

**Zdravilo nima več dovoljenja za promet**

**DODATEK I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Ribavirin Mylan 200 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg ribavirina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena trda kapsula vsebuje 15 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Belo neprozorno telo z zelenim vtisom "riba/200" in bela neprozorna kapica z zelenim vtisom "riba/200".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ribavirin Mylan je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C in ga morate uporabljati izključno v kombinaciji z interferonom alfa-2b (odrasli, otroci, stari 3 leta in več, in mladostniki). Ribavirina ne smete uporabljati v monoterapiji.

Ni podatkov o varnosti ali učinkovitosti uporabe zdravila Ribavirin Mylan skupaj z drugimi oblikami interferona (to je ne alfa-2b).

Za več informacij o predpisovanju interferona alfa-2b, glejte povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

#### Predhodno nezdravljeni bolniki

*Odrasli bolniki (stari 18 let ali več):* Zdravilo Ribavirin Mylan je indicirano v kombinaciji z interferonom alfa-2b za zdravljenje odraslih bolnikov z vsemi tipi kroničnih hepatitisov C, z izjemo genotipa 1, ki predhodno še niso bili zdravljeni, nimajo jetrne dekompenzacije, imajo zvišano vrednost alanin-aminotransferaze (ALT) in so pozitivni na serumsko RNA-HCV (glejte poglavje 4.4).

*Pediatrična populacija (otroci stari 3 leta ali več in mladostniki):* Zdravilo Ribavirin Mylan je indicirano za uporabo v kombinirani terapiji z interferonom alfa-2b za zdravljenje otrok in mladostnikov, starih 3 leta in več, ki imajo predhodno nezdravljen kronični hepatitis C vseh tipov, z izjemo genotipa 1, brez jetrne dekompenzacije in pozitivnega izvida na serumsko RNA-HCV. Pri odločitvi glede odložitve zdravljenja do odrasle dobe je pomembno upoštevati, da je kombinirano zdravljenje povzročilo zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih lahko ireverzibilen. Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta za vsak primer posebej (glejte poglavje 4.4).

#### Predhodno neuspešno zdravljeni bolniki

*Odrasli bolniki:* Zdravilo Ribavirin Mylan je indicirano v kombinaciji z interferonom alfa-2b za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so se predhodno odzvali (z normalizacijo vrednosti ALT na koncu zdravljenja) na monoterapijo z interferonom alfa, a se je bolezen kasneje ponovila (glejte poglavje 5.1).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in spremljati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s kroničnim hepatitisom C.

Zdravilo Ribavirin Mylan je treba uporabljati v kombinaciji z interferonom alfa-2b.

Za nadaljnje informacije o odmerjanju in trajanju zdravljenja z interferonom alfa-2b, prosimo glejte SmPC.

### Odmerjanje

Odmerek zdravila Ribavirin Mylan se določi na podlagi bolnikove telesne mase (**Preglednica 1**).

Zdravilo Ribavirin Mylan naj bolnik jemlje peroralno vsak dan v dveh deljenih odmerkih (zjutraj in zvečer) s hrano.

Odrasli bolniki:

Zdravilo Ribavirin Mylan je treba uporabljati v kombinaciji z interferonom alfa-2b (trikrat na teden 3 milijone mednarodnih enot [MIU]).

Izbira terapevtske sheme mora temeljiti na pričakovani učinkovitosti in varnosti kombinirane terapije za vsakega posameznega bolnika (glejte poglavje 5.1).

