a I95-143) a v jednej ribavirín + peginterferón alfa-2b (C/I98-580). Vo všetkých prípadoch sa jednalo o liečbu v trvaní jedného roka a šesťmesačné následné sledovanie. Pridanie ribavirínu k interferónu alfa-2b viedlo k významnému zvýšeniu miery trvalej odpovede na konci obdobia následného sledovania (41 % oproti 16 %, $p < 0,001$).

V klinických štúdiách C95-132 a I95-143 sa preukázalo, že kombinovaná liečba ribavirínom + interferónom alfa-2b je významne účinnejšia ako interferón alfa-2b v monoterapii (zdvojnásobenie miery trvalej virologickej odpovede). Kombinovaná liečba znížila aj mieru relapsov. Preukázalo sa to pri všetkých genotypoch HCV, obzvlášť pri genotypu 1, u ktorého sa miera relapsov znížila o 30 % v porovnaní s monoterapiou interferónom alfa-2b.

V klinickej štúdii C/I98-580 bolo 1 530 predtým neliečených pacientov liečených jedným rok jedným z nasledujúcich kombinovaných režimov:

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

V tejto štúdii bola kombinácia ribavirínu a peginterferónu alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týždeň) významne účinnejšia ako kombinácia ribavirínu a interferónu alfa-2b, najmä u pacientov infikovaných genotypom 1. Trvalá virologická odpoveď sa hodnotila po dĺžku odpovede šesť mesiacov po ukončení liečby.

Genotyp HCV a vírusová záťaž pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých je známe, že ovplyvňujú mieru odpovede. V tejto štúdii sa však dokázalo, že miera odpovede je závislá aj od dávky ribavirínu podávaného v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b.

U pacientov, ktorí užívali ribavirín v dávke $> 10,6$ mg/kg (800 mg dávka u typického 75 kg pacienta), bola miera odpovede, bez ohľadu na genotyp alebo vírusovú záťaž, významne vyššia ako u pacientov, ktorí užívali ribavirín v dávke $\leq 10,6$ mg/kg (**Tabuľka 7**), pričom miera odpovede u pacientov užívajúcich ribavirín v dávke $> 10,6$ mg/kg bola ešte vyššia.

Tabuľka 7 Miera trvalej odpovede pri liečbe ribavirínom + peginterferónom alfa-2b (podľa dávky ribavirínu [mg/kg], genotypu a vírusovej záťaže)				
Genotyp HCV	Dávka ribavirínu (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 %	55 %
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 Ribavirín (800 mg) + peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg)
P0,5/R Ribavirín (1 000/1 200 mg) + peginterferón alfa-2b (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg)
I/R Ribavirín (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 ribavirínu p.o. (na základe telesnej hmotnosti, iba traja pacienti s hmotnosťou > 105 kg dostávali dávku 1 400 mg); pacienti boli liečení 6 mesiacov (tabuľka 8). Dvadsať percent pacientov malo mostíkovú fibrózu alebo cirhózu pečene (Knodell 3/4).

Tabuľka 8 Virologická odpoveď na konci liečby, trvalá virologická odpoveď a relaps podľa genotypu HCV a vírusovej záťaže *			
	Ribavirín 800 - 1 400 mg/deň s peginterferónom alfa-2b 1,5 µg/kg raz týždenne		
	Odpoveď na konci liečby	Trvalá 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	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	> 600 000 IU/ml	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	≤ 600 000 IU/ml	86 % (85/99)	8 % (7/91)
	> 600 000 IU/ml	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Každá osoba, ktorá mala pri návšteve v 12. týždni sledovania nedetegovateľnú hladinu HCV-RNA a pri návšteve v 24. týždni sledovania mala chýbajúce údaje, bola považovaná za osobu s trvalou odpoveďou. Každá osoba, u ktorej chýbali údaje v 12. týždni sledovania a neskôr, sa pokladala za neodpovedajúcu v 24. týždni sledovania.

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

V neporovnávacom skúšaní 235 pacientov s genotypom 1 a s nízkou vírusovou záťažou (< 600 000 IU/ml) dostávalo peginterferón alfa-2b 1,5 mikrogramu/kg subkutánne raz týždenne v kombinácii s ribavirínom v dávke upravenej podľa telesnej hmotnosti. Celková trvalá virologická

odpoveď bola po 24-týždňovej liečbe 50 %. Štyridsaťjeden percent osôb (97/235) malo v 4. a v 24. týždni liečby nedetegovateľné plazmatické hladiny HCV-RNA. V tejto podskupine bola trvalá virologická odpoveď 92 % (89/97). Vysoká trvalá virologická odpoveď 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 vyššími podielmi trvalej 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 dvomi režimami peginterferón alfa-2b/ribavirín [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg a 1 µg/kg subkutánne raz týždenne, oba v kombinácii s ribavirínom 800 až 1 400 mg p.o. denne (v dvoch rozdelených dávkach)] a peginterferónu alfa-2a 180 µg subkutánne raz týždenne s ribavirínom 1 000 až 1 200 mg p.o. denne (v dvoch rozdelených dávkach) s 3 070 predtým neliečenými dospelými s chronickou hepatitídou C s genotypom 1. Odpoveď na liečbu sa merala prostredníctvom trvalej virologickej odpovede (Sustained Virologic Response – SVR), ktorá je definovaná ako nedetegovateľná HCV-RNA v 24. týždni po ukončení liečby (pozri **tabuľku 9**).

Tabuľka 9 Virologická odpoveď v 12. týždni liečby, odpoveď na konci liečby, percento relapsov* a trvalá virologická odpoveď (SVR)

Liečebná skupina	% (počet) pacientov		
	peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirín	peginterferón alfa-2b 1 µg/kg + ribavirín	peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirín
Nedetegovateľná HCV-RNA v 12. týždni liečby	40 (407/1 019)	38 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Odpoveď na konci liečby*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (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 < 2 log₁₀ znížením od začiatku) bolo kritériom na vysadenie liečby.

Vo všetkých troch liečebných skupinách mala trvalá virologická odpoveď podobné hodnoty. U pacientov afro-americkeho pôvodu (ktorý je známy ako negatívny prognostický faktor eradikácie HCV) viedla kombinovaná liečba peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg)/ribavirínom k vyšším podielom trvalej virologickej odpovede v porovnaní s dávkou peginterferónu alfa-2b 1 µg/kg. Pri dávke peginterferónu alfa-2b 1,5 µg/kg a ribaviríne boli hodnoty trvalej 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-amerikanmi vyššie podiely trvalej virologickej odpovede. U pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA na konci liečby bola miera relapsu 24 %.

Predvídateľnosť udržania trvalej 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 trvalej odpovede (**tabuľka 10**).

Tabuľka 10 Prediktívna hodnota virologickej odpovede počas liečby pri kombinovanej terapii peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/ribavirín 800 - 1 400 mg

	Negatívna			Pozitívna		
	Žiadna odpoveď v týždni liečby	Žiadna Trvalá odpoveď	Prediktívna hodnota	Odpoveď v týždni liečby	Trvalá 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 záťaže	220	210	95 % (210/220)	730	392	51 % (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 záťaže	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotyp 2, 3**						
V 12. týždni (n = 215)						
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 2 log zníženie vírusovej záťaže	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 protokole sa použilo toto 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 súbežne infikovaní HCV/HIV

Dve štúdie sa vykonali u pacientov súbežne infikovaných HIV a HCV. Odpoveď na liečbu dosiahnutá v oboch štúdiách je uvedená v **tabuľke 11**. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí boli súbežne infikovaní HIV. Pacientom sa náhodne prideliť liečba ribavirínom (800 mg/deň) plus peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň), alebo liečba ribavirínom (800 mg/deň) plus interferónom alfa-2b (3 MIU trikrát týždenne), a to v trvaní 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná štúdia vykonaná v jednom centre, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí boli súbežne infikovaní HIV. Pacientom sa náhodne prideliť liečba ribavirínom (800 - 1 200 mg/deň podľa telesnej hmotnosti) plus peginterferónom alfa-2b (100 alebo 150 µg/týždeň podľa telesnej hmotnosti), alebo liečba ribavirínom (800 - 1 200 mg/deň podľa telesnej hmotnosti) plus interferónom alfa-2b (3 MIU trikrát týždenne). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, s výnimkou pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a vírusovou záťažou < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí boli liečení 24 týždňov a následne sledovaní

6 mesiacov.