Telesna masa bolnika (kg)	Dnevni odmerek zdravila Ribavirin Mylan	Število 200 mg kapsul
< 65	800 mg	4 <sup>a</sup>
65–80	1.000 mg	5 <sup>b</sup>
81–105	1.200 mg	6 <sup>c</sup>
> 105	1.400 mg	7 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>: 2 zjutraj, 2 zvečer

<sup>b</sup>: 2 zjutraj, 3 zvečer

<sup>c</sup>: 3 zjutraj, 3 zvečer

<sup>d</sup>: 3 zjutraj, 4 zvečer

### Ribavirin v kombinaciji s interferonom alfa-2b:

Na podlagi izsledkov kliničnih preskušanj je priporočljivo zdraviti bolnike vsaj šest mesecev. V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolnike zdravili eno leto, se je izkazalo, da je pri bolnikih, pri katerih po šestih mesecih zdravljenja ni virološkega odziva (serumska RNA-HCV pod spodnjo mejo detekcije), zelo malo verjetno, da bodo razvili trajen virološki odziv (serumska RNA-HCV pod spodnjo mejo detekcije šest mesecev po prekinitvi zdravljenja).

*Trajanje zdravljenja predhodno nezdravljenih bolnikov:*

- Genotipi ne-1: Odločitev o podaljšanju terapije na eno leto pri bolnikih z negativno vrednostjo serumske RNA-HCV po šestih mesecih zdravljenja mora temeljiti na drugih prognostičnih dejavnikih (npr. starost > 40 let, moški spol, premostitvena fibroza).

*Trajanje ponovnega zdravljenja:*

- Genotipi 1: Pri bolnikih, pri katerih je po šestih mesecih zdravljenja vrednost serumske RNA-HCV še vedno negativna, je treba zdravljenje nadaljevati še vsaj 6 mesecev (t.j. skupaj eno leto).
- Genotipi ne-1: Odločitev o podaljšanju terapije na eno leto pri bolnikih z negativno vrednostjo serumske RNA-HCV po šestih mesecih zdravljenja mora temeljiti na drugih prognostičnih dejavnikih (npr. starost > 40 let, moški spol, premostitvena fibroza).

### *Pediatrična populacija:*

Opomba: Za bolnike, ki tehtajo < 47 kg ali ne morejo pogoltniti kapsule, je na voljo peroralna raztopina z učinkovino ribavirin, ki se lahko po potrebi uporabi.

Odmerjanje zdravila Ribavirin Mylan pri otrocih in mladostnikih se določa na osnovi telesne mase in telesne površine za interferon alfa-2b.

### *Odmerek pri pediatričnih bolnikih pri kombiniranem zdravljenju z interferonom alfa-2b:*

V kliničnih študijah, opravljenih na tej populaciji, so uporabljali odmerek ribarivina 15 mg/kg/dan in odmerek interferona alfa-2b 3 milijone mednarodnih enot (MIU)/m<sup>2</sup> tri krat na dan (**Preglednica 2**).

<b>Preglednica 2:</b> Pediatrični odmerek zdravila Ribavirin Mylan na podlagi telesne mase v kombiniranem zdravljenju z interferonom alfa-2b pri otrocih in mladostnikih		
Telesna masa bolnika (kg)	Dnevni odmerek zdravila Ribavirin Mylan trde kapsule	Število 200 mg kapsul
47–49	600 mg	3 kapsule <sup>a</sup>
50–65	800 mg	4 kapsule <sup>b</sup>
> 65	Glejte preglednico odmerjanja pri odraslih bolnikih (Preglednica 1)	

<sup>a</sup> 1 zjutraj, 2 zvečer

<sup>b</sup> 2 zjutraj, 2 zvečer

### *Trajanje zdravljenja pri otrocih in mladostnikih*

- **Genotip 2 ali 3:** Priporočena dolžina zdravljenja je 24 tednov.

### *Prilagajanje odmerka za vse bolnike*

Če se med zdravljenjem z zdravilom Ribavirin Mylan in interferonom alfa-2b pojavijo hudi neželeni učinki ali nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav, odmerek vsakega zdravila po potrebi prilagajajte, dokler neželene reakcije ne izginejo. V kliničnih preskušanjih so pripravili smernice za prilagajanje odmerka (glejte Smernice za prilagajanje odmerka, **Preglednica 3**). Ker je upoštevanje terapije lahko pomembno za izid zdravljenja, naj bo odmerek čim bližje priporočenemu standardnemu odmerku, saj ni mogoče izključiti morebitnega negativnega vpliva zmanjšanja odmerka ribavirina na učinkovitost zdravljenja.

<b>Preglednica 3:</b> Smernice za prilagajanje odmerka pri kombiniranem zdravljenju na osnovi vrednosti laboratorijskih parametrov			
Laboratorijske vrednosti	Zmanjšajte le dnevni odmerek zdravila Ribavirin Mylan za odrasle (glejte opombo 1)	Zmanjšajte le odmerek interferona alfa-2b (glejte opombo 2)	Prekinite kombinirano zdravljenje, če povratne informacije o preiskovanih laboratorijskih parametrih vključujejo:
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Odrasli: Hemoglobin pri bolnikih s stabilno srčno boleznijo v anamnezi	≥ 2 g/dl zmanjšanje vrednosti hemoglobina med katerimkoli		< 12 g/dl po 4 tednih

Otroci: navedba smiselno ni potrebna (glejte poglavje 4.4)	4-tedenskim obdobjem med zdravljenjem (stalno zmanjšanje odmerka)		zmanjševanja odmerka
Levkociti	-	< 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l
Nevtrofilci	-	< 0,75 x 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l
Trombociti	-	Odrasli <50 x 10 <sup>9</sup> /l Otroci <70 x 10 <sup>9</sup> /l	Odrasli < 25 x 10 <sup>9</sup> /l Otroci < 50 x 10 <sup>9</sup> /l
Bilirubin – direktni	-	-	2,5 x ZMN*
Bilirubin – indirektni	> 5 mg/dl	-	Odrasli > 4 mg/dl Otroci > 5 mg/dl (za > 4 tedne)
Serumski kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatininski očistek	-	-	Prekinitev zdravljenja z zdravilom Ribavirin Mylan če je $Cl_{Cr} < 50$ ml/min
Alaninaminotransferaza (ALT) ali aspartataminotransferaza (AST)	-	-	2 x začetna vrednost in > 10 x ZMN** ali 2 x začetna vrednost in > 10 x ZMN*

\* Zgornja meja normale

\*\* Glejte SmPC za interferon alfa-2b za prilagajanje odmerka in prekinitev zdravljenja.

Opomba 1: Pri odraslih je zmanjšanje 1. odmerka zdravila Ribavirin Mylan 200 mg/dan (razen pri bolnikih, ki prejemajo 1.400 mg, je zmanjšanje odmerka 400 mg/dan). Po potrebi se lahko zmanjša 2. odmerek zdravila Ribavirin Mylan za dodatnih 200 mg/dan. Bolniki, pri katerih se odmerek zdravila Ribavirin Mylan zmanjša na 600 mg na dan, prejmejo eno 200 mg kapsulo zjutraj in dve 200 mg kapsuli zvečer.

Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zdravilom Ribavirin Mylan v kombinaciji z interferonom alfa-2b, se odmerek zdravila Ribavirin Mylan zmanjša na 7,5 mg/kg/dan.

Opomba 2: Pri odraslih bolnikih in otrocih ter mladostnikih, ki se zdravijo z zdravilom Ribavirin Mylan v kombinaciji z interferonom alfa-2b, se odmerek interferona alfa-2b zmanjša na polovico odmerka.

#### Posebne populacije

*Uporaba pri ledvični okvari:* Farmakokinetika ribavirina je spremenjena pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic zaradi zmanjšanja navideznega očistka kreatinina pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.2). Zato je priporočljivo, da pri vseh bolnikih pred pričetkom jemanja zdravila Ribavirin Mylan vrednotite delovanje ledvic. Bolnikov, pri katerih je očistek kreatinina < 50 ml/min, ne smete zdraviti z zdravilom Ribavirin Mylan (glejte poglavje 4.3). Pri preiskovancih z okvarjeno ledvično funkcijo je potrebno bolj skrbno spremljanje, da ugotovite morebiten nastanek anemije. Če se vrednost kreatinina v serumu zviša nad 2,0 mg/dl (**Preglednica 3**), morate zdravljenje z zdravilom Ribavirin Mylan in interferonom alfa-2b prekiniti.