Tabuľka 11 Trvalá virologická odpoveď podľa genotypu po liečbe ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b u pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV

	Štúdia 1 ¹			Štúdia 2 ²		
	Ribavirín (800 mg/deň) + peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/ týždeň)	Ribavirín (800 mg/deň) + interferón alfa-2b (3 MIU TIW)	p-hodnota ^a	Ribavirín (800-1 200 mg/deň) ^d + peginterferón alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/ týždeň)	Ribavirín (800-1 200 mg/deň) ^d + interferón alfa-2b (3 MIU TIW)	p-hodnota ^b
Všetci	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/22)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek; TIW = trikrát týždenne.

^a: p-hodnota podľa Cochran-Mantel Haenszelovho chi-kvadrát testu.

^b: p-hodnota podľa chi-kvadrát testu.

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

^d: Dávka ribavirínu bola 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1 000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1 200 mg pre 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): F23-F36.

Histologická odpoveď

V štúdiu 1 sa pred začatím liečby a po jej ukončení vykonala biopsia pečene a jej výsledky boli k dispozícii u 210 zo 412 jedincov (51 %). U jedincov liečených ribavirínom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b došlo k poklesu tak METAVIR skóre, ako aj Ishakovho skóre. Tento pokles bol u pacientov, ktorí na liečbu odpovedali, významný (-0,3 pri METAVIR skóre a -1,2 pri Ishakovom skóre) a u pacientov, ktorí na liečbu neodpovedali, bol stabilný (-0,1 pri METAVIR skóre a -0,2 pri Ishakovom skóre). Pokiaľ ide o aktivitu ochorenia, približne u jednej tretiny pacientov s trvalou odpoveďou došlo k zlepšeniu a u zvyšného nedošlo k zhoršeniu. V tejto štúdii sa nepozorovalo žiadne zlepšenie pokiaľ ide o fibrózu. U pacientov infikovaných HCV genotypu 3 došlo k významnému zlepšeniu steatózy.

Predtým liečení pacienti

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

V rámci rekompáratívneho skúšania bolo 2 293 pacientov so stredne závažnou až závažnou fibrózou, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba kombináciou alfa interferónu s ribavirínom, opakovane liečení podkožne aplikovaným peginterferónom alfa-2b v dávke 1,5 mikrogramu/kg 1 x týždenne v kombinácii s ribavirínom, 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. Trvalá virologická odpoveď (SVR) je definovaná ako nedetegovateľná HCV-RNA počas 24 týždňov od ukončenia liečby (tabuľka 12).

Tabuľka 12 Miera odpovedí 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*
	Odpoveď v 12. týždni % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Odpoveď 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 odpoveď					
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	37,6 (243/645) 31,8; 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 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1,846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	75,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR skóre 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 pozitivitou HCV-RNA na konci najmenej 12-týždňovej liečby. Hladina HCV-RNA v plazme 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 dosiahlo 56 % (463/823) podielov trvalej 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 % podielov trvalej 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 interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov s relapsom ochorenia
Dve štúdie skúmali použitie kombinovanej liečby ribavirínom a interferónom alfa-2b u pacientov s relapsom ochorenia (C95-144 a I95-145); 345 pacientov s chronickou hepatítidou, u ktorých došlo k relapsu ochorenia po predchádzajúcej liečbe interferónom, bolo šesť mesiacov liečených a šesť mesiacov následne sledovaných. Kombinovaná liečba ribavirínom a interferónom alfa-2b viedla k miere trvalej virologickej odpovede, ktorá bola desaťkrát vyššia ako pri liečbe samotným interferónom alfa-2b (49 % oproti 5 %, $p < 0,0001$). Tento významný účinok sa zachoval bez ohľadu na štandardné predpovedné faktory odpovede na liečbu interferónom alfa-2b, ako sú hladina vírusu, genotyp HCV a histologické štádium.

Údaje o dlhodobej účinnosti - Dospelí

Do dvoch rozsiahlych štúdií zameraných na dlhodobé následné sledovanie bolo zaradených 1 071 pacientov, ktorí boli v predchádzajúcej štúdii liečení nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho), respektíve 567 pacientov, ktorí boli v predchádzajúcej štúdii liečení pegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho). Cieľom týchto štúdií bolo zhodnotiť udržateľnosť trvalej virologickej odpovede (SVR) a posúdiť vplyv stálej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné obdobie dlhodobého následného sledovania po liečbe absolvovalo 462 pacientov, respektíve 327 pacientov. V týchto štúdiách došlo k relapsu ochorenia u dvanástich zo 192 pacientov s trvalou odpoveďou, respektíve iba u 3 z 366 pacientov s trvalou odpoveďou.

Kaplanov-Meierov odhad stálej trvalej odpovede počas obdobia 5 rokov je 97 % (95 % IS: 95 - 99 %) pre pacientov liečených nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) a 99 % (95 % IS: 98 - 100 %) pre pacientov liečených pegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho). SVR po liečbe chronickej HCV interferónom alfa-2b (pegylovaným a nepegylovaným, s ribavirínom alebo bez neho) má za následok dlhodobé odstránenie vírusu z organizmu, čo vedie k významnému zníženiu infekcie pečene a klinickému „vyliečeniu“ chronickej HCV. To však nevylučuje výskyt hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť a bezpečnosť:

Ribavirín v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Deti a dospievajúci vo veku 3 až 17 rokov s kompenzovanou chronickou hepatítidou 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 µg/m² 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 prínosu a rizika kombinácie ribavirínu a pegylovaného interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **tabuľke 13**.

Tabuľka 13 Podiely trvalej virologickej odpovede ($n^{a,b}$ (%)) u predtým neliečených detí a dospelých podľa genotypu a dĺžky liečby – všetky osoby 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 ukončení liečby, dolná 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 ($\geq$ 600 000 IU/ml) podstúpili 48-týždňovú liečbu.

Ribavirín v kombinácii s interferonom alfa-2b

Deti a dospelí vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou hladinou HCV-RNA (stanovenou v centrálnom laboratóriu s použitím výskumne overenej metódy RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických štúdií a liečení ribavirínom v dávke 15 mg/kg denne plus interferénom alfa-2b v dávke 3 MIU/m² 3-krát týždenne, a to po dobu 1 roka a po ukončení liečby boli následne sledovaní 6 mesiacov. Do štúdií bolo zaradených celkovo 118 pacientov: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov a 78 % s genotypom 1, 64 % vo veku $\leq$ 12 rokov. Populáciu zaradených pacientov tvorili hlavne deti s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. V dvoch multicentrických skúšaní bola miera trvalej virologickej odpovede u detí a dospelých podobná ako u dospelých. Vzhľadom na nedostatok údajov v týchto dvoch multicentrických klinických skúšaní u detí s ťažkou progresiou ochorenia a na možnosť nežiaducich účinkov, je nutné starostlivo zvážiť pomer medzi prínosom a rizikom kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b v tejto skupine pacientov (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky zo štúdie sú zhrnuté v **tabuľke 14**.

Tabuľka 14 Trvalá virologická odpoveď u predtým neliečených detí a dospelých	
	Ribavirín 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. Definovaná ako hladina HCV-RNA pod hranicou detekcie s použitím výskumne overenej metódy RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania

Údaje týkajúce sa dlhodobej účinnosti

Ribavirin v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Do päťročnej dlhodobej observačnej štúdie bolo zaradených 94 pediatrických pacientov s chronickou hepatítidou 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 v kombinácii s interferónom alfa-2b

Päťročná dlhodobá observačná štúdia sledovania po liečbe zahŕňala 97 pediatrických pacientov s chronickou hepatítidou C po liečbe v dvoch predtým spomenutých multicentrických skúšaniach. Túto štúdiu dokončilo sedemdesiat percent (68/97) všetkých zaradených osôb, z ktorých 75 % (51/68) malo trvalú odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania trvalej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdiť dopad pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali trvalú 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 trvalú virologickú odpoveď počas dlhodobého následného sledovania. Kaplan-Meierov odhad pokračovania trvalej 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

V skríženej štúdii s jednou dávkou ribavirínu u zdravých dospelých osôb sa zistilo, že liekové formy filmom obalená tableta a perorálny roztok sú bioekvivalentné.