*Uporaba pri okvari jeter:* Med ribavirinom in delovanjem jeter ni farmakokinetičnih interakcij (glejte poglavje 5.2), zato pri bolnikih z jetrno okvaro ni potrebno prilagajanje odmerka zdravila Ribavirin Mylan. Uporaba ribavirina je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali dekompenzirano jetrno cirozo (glejte poglavje 4.3).

*Uporaba pri starejših bolnikih (starost  $\geq 65$  let):* Ni videti, da bi starost pomembno vplivala na farmakokinetiko ribavirina. Kot pri mlajših bolnikih pa morate pred začetkom uporabe zdravila Ribavirin Mylan opraviti preiskave delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2).

*Pediatrična populacija (bolniki, mlajši od 18 let):* Zdravilo Ribavirin Mylan trde kapsule se lahko uporabljata v kombinaciji z interferonom alfa-2b pri otrocih, starih 3 leta in več, in mladostnikih. Farmacevtsko obliko izberemo glede na specifične lastnosti posameznega bolnika (glejte poglavje 4.1). Varnosti in učinkovitosti ribavirina s pegilirano ali drugo obliko interferona (tj. ne alfa-2b) pri teh bolnikih niso ovrednotili.

*Bolniki, ki imajo sočasno okužbo s HCV/HIV:* Bolniki, ki prejemajo terapijo z NRTI (zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze) skupaj z ribavirinom in interferonom alfa-2b, imajo lahko povečano tveganje za nastanek toksičnosti za mitohondrije, laktacidoze in jetrne dekompenzacije (glejte poglavje 4.4). Preberite tudi ustrezne informacije o zdravilu za antiretrovirusna zdravila.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- Noseče ženske (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.3). Zdravljenja z zdravilom Ribavirin Mylan ne smete uvesti, dokler ne dobite negativnega izvida testa nosečnosti tik pred začetkom zdravljenja;
- Dojenje;
- Hude obstoječe srčne bolezni v anamnezi, vključno z nestabilno ali nadzorovano srčno boleznijo v preteklih šestih mesecih (glejte poglavje 4.4);
- Bolniki s hudimi boleznimi, ki bolnika onesposobijo;
- Bolniki s kronično ledvično odpovedjo in očistkom kreatinina  $< 50$  ml/min in/ali hemodializo;
- Huda jetrna okvara (z oceno po Child-Pugh B ali C) ali dekompenzirana jetrna ciroza;
- Hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpasih celic);

Začetek zdravljenja s pegiliranim interferonom alfa-2b je kontraindiciran pri HCV/HIV bolnikih s cirozo in z oceno po Child-Pughu  $> 6$ .

Otroci in mladostniki:

- Obstoječa huda duševna bolezen ali huda duševna bolezen v anamnezi, še posebej huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora.

Zaradi sočasne uporabe interferona alfa-2b pa še:

- avtoimunski hepatitis ali avtoimunska bolezen v anamnezi.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### **Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem (CŽS):**

Pri nekaterih bolnikih so med kombinirano terapijo z ribavirinom in peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b opažali hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in tudi poskus samomora, celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja. Pri otrocih in mladostnikih zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji z interferonom alfa-2b, so pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusu samomora kot pri odraslih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v času 6-mesečnega spremljanja bolnikov po zdravljenju. Tako kot pri odraslih bolnikih so tudi pri otrocih in mladostnikih opazili druge psihiatrične neželene učinke (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost). Opažali so tudi druge učinke interferonov alfa na CŽS, vključno z agresivnostjo (ki je včasih usmerjena proti drugim, kot je ideja o umoru), bipolarna motnja, mania, zmedenostjo in spremembami duševnega statusa. Bolnike skrbno spremljajte, da ugotovite morebitne znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se pojavijo takšni simptomi, mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, upoštevati potencialno resnost teh neželenih učinkov in mora po potrebi uvesti ustrezno terapijo. Če psihiatrični simptomi ne prenehajo ali se celo poslabšajo, ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne misli, je priporočljivo, da prekinete zdravljenje z ribavirinom in peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b in bolnika spremljate, po potrebi tudi s psihiatrično intervencijo.

*Bolniki, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje:*

Če ocenite, da je potrebno zdravljenje z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b pri odraslih bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje v sedanji ali pretekli anamnezi, ga smete uvesti šele potem, ko ste zagotovili ustrezno individualno diagnostično in terapevtsko obravnavo psihiatrične motnje.

Uporaba ribavirina in interferona alfa-2b ali peginterferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje v sedanji ali pretekli anamnezi je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

*Bolniki, ki uživajo/zlorabljajo opojne substance:*

Bolniki, okuženi s HCV, ki sočasno uživajo tudi opojne substance (alkohol, marihuano, itd.), imajo med zdravljenjem z interferonom alfa povečano tveganje za nov pojav psihiatričnih motenj ali za poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj. Če ocenite, da je pri takšnih bolnikih potrebno zdravljenje z interferonom alfa, morate pri njih skrbno preveriti, ali imajo morda kakšno sočasno psihiatrično motnjo in če obstaja nevarnost uživanja opojnih substanc. V tem primeru jih je treba skrbno obravnavati in ustrezno zdraviti še pred uvedbo zdravila. Če je potrebno, uporabite interdisciplinarni pristop, skupaj z vključitvijo specialista s področja duševnega zdravja ali odvisnosti za oceno stanja, zdravljenje in spremljanje takega bolnika. Bolnike je treba natančno spremljati med zdravljenjem in celo po ukinitvi zdravljenja. V primeru ponovnega pojava ali novega nastanka psihiatričnih motenj in uživanja opojnih substanc je priporočljivo zgodnje ukrepanje.

#### **Pediatrična populacija: Rast in razvoj:**

Med kombinirano terapijo z interferonom (standardnim in pegiliranim) in ribavirinom, ki traja do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, hujšanje in zastoj rasti pogosta. Dolgoročnejsi podatki, ki so na voljo za otroke, ki so se zdravili s kombinirano terapijo s pegiliranim interferonom/ribavirinom kažejo znatno upočasnitev rasti. Pri dvaintridesetih odstotkih (30/94) preiskovancev je bilo 5 let po koncu zdravljenja zmanjšanje percentila telesne višine za starost > 15 percentilov (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Dolgoročnejsi podatki, ki so na voljo za otroke, zdravljen s kombinirano terapijo s standardnim interferonom in ribavirinom, so tudi pokazali znatno zaostajanje v rasti (zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov v primerjavi z osnovno vrednostjo) pri 21 % (n=20) otrok, kljub temu, da se ti že več kot 5 let niso zdravili s tem zdravilom. Podatki o končni višini v odrasli dobi so bili na voljo za 14 od teh otrok in so pokazali, da je bilo pri dveh odstotkih 10 do 12 let po koncu zdravljenja zmanjšanje percentila telesne višine še vedno > 15 percentilov.

*Individualna ocena razmerja med koristmi in tveganji pri otrocih:*

Pričakovano korist zdravljenja je treba skrbno pretehtati glede na znane izsledke kliničnih preskušanj o varnosti zdravila pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

- Pomembno je opozoriti, da kombinirana terapija povzroči zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih povzročil manjšo telesno višino.
- To tveganje je treba pretehtati glede na značilnosti bolezni pri otroku, na primer glede na znake napredovanja bolezni (predvsem fibrozo), druge sočasne bolezni, ki bi lahko negativno vplivale na napredovanje bolezni (npr. sočasno okužbo s HIV), pa tudi prognostične dejavnike odziva na zdravljenje (genotip HCV in virusno breme).