Absorpcia

Ribavirín sa po perorálnom podaní jednorazovej dávky (priemerný T_{max} - 1,5 hodiny) rýchlo absorbuje, nasleduje fáza rýchlej distribúcie a fáza predĺženej eliminácie (po podaní jednorazovej dávky je polčas absorpcie 0,65 hodiny, distribúcie 3,73 hodiny a eliminácie 79 hodín). Absorpcia je rozsiahla a približne 10 % radioaktívne značenej dávky sa vylúči stolicou. Absolútna biologická dostupnosť je však približne 45 % - 65 %, čo je zrejme zapríčinené metabolizmom pri prvom prechode pečeňou. Závislosť medzi dávkou a $AUC_{0-\infty}$ po jednorazových dávkach 200 - 1 200 mg ribavirínu je lineárna. Distribučný objem je približne 5 000 l. Ribavirín sa neviaže na plazmatické bielkoviny.

Distribúcia

Prenos ribavirínu v priestore mimo plazmy sa v najväčšej miere skúmal v červených krvinkách a zistilo sa, že je sprostredkovaný predovšetkým ekvilibračným prenášačom nukleozidov typu e_s . Tento typ prenášača sa nachádza prakticky na všetkých druhoch buniek a môže byť zodpovedný za vysoký distribučný objem 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) cestu degradácie spočívajúcu v deribozylácii a hydrolýze amidov za vzniku metabolitov kyseliny triazolkarboxylovej. Ribavirín aj jeho metabolity, triazolový karboxamid a kyselina triazolkarboxylová, sa 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 metabolizmom počas prvého prechodu, ako aj prechodom v rámci krvného kompartmentu a mimo neho.

Eliminácia

Po opakovanom podávaní sa ribavirín intenzívne hromadí v plazme, pričom hodnota AUC_{12h} po opakovanom podávaní je šesťnásobne vyššia ako po podaní jednorazovej dávky. Po perorálnom podávaní dávky 600 mg dvakrát denne sa rovnovážny stav dosiahne približne do štyroch týždňov, pričom priemerné rovnovážne plazmatické koncentrácie sú približne 2 200 ng/ml. Po ukončení podávania ribavirínu bol počas približne 298 hodín, čo pravdepodobne odráža jeho pomalú elimináciu z priestoru mimo plazmy.

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.

Vplyv jedla

Biologická dostupnosť jednorazovej perorálnej dávky ribavirínu sa zvýšila, keď sa podal súbežne s jedlom s vysokým obsahom tuku (hodnota AUC_{0-12h} aj C_{max} sa zvýšila o 70 %). Je možné, že zvýšená biologická dostupnosť v tejto štúdii bola dôsledkom predĺženého času paráže ribavirínu alebo zmeny pH. Klinický význam výsledkov tejto štúdie jednorazovej dávky nie je známy. V pivotalnej klinickej štúdii overujúcej účinnosť sa dal pacientom pokyn, aby ribavirín užívali spolu s jedlom, kvôli dosiahnutiu maximálnej plazmatickej koncentrácie ribavirínu.

Funkcia obličiek

Na základe publikovaných údajov bola v porovnaní s kontrolnou skupinou (klírens kreatinínu > 90 ml/min) farmakokinetika ribavirínu po podaní jednej dávky u pacientov s renálnou dysfunkciou zmenená (zvýšenie hodnoty AUC_{0-12h} a C_{max}). Priemerná hodnota AUC_{0-12h} bola trojnásobne väčšia u osôb s hodnotou klírensu kreatinínu v rozmedzí 10 až 30 ml/min v porovnaní s osobami v kontrolnej skupine. U osôb s klírensom kreatinínu v rozmedzí 30 až 50 ml/min bola hodnota AUC_{0-12h} dvojnásobne väčšia v porovnaní s osobami v kontrolnej skupine. K tomuto zrejme dochádza v dôsledku zníženia zdanlivého klírensu u týchto pacientov. Koncentrácie ribavirínu sa hemodialýzou zásadne nemenia.

Funkcia pečene

Farmakokinetiky jednej dávky ribavirínu u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou hepatálnou dysfunkciou (klasifikácia Childova-Pughova A, B alebo C) sú podobné ako u pacientov v kontrolnej skupine s normálnou funkciou pečene.

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov):

U starších osôb sa nevykonalo špecifické hodnotenie farmakokinetiky. V populačnej farmakokinetickej štúdii však bol vek kľúčovým faktorom v kinetike ribavirínu; určujúcim faktorom je funkcia obličiek.

Anchova populačnej farmakokinetiky sa vykonala pomocou hodnôt sérových koncentrácií z občasne odobratých vzoriek zo štyroch kontrolovaných klinických štúdií. Vzniknutý model klírensu ukázal, že hlavnými kovariantami boli telesná hmotnosť, pohlavie, vek a sérový kreatinín. U mužov bol klírens približne o 20 % vyšší ako u žien. Klírens sa zvyšoval v závislosti od telesnej hmotnosti a znižoval vo veku nad 40 rokov. Vplyv týchto kovariantov na klírens ribavirínu má zrejme obmedzený klinický význam, pretože model nezohľadňoval značnú reziduálnu variabilitu.

Pediatrická populácia

Ribavirín v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti ribavirínu a peginterferónu alfa-2b pri opakovanom podávaní deťmi a dospievajúcim pacientom s chronickou hepatitídou C sa hodnotili počas klinického skúšania.

U detských 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 bude o 58 % (90 % CI: 141 - 177 %) vyšší než sa pozorovalo u dospelých, ktorí užívali 1,5 µg/kg/týždeň. Farmakokinetika ribavirínu (normalizovaná na dávku) v tomto klinickom skúšaní bola podobná publikovanej v predchádzajúcom klinickom skúšaní ribavirínu v kombinácii s interferónom alfa-2b u detských a dospievajúcich pacientov a dospelých pacientov.

Ribavirin v kombinácii s interferónom alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti ribavirínu a interferónu alfa-2b po ich opakovanom podávaní deťom a mladistvým s chronickou hepatitídou C vo veku od 5 do 16 rokov sú zhrnuté v **tabuľke 15**.

Farmakokinetika ribavirínu a interferónu alfa-2b (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

Tabuľka 15 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre interferónu alfa-2b a ribavirínu po ich opakovanom podávaní pediatrickým pacientom s chronickou hepatitídou C		
Parameter	Ribavirín 15 mg/kg/deň rozdelených do 2 dávok (n = 17)	Interferón alfa-2b 3 MIU/m ² 3-krát týždenne (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hr/kg	0,27 (27)	Nehodnotené

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pre ribavirín; AUC₀₋₂₄ (IU.h/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 v dávkach značne nižších ako je dávka odporúčaná pre ľudí. Zaznamenali sa malformácie lebky, podnebia, oka, čeľuste, končatín, kostry a gastrointestinálneho traktu. Incidencia a závažnosť teratogénnych účinkov sa zvyšovala so zvyšujúcou sa dávkou. Prežívanie plodov a potomstva bolo znížené.

V štúdiu toxicity u mláďat potkanov, v ktorej sa ribavirín v dávke 10, 25 a 50 mg/kg podával mláďatám od 7. do 63. dňa po porodení, sa preukázalo od dávky závislé spomalenie celkového rastu, ktoré sa následne prejavilo miernym znížením telesnej hmotnosti, dĺžky temeno-kostrč a dĺžky kostí. Na konci obdobia rekonašcie boli zmeny na píšale a stehennej kosti minimálne, hoci v porovnaní s kontrolnými zvieratami zvyčajne štatisticky významné, a to u samcov pri všetkých dávkach a u samíc pri podávaní dvoch najvyšších dávok. Nepozorovali sa žiadne histopatologické vplyvy na kostiach. Nezaznamenal sa vplyv ribavirínu na neurobehaviorálny alebo reprodukčný vývoj. Plazmatické koncentrácie dosiahnuté u mláďat potkanov boli nižšie ako plazmatické koncentrácie dosiahnuté u ľudí po podaní terapeutickú dávku.