Kadarkoli je mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zastoj rasti. Podatkov je sicer malo, a med 5-letno opazovalno spremljevalno študijo ni bilo dokazov o dolgoročnih učinkih na spolno dozorevanje.

Na podlagi izsledkov kliničnih preskušanj vemo, da ribavirin v obliki monoterapije ni učinkovit, zato ga ne smete uporabljati samostojno. Varnost in učinkovitost te kombinacije je bila ugotovljena le pri uporabi zdravila Ribavirin Mylan trde kapsule skupaj s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b raztopina za injiciranje.

Pri vseh bolnikih zbranih v študijah kroničnega hepatitisa C so opravili jetrno biopsijo pred vključitvijo v študijo, toda v nekaterih primerih (tj. pri bolnikih z genotipoma 2 in 3), je lahko zdravljenje možno brez histološke potrditve. Pri odločanju, ali je pred začetkom zdravljenja potrebna jetrna biopsija, upoštevajte tekoče terapevtske smernice.

**Hemoliza:** V kliničnih preskušanjih so pri do 14 % odraslih bolnikov in 7 % otrok in mladostnikov, zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b, opažali zmanjšanje vrednosti hemoglobina na < 10 g/dl. Čeprav ribavirin nima neposrednih srčnožilnih učinkov, lahko anemija zaradi ribavirina povzroči poslabšanje delovanja srca, poslabšanje simptomov koronarne bolezni ali oboje. Zato morate zdravilo Ribavirin Mylan pri bolnikih z obstoječo boleznijo srca uporabljati previdno (glejte poglavje 4.3). Pred začetkom zdravljenja morate ovrednotiti stanje srca in ga klinično spremljati med zdravljenjem. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje, morate zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

**Srčnožilni učinki:** Odrasle bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem ali miokardnim infarktom v anamnezi in/ali s predhodnimi ali obstoječimi motnjami srčnega ritma morate strogo nadzorovati. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami delovanja srca je priporočljivo opravljati snemanje EKG obred in med zdravljenjem. Srčne aritmije (predvsem supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno zdravljenje, vendar lahko zahtevajo prekinitve zdravljenja. Ni podatkov o otrocih in mladostnikih s srčno boleznijo v anamnezi.

**Akutna preobčutljivost:** Če se razvije akutna preobčutljivostna reakcija (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksa), morate jemanje zdravila Ribavirin Mylan takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Pri prehodnem izpuščaju ni potrebna prekinitve zdravljenja.

**Očesne spremembe:** Ribavirin uporabljamo za kombinirano terapijo z interferoni alfa. V redkih primerih so pri takšni kombinirani terapiji z interferoni alfa poročali o retinopatiji, vključno z mrežničnimi krvavitvami, eksudati na mrežnici, edemom papile, nevropatijo vidnega živca in zamašitvijo mrežnične arterije ali vene, ki lahko povzročijo izgubo vida. Pri vseh bolnikih je treba opraviti osnovni pregled očesa, pri tistih bolnikih, ki kažejo o poslabšanju vida ali o izgubi vida, pa je treba takoj opraviti celoten pregled očesa. Bolniki s obstoječimi očesnimi boleznimi (npr. diabetična ali hipertenzivna retinopatija) bi morali imeti med kombinirano terapijo z interferoni alfa občasno oftalmološki pregled. Kombinirano terapijo z interferoni alfa je treba ukiniti pri bolnikih, ki se jim pojavijo ali poslabšajo očesne težave.

**Delovanje jeter:** Vsakega bolnika, pri katerem se med zdravljenjem pojavijo pomembne motnje delovanja jeter, morate skrbno nadzorovati. Zdravljenje prekinite pri bolnikih s podaljšanimi vrednostmi parametrov koagulacije, ki bi lahko kazali na jetrno dekompenzacijo.