V štúdiách na zvieratách boli erytrocyty primárnym cieľom toxicity ribavirínu. Anémia sa objavuje v krátkom čase po začatí liečby, ale je rýchlo reverzibilná po ukončení liečby.

V 3- a 6-mesačných štúdiách na myšiach, ktoré skúmali ribavirínom vyvolané účinky na semenníky a spermu, sa abnormality spermy vyskytli pri dávkach 15 mg/kg a vyšších. Tieto dávky vyvolávajú u zvierat systémovú expozíciu značne nižšiu ako je expozícia, ktorá sa dosiahne u ľudí po podaní terapeutických dávok. Po ukončení liečby došlo v priebehu jedného až dvoch cyklov spermatogenézy v podstate k úplnému vymiznutiu znakov testikulárnej toxicity vyvolanej ribavirínom (pozri časť 4.6).

Štúdie genotoxicity preukázali, že ribavirín má určitú genotoxickú aktivitu. Ribavirín vykazoval aktivitu v teste bunkovej transformácie *in vitro* s použitím buniek Balb/3T3. Genotoxická aktivita sa pozorovala v teste na bunkách myšacieho lymfómu a pri dávkach 20 - 200 mg/kg v mikronukleovom teste na myšiach. Test dominantnej letality na potkanoch bol negatívny, čo svedčí o tom, že mutácie

vzniknuté u potkanov neboli prenesené samčými gamétami.

Obvyklé štúdie karcinogenity na hľodavcoch s nízkou expozíciou v porovnaní s expozíciou dosiahnutou u ľudí počas liečby (0,1-krát nižšia u potkanov a 1-krát nižšia u myší) neodhalili tumorogénne účinky ribavirínu. Okrem toho v 26-týždňovej štúdii karcinogenity s použitím modelu heterozygotných myší s génom p53(+/-) ribavirín nevyvolal nádory pri maximálnej tolerovanej dávke 300 mg/kg (plazmatická expozícia 2,5-krát vyššia ako expozícia u ľudí). Tieto štúdie poukazujú na to, že karcinogénny potenciál ribavirínu u ľudí je nepravdepodobný.

Ribavirin plus interferón:

Pri použití v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b ribavirín nespôsobil iné účinky, než aké sa už predtým pozorovali pri samostatnom použití ktoréhokoľvek z týchto liečiv. Hlavná zmena súvisiaca s liečbou bola reverzibilná, mierna až stredne ťažká anémia, ktorej závažnosť bola vyššia ako pri samostatnom použití ktoréhokoľvek z týchto liečiv.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná soľ kroskarmelózy
Povidón
Magneziumstearát

Obal tablety

Polyvinylalkohol - čiastočne hydrolyzovaný
Makrogol/ Polyetylén glykol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec
Červený oxid železitý
Žltý oxid železitý
Čierny oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.6 Druh obalu a obsah balenia

Tablety Ribavirinu Teva Pharma B.V. sú balené v hliníkových blistroch zložených z polyvinylchloridu (PVC)/polyetylénu (PE)/polyvinylacetátu (PVAc).

Balenie obsahujúce 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 a 168 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/527/009 - 14 tabliet
EU/1/09/527/010 - 28 tabliet
EU/1/09/527/011 - 42 tabliet
EU/1/09/527/012 - 56 tabliet
EU/1/09/527/013 - 84 tabliet
EU/1/09/527/014 - 112 tabliet
EU/1/09/527/015 - 140 tabliet
EU/1/09/527/016 - 168 tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. júla 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. januára 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNOSTI A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi Street 13
H-4042 Debrecen
Maďarsko

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALI

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obalené tablety
ribavirín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 200 mg ribavirínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
42 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
112 filmom obalených tabliet
140 filmom obalených tabliet
168 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie.

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

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/527/001 (14 tabliet)
EU/1/09/527/002 (28 tabliet)
EU/1/09/527/003 (42 tabliet)
EU/1/09/527/004 (56 tabliet)
EU/1/09/527/005 (84 tabliet)
EU/1/09/527/006 (112 tabliet)
EU/1/09/527/007 (140 tabliet)
EU/1/09/527/008 (168 tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obalené tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Vnútorový obal (fólia blistra)

1. NÁZOV LIEKU

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obalené tablety
ribavirín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obalené tablety
ribavirín

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 400 mg ribavirínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
42 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
112 filmom obalených tabliet
140 filmom obalených tabliet
168 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie.

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

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/527/009 (14 tabliet)
EU/1/09/527/010 (28 tabliet)
EU/1/09/527/011 (42 tabliet)
EU/1/09/527/012 (56 tabliet)
EU/1/09/527/013 (84 tabliet)
EU/1/09/527/014 (112 tabliet)
EU/1/09/527/015 (140 tabliet)
EU/1/09/527/016 (168 tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obalené tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Vnútorňý obal (fólia blistra)

1. NÁZOV LIEKU

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obalené tablety
ribavirín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

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 POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obalené tablety 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 Teva Pharma B.V. a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým ako užijete Ribavirin Teva Pharma B.V.
3. Ako užívať Ribavirin Teva Pharma B.V.
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ribavirin Teva Pharma B.V.
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ribavirin Teva Pharma B.V. a na čo sa používa

Ribavirin Teva Pharma B.V. obsahuje liečivo ribavirín. Tento liek zastavuje rozmnožovanie vírusu hepatitídy C. Ribavirin Teva Pharma B.V. sa nesmie používať samostatne.

V závislosti od genotypu vírusu hepatitídy C, ktorý máte, sa váš lekár môže rozhodnúť liečiť vás kombináciou tohto lieku s inými liekmi. Ak ste už boli alebo neboli predtým liečení na infekciu chronickej hepatitídy C, môžu existovať niektoré ďalšie obmedzenia liečby. Váš lekár vám odporučí najlepší spôsob liečby.

Kombinácia Ribavirinu Teva Pharma B.V. a iných liekov sa používa na liečbu dospelých pacientov, ktorí majú chronickú hepatitídu C (HCV).

Ribavirin Teva Pharma B.V. sa môže používať u pediatrických pacientov (deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci), ktorí sa predtým neliečili a nemajú závažné ochorenie pečene.

Pre pediatrických pacientov (deti a dospievajúcich), ktorí vážia menej ako 47 kg, je dostupná lieková forma roztok.

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým ako užijete Ribavirin Teva Pharma B.V.

Neužívajte Ribavirin Teva Pharma B.V.

Ak sa vás alebo dieťaťa, o ktoré sa staráte, čokoľvek z nasledovného týka, neužívajte Ribavirin Teva Pharma B.V.

Predtým, ako užijete Ribavirin Teva Pharma B.V., **obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika**, ak:

- ste **alergický** na ribavirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ste **tehotná** alebo **máte v úmysle otehotniť** (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- **dojčíte**
- ste mali závažný problém so **srdcom** v priebehu posledných 6 mesiacov.

- máte akékoľvek **poruchy krvi**, ako je anémia (nízky krvný obraz), talasémia alebo kosáčikovitá anémia.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Neužívajte liek“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s týmto liekom.

Upozornenia a opatrenia

Vyskytlo sa niekoľko závažných vedľajších reakcií súvisiacich s kombinovanou liečbou ribavirínom s (peg)interferónom alfa. Tieto zahŕňajú:

- účinky na psychiku a centrálny nervový systém (ako sú depresia, samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a agresívne správanie atď.). Ak spozorujete, že sa u vás vyvíja depresia alebo máte samovražedné myšlienky alebo zmeny vo vašom správaní, uistite sa, že vyhľadáte lekársku pomoc. Možno budete chcieť požiadať člena rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol zostať ostražitý pri sledovaní prejavov depresie alebo zmien vo vašom správaní.
- ťažké poruchy oka.
- poruchy zubov a ďasien: poruchy zubov a ďasien sa hlásili u pacientov dostávajúcich ribavirín v kombinácii s (peg)interferónom alfa-2b. Musíte si dôkladne čistiť zuby dvakrát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Okrem toho sa u niektorých pacientov môže objaviť vracanie. Ak sa táto reakcia u vás objaví, zaistite, že si následne dôkladne vypláchnete ústa.
- neschopnosť dosiahnuť úplnú výšku v dospelosti u niektorých detí a dospievajúcich.
- zvýšenie hormónu štítnej žľazy (TSH) u detí a dospievajúcich.

Deti a dospievajúci

Ak sa staráte o dieťa a váš lekár sa rozhodne, že kombinovanú liečbu peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b neoddieli do dospelosti, je dôležité porozumieť tomu, že táto kombinovaná liečba vyvoláva spomalenie rastu, ktoré môže byť u niektorých pacientov nezvratné.

Okrem toho sa u pacientov užívajúcich Ribavirin Teva Pharma B.V. vyskytli tieto udalosti:
 Hemolýza: Ribavirin Teva Pharma B.V. môže spôsobiť rozpad červených krviniek spôsobujúci anémiu, ktorá môže poškodiť funkciu vášho srdca alebo zhoršiť príznaky ochorenia srdca.
 Pancytopenia: Keď sa Ribavirin Teva Pharma B.V. používa v kombinácii s peginterferónom môže spôsobiť zníženie počtu krvných doštičiek a červených a bielych krviniek.

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 vám môže lekár zmeniť/upraviť počet tabliet, ktoré vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte, budete užívať a môže vám predpísať inú veľkosť balenia tohto lieku, a/alebo môže zmeniť dĺžku trvania liečby.
- Ak máte alebo začínate mať vážne problémy s obličkami alebo s pečeňou, táto liečba sa zastaví.

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

Poviete svojmu lekárovi, ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte:

- ste žena v **plodnom** veku (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- ste **muž** a vaša partnerka je v plodnom veku (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- ste v minulosti mali ťažkosti so **srdcom** alebo ochorenie srdca.
- okrem hepatitídy C máte iné problémy s **pečeňou**.
- máte problémy s vašimi **obličkami**.
- máte **HIV** (vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti) alebo ste niekedy mali akékoľvek iné problémy s vašim imunitným systémom.

Ďalšie podrobnejšie informácie o týchto otázkach týkajúcich sa bezpečnosti si, prosím, prečítajte v písomnej informácii (peg)interferónu alfa.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Upozornenia a opatrenia“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V. predtým, než začnete kombinovanú liečbu.

Použitie u detí a dospelých

Ak je telesná hmotnosť dieťaťa nižšia ako 47 kg alebo dieťa nie je schopné prehĺtať tablety, k dispozícii je perorálny roztok ribavirínu.

Iné lieky a Ribavirin Teva Pharma B.V.

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

- azatioprin je liečivo na potlačenie imunitného systému, užívanie tohto lieku v kombinácii s ribavirinom môže u vás zvýšiť riziko vzniku závažných porúch krvi.
- lieky proti vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) [nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (**NRTI**) a/alebo kombinovaná antiretrovírusová terapia (**cART**)]:
 - Užívanie tohto lieku v kombinácii s interferónom alfa a liekom proti HIV môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, zlyhania pečene a vzniku krvných abnormalít (zníženie počtu červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík, niektorých bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii a buniek zrážania krvi, nazývaných krvné doštičky).
 - Pri **zidovudíne** alebo **stavudíne** nie je isté, či tento liek 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 Ribavirinom Teva Pharma B.V. alebo nie. Okrem toho pacienti, ktorí dostávajú **zidovudín** a **ribavirín** v kombinácii s **interferónom alfa** môžu mať zvýšené riziko rozvoja málokrvnosti (nízky 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 (zápal podžalúdkovej žľazy) sa používanie **ribavirínu** a **didanozínu** neodporúča a použitiu **ribavirínu** a **stavudínu** sa má vyhnúť.
 - Koinfikovaní pacienti s pokročilým ochorením pečene, ktorí dostávajú cART môžu mať zvýšené riziko zhoršenia funkcie pečene. Prídavná liečba samotným interferónom alfa alebo v kombinácii s ribavirinom môže zvýšiť riziko v tejto podskupine pacientov.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Iné lieky“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V. predtým, ako začnete kombinovanú liečbu s týmto liekom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste **tehotná**, nesmiete užívať tento liek. Tento liek 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 alebo vaša partnerka musíte počas užívania tohto lieku a počas 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Prediskutujte to so svojím lekárom (pozri časť „Neužívajte Ribavirin Teva Pharma B.V.“).

Ak ste **dojčiaci** žena, nesmiete užívať tento liek. Pred tým než začnete užívať tento liek, ukončíte dojčenie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek neovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje; iné lieky používané v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V. však môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Preto nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne stroje ak sa z tejto liečby cítite unavený, ospalý alebo zmätený.

Ribavirin Teva Pharma B.V. obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Ribavirin Teva Pharma B.V.

Všeobecné informácie o užívaní tohto lieku:

Vždy užívajte 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 užívajte tak dlho, ako vám ho predpísali. Váš lekár určil správnu dávku tohto lieku vám a dieťaťu, o ktoré sa staráte, na základe telesnej hmotnosti.

Dospelí

Odporúčaná dávka a dĺžka užívania Ribavirinu Teva Pharma B.V. závisí od telesnej hmotnosti pacienta a od liekov, ktoré sa používajú v kombinácii.

Použitie u detí a dospelujúcich

Podávanie dávky u detí starších ako 3 roky a dospelujúcich závisí od telesnej hmotnosti osoby a od liekov, ktoré sa používajú v kombinácii. Odporúčaná dávka a dĺžka trvania užívania Ribavirinu Teva Pharma B.V. kombinovaného s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b je uvedená v tabuľke nižšie.

Dávka Ribavirinu Teva Pharma B.V. na základe telesnej hmotnosti pri kombinácii s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b u detí starších ako 3 roky a dospelujúcich		
Ak dieťa/dospelujúci váži (kg)	Zvyčajná denná dávka Ribavirinu Teva Pharma B.V.	Počet 200 mg tabliet
47 - 49	600 mg	1 tableta ráno a 2 tablety večer
50 - 65	800 mg	2 tablety ráno a 2 tablety večer
> 65	Pozri dávku u dospelých	

Predpísané množstvo užite ústami s vodou počas jedla. Filmom obalené tablety nerozhryzájte (nežujte). Pre deti alebo dospelujúcich, ktorí nevedia prehltnúť tvrdé kapsuly, je dostupný perorálny roztok Ribavirinu.

Upozornenie: Tento liek sa používa v kombinácii s inými liekmi na infekciu vírusovej hepatitídy C. Pre úplnú informáciu si určite prečítajte časť „Ako používať“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V.

Ak užijete viac Ribavirinu Teva Pharma B.V., ako máte

Čo najskôr o tom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť Ribavirin Teva Pharma B.V.

Užite/podajte vynechanú dávku ešte v ten istý deň, a to čo najskôr. Ak ste vynechali celý deň, poraďte sa s vaším lekárom. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

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 iných liekov používaných v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V..

Tak ako všetky lieky, aj tento liek užívaný v kombinácii s inými liekmi môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa všetky tieto nechcené účinky nemusia vyskytnúť, ak sa objavia, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ihneď sa obráťte na svojho lekára, ak počas kombinovanej liečby s inými liekmi spozorujete výskyt ktoréhokoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci kašeľ; zmeny srdcového rytmu, omdlievanie;
- zmätenosť, pocit depresie; myšlienky na samovraždu alebo agresívne správanie, pokus o samovraždu, myšlienky o tom, že ohrozíte život druhých,
- pocit necitlivosti alebo mravčenia,
- ťažkosti so spánkom, myslením alebo sústredením,
- silná bolesť v žalúdku; čierna alebo smolovitá stolica; krv v stolici alebo moči; bolesť v dolnej časti chrbta alebo v boku,
- bolestivé alebo sťažené močenie,
- silné krvácanie z nosa,
- horúčka alebo zimnica objavujúca sa po niekoľkých týždňoch liečby,
- problémy so zrakom alebo sluchom,
- závažná kožná vyrážka alebo začervenanie kože.