**Možnost za poslabšanje imunosupresije:** V literaturi so poročali o pancitopeniji in supresiji kostnega mozga, ki sta se pojavili v 3 do 7 tednih po dajanju peginterferona in ribavirina sočasno z azatioprinom. Mielotoksičnost je bila reverzibilna v 4 do 6 tednih po prekinitvi protivirusne terapije za HCV in sočasnega azatioprina in se po ponovni uvedbi enega od obeh zdravljenj ni ponovila (glejte poglavje 4.5).

**Dodatno spremljanje žleze ščitnice pri otrocih in mladostnikih:**

Pri približno 12 do 21 % otrok, zdravljenih, z ribavirinom in z interferonom alfa-2b (pegiliranim in nepegiliranim) se je pojavilo povečanje vrednosti tiroidee stimulirajočega hormona (TSH). Pri nadaljnjih približno 4 % bolnikov je prišlo do prehodnega zmanjšanja vrednosti pod spodnjo mejo normale. Pred uvedbo zdravljenja z interferonom alfa-2b je treba oceniti vrednosti TSH, morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, ki jih pri tem ugotovite, pa je treba zdraviti z običajno terapijo. Zdravljenje z interferonom alfa-2b (pegiliranim ali nepegiliranim) lahko uvedete, če boste vrednosti TSH lahko ohranjali v normalnem razponu samo z zdravili. Opazili so motnje delovanja žleze ščitnice med zdravljenjem z ribavirinom in interferonom alfa-2b in med zdravljenjem z ribavirinom in peginterferonom alfa-2b. Če ugotovite motnje delovanja ščitnice, je treba pri bolniku pregledati to žlezo in ga zdraviti glede na klinično stanje. Otroke in mladostnike je treba spremljati na vsake 3 mesece in pri njih iskati morebitne znake motenj delovanja žleze ščitnice (npr. spremembe vrednosti TSH).



### Sočasna okužba z virusom HCV/HIV:

Toksičnost za mitohondrije in laktacidoza:

Pri bolnikih s pozitivnim izvidom na HIV in sočasno okužbo s HCV, ki prejemajo zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI – »*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*«) v povezavi z zdravljenjem (posebno ddI in d4T) z interferonom alfa-2b in ribavirinom, je potrebna previdnost. Pri bolnikih, pozitivnih na HIV, ki se zdravijo po shemi NRTI, mora zdravnik skrbno spremljati pokazatelje mitohondrijske toksičnosti in laktacidoze pri sočasnem zdravljenju z ribavirinom:

- zaradi možnosti razvoja mitohondrijske toksičnosti, še posebej ni priporočljivo sočasno dajanje zdravila Ribavirin Mylan z didanozinom (glejte poglavje 4.5).
- izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Ribavirin Mylan in stavudina, da omejimo tveganje mitohondrijske toksičnosti zaradi prekrivanja učinkov obeh zdravil.

Jetrna dekompenzacija pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV in HIV in imajo napredovalo cirozo jeter:

Sočasno okuženi bolniki z napredovalo cirozo, ki prejemajo visoko aktivno protivirusno terapijo (HAART - highly active anti-retroviral therapy), imajo lahko povečano tveganje za nastanek jetrne dekompenzacije in smrt. Dodatek terapije z alfa interferoni, samimi ali v kombinaciji z ribavirinom, lahko poveča tveganje pri tej podskupini bolnikov. Med druge osnovne dejavnike pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV, ki bi lahko bili povezani z večjim tveganjem za jetrno dekompenzacijo, sodita tudi zdravljenje z didanozinom in zvišana serumska koncentracija bilirubina. Sočasno okužene bolnike, ki prejemajo tako antiretrovirusno zdravljenje (ARV) kot zdravljenje hepatitisa, je treba skrbno spremljati in jim določati oceno po Child-Pugh v teku zdravljenja. Če bolezen napreduje do jetrne dekompenzacije, je treba pri njih nemudoma ukiniti zdravljenje hepatitisa in ponovno oceniti učinkovitost antiretrovirusnega zdravljenja.