U dospelých sa pri kombinovanej liečbe týmto liekom a interferénom alfa hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu červených krviniek (ktoré môže vyvolať únavu, dýchavičnosť, závrat), zníženie neutrofilov (ktoré môže spôsobiť, že budete citlivejší na rôzne infekcie),
- ťažkosti so sústredením, pocit 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, podráždenie, vypadávanie vlasov, svrbenie, bolesť svalov, bolesti v svaloch, bolesť v kĺboch a svaloch, vyrážka.

Často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu krviniek zrážajúcich 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 málokrvnosť,
- hubové alebo bakteriálne infekcie, plač, agitácia (chorobný nepokoj), 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 slziace 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, palpitácie (búšenie srdca), zrýchlený srdcový tep,
 - nafúknutie brucha, zápcha, porucha trávenia, plynatosť (flatus), zvýšená chuť do jedenia, podráždené črevo, podráždenie predstojnej žľazy (prostaty), žltacka (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, 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 často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

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

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

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

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- samovražda
- mŕtvica (cievne mozgové príhody).

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častot' výskytu sa nedá určiť z dostupných údajov):

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

Vedľajšie účinky u detí a dospelých

Nasledujúce vedľajšie účinky sa zaznamenali pri kombinácii tohto lieku a lieku obsahujúceho interferón alfa-2b u **detí a dospelých**:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- 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), bolesť na pravej strane rebier, faryngitída (bolesť hrdla), zimnica s triaškou, bolesť žalúdka, vracanie,
- suchá pokožka, vypadávanie vlasov, podráždenie, svrbenie, bolesť svalov, bolesti v svaloch, bolesť v kĺboch a svaloch, vyrážka.

Často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- 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 (chorobný nepokoj), 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 d'asien, krvácanie z nosa, podráždenie nosa, bolesť úst, faryngitída (bolesť hrdla), zrýchlené dýchanie, infekcie dýchacích ciest, blúžajúce sa pery a praskliny v ústnych kútikoch, dýchavičnosť, sinusitída (zápal prínosových dutín), kýchanie, boľavé 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 hrčba, 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 vynechanie menštruácie, nezvyčajne silné alebo predĺžené menštruačné krvácanie, porucha pošvy, zápal pošvy, bolesť semenníkov, rozvoj mužských telesných čŕt,
- akné, modriny, ekzém (zapálená, červená, svrbiaca a suchá koža s možnými mokvajúcimi léziami), zvýšená alebo znížená citlivosť na dotyk, zvýšené potenie, zvýšenie svalových pohybov, napätie vo svaloch, bolesť končatiny, porucha nechťov, necitlivosť alebo pocit mravčenia, bledá pokožka, vyrážka s vyvýšenými bodovými léziami, 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 často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- nezvyčajné správanie, citová porucha, strach, nočné mory,
- krvácanie zo sliznice, ktorá vystiela vnútorný povrch očných viečok, rozmazané videnie, ospalosť, neznášanlivosť svetla, svrbenie očí, bolesť tváre, zápal d'asien,
- pocit ťažoby na hrudníku, ťažkosti s dýchaním, infekcia pľúc, nosové ťažkosti, zápal pľúc, sipot,
- 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 sebapoškodenie.

Tento liek v kombinácii s liekom obsahujúcim interferón 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) a toxickú epidermálnu nekrolýzu (tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože).

Pri kombinácii tohto lieku s liekom obsahujúcim interferón alfa sa tiež hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

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

Tento liek v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo 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, kŕčovitú alebo stratu výkonu tvárových svalov, stratu citlivosti,
- stratu zraku.

Ak sa u vás objaví niektorý z týchto vedľajších účinkov, vy alebo osoba, ktorá vás ošetruje, musíte okamžite zavolať svojmu lekárovi.

Ak ste dospelý pacient infikovaný súčasne HCV/HIV a dostávate liečbu proti HIV, pridanie tohto lieku a peginterferónu alfa môže u vás zvýšiť riziko zhoršenia funkcie pečene kombinovanou antiretrovírusovou liečbou (cART) a zvýšiť riziko acidózy z nahromadenia kyseliny mliečnej v tele, zlyhania pečene a vývoja krvných abnormalít (zníženie počtu červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík, určitých bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou, a krvných doštičiek, ktoré sú zodpovedné za zrážanie krvi) (NRTI).

Pri použití kombinácie ribavirínu s peginterferónom alfa-2b sa u dospelých pacientov infikovaných súčasne HCV/HIV, ktorí užívajú cART, vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky (neuvedené vyššie pri vedľajších účinkoch u dospelých):

- zníženie chuti do jedla,
- bolesť chrbta,
- znížený počet lymfocytov CD4,
- porucha metabolizmu tukov,
- hepatitída (zápal pečene),
- bolesť končatiny,
- orálna kandidóza (múčnatka v ústach),
- laboratórne abnormality krvných hodnôt rôzneho typu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. Teda 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 Teva Pharma B.V.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade tabliet.

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 Ribavirin Teva Pharma B.V. obsahuje

Liečivo je ribavirín. Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg ribavirínu.

Ďalšie zložky sú:

Tablety: hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná soľ kroskarmelózy, povidón, magnéziumstearát.

Obal tablety: polyvinylalkohol - čiastočne hydrolyzovaný, makrogol/polyetylén glykol 3350, oxid titaničitý (E171), mastenec, červený oxid železitý, žltý oxid železitý, čierny oxid železitý.

Ako vyzerá Ribavirin Teva Pharma B.V. a obsah balenia

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg filmom obalené tablety sú svetloružové až ružové, (s označením „93“ na jednej a „7232“ na druhej strane).

Ribavirin Teva Pharma B.V. je dostupný v rôznych veľkostiach balenia obsahujúcich 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 alebo 168 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Váš lekár vám predpíše takú veľkosť balenia, ktorá bude pre vás najlepšia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

Výrobca

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Maďarsko

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

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

Táto informácia pre používateľa je k dispozícii vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Písomná informácia pre používateľa

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obalené tablety 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 Teva Pharma B.V. a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým ako užijete Ribavirin Teva Pharma B.V.
3. Ako užívať Ribavirin Teva Pharma B.V.
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ribavirin Teva Pharma B.V.
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ribavirin Teva Pharma B.V. a na čo sa používa

Ribavirin Teva Pharma B.V. obsahuje liečivo ribavirín. Tento liek zastavuje rozmnožovanie vírusu hepatitídy C. Ribavirin Teva Pharma B.V. sa nesmie používať samostatne.

V závislosti od genotypu vírusu hepatitídy C, ktorý máte, sa váš lekár môže rozhodnúť liečiť vás kombináciou tohto lieku s inými liekmi. Ak ste už boli alebo neboli predtým liečení na infekciu chronickej hepatitídy C, môžu existovať niektoré ďalšie obmedzenia liečby. Váš lekár vám odporučí najlepší spôsob liečby.

Kombinácia Ribavirinu Teva Pharma B.V. a iných liekov sa používa na liečbu dospelých pacientov, ktorí majú chronickú hepatitídu C (HCV).

Ribavirin Teva Pharma B.V. sa môže používať u pediatrických pacientov (deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci), ktorí sa predtým neliečili a nemajú závažné ochorenie pečene.

Pre pediatrických pacientov (deti a dospievajúcich), ktorí vážia menej ako 47 kg, je dostupná lieková forma roztok.

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým ako užijete Ribavirin Teva Pharma B.V.

Neužívajte Ribavirin Teva Pharma B.V.

Ak sa vás alebo dieťaťa, o ktoré sa staráte, čokoľvek z nasledovného týka, neužívajte Ribavirin Teva Pharma B.V.

Predtým, ako užijete Ribavirin Teva Pharma B.V., **obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika**, ak:

- ste **alergický** na ribavirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ste **tehotná** alebo **máte v úmysle otehotniť** (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- **dojčíte**
- ste mali závažný problém so **srdcom** v priebehu posledných 6 mesiacov.

- máte akékoľvek **poruchy krvi**, ako je anémia (nízky krvný obraz), talasémia alebo kosáčikovitá anémia.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Neužívajte liek“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s týmto liekom predtým, než začnete kombinovanú liečbu s týmto liekom.

Upozornenia a opatrenia

Vyskytlo sa niekoľko závažných vedľajších reakcií súvisiacich s kombinovanou liečbou ribavirínom s (peg)interferónom alfa. Tieto zahŕňajú:

- účinky na psychiku a centrálny nervový systém (ako sú depresia, samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a agresívne správanie atď.). Ak spozorujete, že sa u vás vyvíja depresia alebo máte samovražedné myšlienky alebo zmeny vo vašom správaní, uistite sa, že vyhľadáte lekársku pomoc. Možno budete chcieť požiadať člena rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol zostať ostražitý pri sledovaní prejavov depresie alebo zmien vo vašom správaní.
- ťažké poruchy oka.
- poruchy zubov a ďasien: poruchy zubov a ďasien sa hlásili u pacientov dostávajúcich ribavirín v kombinácii s (peg)interferónom alfa-2b. Musíte si dôkladne čistiť zuby dvakrát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Okrem toho sa u niektorých pacientov môže objaviť vracanie. Ak sa táto reakcia u vás objaví, zaistite, že si následne dôkladne vypláchnete ústa.
- neschopnosť dosiahnuť úplnú výšku v dospelosti u niektorých detí a dospievajúcich.
- zvýšenie hormónu štítnej žľazy (TSH) u detí a dospievajúcich.

Deti a dospievajúci

Ak sa staráte o dieťa a váš lekár sa rozhodne, že kombinovanú liečbu peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b neoddiati do dospelosti, je dôležité porozumieť tomu, že táto kombinovaná liečba vyvoláva spomalenie rastu, ktoré môže byť u niektorých pacientov nezvratné.

Okrem toho sa u pacientov užívajúcich Ribavirin Teva Pharma B.V. vyskytli tieto udalosti:

Hemolýza: Ribavirin Teva Pharma B.V. môže spôsobiť rozpad červených krviniek spôsobujúci anémiu, ktorá môže poškodiť funkciu vášho srdca alebo zhoršiť príznaky ochorenia srdca.

Pancytopenia: Keď sa Ribavirin Teva Pharma B.V. používa v kombinácii s peginterferónom môže spôsobiť zníženie počtu krvných doštičiek a červených a bielych krviniek.

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 vám môže lekár zmeniť/upraviť počet tabliet, ktoré vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte, budete užívať a môže vám predpísať inú veľkosť balenia tohto lieku, a/alebo môže zmeniť dĺžku trvania liečby.
- Ak máte alebo začínate mať vážne problémy s obličkami alebo s pečeňou, táto liečba sa zastaví.

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

povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte:

- ste žena v **plodnom** veku (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- ste **muž** a vaša partnerka je v plodnom veku (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- ste v minulosti mali ťažkosti so **srdcom** alebo ochorenie srdca.
- okrem hepatitídy C máte iné problémy s **pečeňou**.
- máte problémy s vašimi **obličkami**.
- máte **HIV** (vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti) alebo ste niekedy mali akékoľvek iné problémy s vašim imunitným systémom.

Ďalšie podrobnejšie informácie o týchto otázkach týkajúcich sa bezpečnosti si, prosím, prečítajte v písomnej informácii (peg)interferónu alfa.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Upozornenia a opatrenia“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V. predtým, než začnete kombinovanú liečbu.

Použitie u detí a dospievajúcich

Ak je telesná hmotnosť dieťaťa nižšia ako 47 kg alebo dieťa nie je schopné prehĺtať tablety, k dispozícii je perorálny roztok ribavirínu.

Iné lieky a Ribavirin Teva Pharma B.V.

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

- azatioprin je liečivo na potlačenie imunitného systému, užívanie tohto lieku v kombinácii s ribavirínom môže u vás zvýšiť riziko vzniku závažných porúch krvi.
- lieky proti vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) [nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI) a/alebo kombinovaná antiretrovírusová terapia (cART)]:
 - Užívanie tohto lieku v kombinácii s interferónom alfa a liekom proti HIV môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, zlyhania pečene a vzniku krvných abnormít. Zníženie počtu červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík, niektorých bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii a buniek zrážania krvi, nazývaných krvné doštičky).
 - Pri **zidovudíne** alebo **stavudíne** nie je isté, či tento liek neovplyvňuje 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 Ribavirinom Teva Pharma B.V. alebo nie. Okrem toho pacienti, ktorí dostávajú **zidovudín** a **ribavirín** v kombinácii s **interferónmi alfa** môžu mať zvýšené riziko rozvoja málokrvnosti (nízky 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 (zápal podžalúdkovej žľazy) sa používanie **ribavirínu** a **didanozínu** neodporúča a použitiu **ribavirínu** a **stavudínu** sa má vyhnúť.
 - Koinfikovaní pacienti s pokročilým ochorením pečene, ktorí dostávajú cART môžu mať zvýšené riziko zhoršenia funkcie pečene. Prídavná liečba samotným interferónom alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže zvýšiť riziko v tejto podskupine pacientov.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Iné lieky“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V. predtým, ako začnete kombinovanú liečbu s týmto liekom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste **tehotná**, nesmiete užívať tento liek. Tento liek 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 alebo vaša partnerka musíte počas užívania tohto lieku a počas 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Prediskutujte to so svojím lekárom (pozri časť „Neužívajte Ribavirin Teva Pharma B.V.).

Ak ste **dojčiaci** žena, nesmiete užívať tento liek. Pred tým než začnete užívať tento liek, ukončíte dojčenie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek neovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje; iné lieky používané v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V. však môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Preto nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne stroje, ak sa z tejto liečby cítite unavený, ospalý alebo zmätený.

Ribavirin Teva Pharma B.V. obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Ribavirin Teva Pharma B.V.

Všeobecné informácie o užívaní tohto lieku:

Vždy užívajte 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 užívajte tak dlho, ako vám ho predpísali. Váš lekár určil správnu dávku tohto lieku vám a dieťaťu, o ktoré sa staráte, na základe telesnej hmotnosti.

Dospelí

Odporúčaná dávka a dĺžka užívania Ribavirinu Teva Pharma B.V. závisí od telesnej hmotnosti pacienta a od liekov, ktoré sa používajú v kombinácii.

Použitie u detí a dospelých

Podávanie dávky u detí starších ako 3 roky a dospelých závisí od telesnej hmotnosti osoby a od liekov, ktoré sa používajú v kombinácii. Odporúčaná dávka a dĺžka trvania užívania Ribavirinu Teva Pharma B.V. kombinovaného s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b je uvedená v tabuľke nižšie.

Dávka Ribavirinu Teva Pharma B.V. na základe telesnej hmotnosti pri kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b u detí starších ako 3 roky a dospelých		
Ak dieťa/dospelý váži (kg)	Zvyčajná denná dávka Ribavirinu Teva Pharma B.V.	Počet 200 mg tabliet
47 - 49	600 mg	1 tableta ráno a 2 tablety večer
50 - 65	800 mg	2 tablety ráno a 2 tablety večer alebo 1 (400 mg) tableta ráno a 1 (400 mg) tableta večer
> 65	Pozri dávku u dospelých	

Predpísané množstvo užite ústami s vodou počas jedla. Filmom obalené tablety nerozhádzajte (nežutíte). Pre deti alebo dospelých, ktorí nevedia prehltnúť tvrdé kapsuly, je dostupný perorálny roztok ribavirínu.

Upozornenie: Tento liek sa používa v kombinácii s inými liekmi na infekciu vírusovej hepatitídy C. Pre úplnú informáciu si určite prečítajte časť „Ako používať“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V.

Ak užijete viac Ribavirinu Teva Pharma B.V., ako máte

Čo najskôr o tom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť Ribavirin Teva Pharma B.V.

Užite/podajte vynechanú dávku ešte v ten istý deň, a to čo najskôr. Ak ste vynechali celý deň, poraďte sa s vaším lekárom. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

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 iných liekov používaných v kombinácii s Ribavirinom Teva Pharma B.V..

Tak ako všetky lieky, aj tento liek užívaný v kombinácii s inými liekmi môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa všetky tieto nechcené účinky nemusia vyskytnúť, ak sa objavia, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ihneď sa obráťte na svojho lekára, ak počas kombinovanej liečby s inými liekmi spozorujete výskyt ktoréhokoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci kašeľ; zmeny srdcového rytmu, mdlosť, závraty,
- zmätenosť, pocit depresie; myšlienky na samovraždu alebo agresívne správanie, pokus o samovraždu, myšlienky o tom, že ohrozíte život druhých,
- pocit necitlivosti alebo mravčenia,
- ťažkosti so spánkom, myslením alebo sústredením,
- silná bolesť v žalúdku; čierna alebo smolovitá stolica; krv v stolici alebo moči; bolesť v dolnej časti chrbta alebo v boku,
- bolestivé alebo sťažené močenie,
- silné krvácanie z nosa,
- horúčka alebo zimnica objavujúca sa po niekoľkých týždňoch liečby,
- problémy so zrakom alebo sluchom,
- závažná kožná vyrážka alebo začervenanie kože.

U dospelých sa pri kombinovanej liečbe týmto liekom a interferónom alfa hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- 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, suchosť v ústach, faryngitída (bolesť hrdla),
- hnačka, závraty, 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, podráždenie, vypadávanie vlasov, svrbenie, bolesť svalov, bolesti v svaloch, bolesť v kĺboch a svaloch, vyrážka.

Často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu krviniek zrážajúcich 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 málokrvnosť,
- hubové alebo bakteriálne infekcie, plač, agitácia (chorobný nepokoj), 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 slziace 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, palpitácie (búšenie srdca), zrýchlený srdcový tep,
- nafúknutie brucha, zápcha, porucha trávenia, plynatosť (flatus), zvýšená chuť do jedenia, podráždené črevo, podráždenie predstojnej žľazy (prostaty), žltacka (žltá pokožka), riedka 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, bolesti kĺbov, tras rúk, psoriáza (lupienka), napuchnuté alebo opuchnuté ruky a členky, citlivosť na slnečné žiarenie, vyrážka s vyvýšenými bodovými léziami, sčervnenie pokožky alebo porucha kože, opuch tváre, opuchnuté žľazy (opuchnuté lymfatické uzliny), napäté svaly, nádor (nešpecifikovaný), nestabilita pri chôdzi, poruchy hospodárnenia s vodou.

Menej často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

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

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- záchvaty (kŕče),
- zápal pľúc,
- 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 nálezi a opuchnutými žľazami),
- zápal ciev.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- samovražda
- mŕtvica (cievne mozgové príhody).

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častota výskytu sa nedá určiť z dostupných údajov):

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

Vedľajšie účinky u detí a dospelých

Nasledujúce vedľajšie účinky sa zaznamenali pri kombinácii tohto lieku a lieku obsahujúceho interferón alfa-2b u **detí a dospelých**:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- 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), bolesť na pravej strane rebier, faryngitída (bolesť hrdla), zimnica s triaškou, bolesť žalúdka, vracanie,
- suchá pokožka, vypadávanie vlasov, podráždenie, svrbenie, bolesť svalov, bolesti v svaloch, bolesť v kĺboch a svaloch, vyrážka.

Často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu krviniek zražajúcich 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 (chorobný nepokoj), 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 dŕsien, krvácanie z nosa, podráždenie nosa, bolesť úst, faryngitída (bolesť hrdla), zrýchlené dýchanie, infekcie dýchacích ciest, olupujúce sa pery a praskliny v ústnych kútikoch, dýchavičnosť, sinusitída (zápal priehorových dutín), kýchanie, boľavé 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, napaťavosť (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 vynechanie menštruácie, nezvyčajne silné alebo predĺžené menštruačné krvácanie, porucha pošvy, zápal pošvy, bolesť semenníkov, rozvoj mužských telesných čŕt,
- akné, modriny, ekzém (zapálená, červená, svrbiaca a suchá koža s možnými mokvajúcimi léziami), zvýšená alebo znížená citlivosť na dotyk, zvýšené potenie, zvýšenie svalových kŕčov, napätie vo svaloch, bolesť končatiny, porucha nechťov, necitlivosť alebo pocit mravenčenia, bledá pokožka, vyrážka s vyvýšenými bodovými léziami, 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 často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- nezvyčajné správanie, citová porucha, strach, nočné mory,
- krvácanie zo sliznice, ktorá vystiela vnútorný povrch očných viečok, rozmazané videnie, ospalosť, neznášanlivosť svetla, svrbenie očí, bolesť tváre, zápal dŕsien,
- pocit ťažoby na hrudníku, ťažkosti s dýchaním, infekcia pľúc, nosové ťažkosti, zápal pľúc, sipot,
- 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 sebapoškodenie.

Tento liek v kombinácii s liekom obsahujúcim interferón 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) a toxickú epidermálnu nekrolýzu (tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože).

Pri kombinácii tohto lieku s liekom obsahujúcim interferón alfa sa tiež hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

- nezvyčajné myšlienky, sluchové alebo zrakové preludy, ktoré nie sú prírodné, zmenený stav mysle, dezorientácia,
- angioedém (opuchnuté ruky, chodidlá, členky, tvár, pery, ústa alebo hrdlo, čo môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní),
- Vogtov-Koynagiho-Haradov syndróm (autoimunitné zápalové ochorenie postihujúce oči, kožu a blany uší, mozgu a chrbtícovej miechy),
- zúženie priedušiek a anafylaxia (závažná celotelová alergická reakcia), nepretržitý kašeľ,
- ťažkosti s očami vrátane poškodenia sietnice, upchatie sietnicovej tepny, zápal zrakového nervu, opuch očí a vatovité ložiská (biele miesta na sietnici),
- zväčšenie brucha, pálenie záhy, ťažkosti s pohybom čriev alebo bolestivý pohyb čriev,
- reakcie akútnej precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), modriny, 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).

Tento liek v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo 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, visnutie alebo stratu výkonu tvárových svalov, stratu citlivosti,
- stratu zraku.

Ak sa u vás objaví niektorý z týchto vedľajších účinkov, vy alebo osoba, ktorá vás ošetruje, musíte okamžite zavolať svojmu lekárovi.

Ak ste dospelý pacient infikovaný súčasne HCV/HIV a dostávate liečbu proti HIV, pridanie tohto lieku a peginterferónu alfa môže u vás zvýšiť riziko zhoršenia funkcie pečene kombinovanou antiretrovírusovou liečbou (cART) a zvýšiť riziko acidózy z nahromadenia kyseliny mliečnej v tele, zlyhania pečene a vývoja krvných abnormalít (zníženie počtu červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík, určitých bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou, a krvných doštičiek, ktoré sú zodpovedné za zrážanie krvi) (NRTI).

Pri použití kombinácie ribavirínu s peginterferónom alfa-2b sa u dospelých pacientov infikovaných súčasne HCV/HIV, ktorí užívajú cART, vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky (neuvedené vyššie pri vedľajších účinkoch u dospelých):

- zníženie chuti do jedla,
- bolesť chrbta,
- znížený počet lymfocytov CD4,
- porucha metabolizmu tukov,
- hepatitída (zápal pečene),
- bolesť končatiny,
- orálna kandidóza (múčnatka v ústach),
- laboratórne abnormality krvných hodnôt rôzneho typu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. Tým 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 Teva Pharma B.V.

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vo vzhľade tabliet.

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 Ribavirin Teva Pharma B.V. obsahuje

Liečivo je ribavirín. Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg ribavirínu.

Ďalšie zložky sú:

Tablety: hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná soľ kroskarmelózy, povidón, magnéziumstearát.

Obal tablety: polyvinylalkohol - čiastočne hydrolyzovaný, makrogol/polyetylén glykol 3350, oxid titaničitý (E171), mastenec, červený oxid železitý, žltý oxid železitý, čierny oxid železitý.

Ako vyzerá Ribavirin Teva Pharma B.V. a obsah balenia

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg filmom obalené tablety sú svetloružové až ružové, (s označením „R“ na jednej a „400“ na druhej strane).

Ribavirin Teva Pharma B.V. je dostupný v rôznych veľkostiach balenia obsahujúcich 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 alebo 168 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Váš lekár vám predpíše takú veľkosť balenia, ktorá bude pre vás najlepšia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

Výrobca

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Maďarsko

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

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

Táto informácia pre používateľa je k dispozícii vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.