Hematološke motnje pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV:

Bolniki, ki so sočasno okuženi z virusom HCV in HIV in se zdravijo s peginterferonom alfa-2b/ribavirinom in s terapijo HAART, imajo lahko povečano tveganje za nastanek hematoloških motenj (v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije) v primerjavi s tistimi, ki so okuženi samo s HCV. Čeprav bi lahko pri večini teh bolnikov zmanjšali odmerek, je pri tej skupini bolnikov potrebno skrbno spremljanje hematoloških parametrov (glejte poglavje 4.2, "Laboratorijske preiskave" v nadaljevanju in poglavje 4.8).

Bolniki, zdravljeni z ribavirinom in zidovudinom, imajo povečano tveganje za pojav anemije, zato pri njih sočasna uporaba ribavirina in zidovudina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z majhnim številom celic CD4:

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV in HIV, so na voljo omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila (N = 45) za tiste, ki imajo število celic CD4 manjše od 200 celic/ $\mu$ l. Pri zdravljenju bolnikov z majhnim številom celic CD4 je torej potrebna previdnost.

Preberite si tudi ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravila za protiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj s terapijo za HCV, da bi se bolj zavedali in bi lahko zdravili toksične učinke vsakega od teh zdravil ter da bi se zavedali potencialnega prekrivanja njihovih toksičnih učinkov z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Zobne bolezni in boleznih parodonticija: Pri bolnikih, ki so prejeli ribavirin in peginterferon alfa-2b ali interferon alfa-2b v kombinirani terapiji, so poročali o zobnih boleznih in boleznih parodonticija, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravil ribavirina in peginterferona alfa-2b ali interferona alfa-2b imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Bolniki naj si temeljito čistijo zobe dvakrat na dan in redno hodijo na preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, naj si potem temeljito sperejo usta.

Laboratorijske preiskave: Pred pričetkom zdravljenja morate pri vseh bolnikih opraviti standardne hematološke in biokemične preiskave krvi (celotno krvno sliko in diferencialno krvno sliko, število trombocitov, določanje vrednosti elektrolitov in serumskega kreatinina, jetrne funkcijske teste,

določanje vrednosti sečne kisline). Sprejemljive začetne vrednosti, ki lahko služijo kot smernice pred uvedbo terapije z zdravilom Ribavirin Mylan:

- hemoglobin Odrasli  $\geq 12$  g/dl (ženske);  $\geq 13$  g/dl (moški)
- trombociti Otroci in mladostniki  $\geq 11$  g/dl (ženske);  $\geq 12$  g/dl (moški)
- število nevtrofilcev  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- $\geq 1.500/\text{mm}^3$

Laboratorijske preiskave opravite v 2. in 4. tednu zdravljenja, kasneje pa redno glede na klinično stanje bolnika. Vrednost HCV-RNA morate med zdravljenjem meriti periodično (glejte poglavje 4.2).

*Ženske v rodni dobi:* Bolnice morajo rutinsko opravljati nosečnostni test vsak mesec med zdravljenjem in še štiri mesece po njem. Partnerke bolnikov morajo rutinsko opravljati nosečnostni test vsak mesec med zdravljenjem in še sedem mesecev po njem (glejte poglavje 4.6).

Koncentracija sečne kisline se lahko poveča pri zdravljenju z zdravilom Ribavirin Mylan zaradi hemolize. Zato morate pri k temu nagnjenih bolnikih skrbno spremljati možnost nastanka protina.

Uporaba pri bolnikih z redkimi dednimi boleznimi: Vsaka kapsula zdravila Ribavirin Mylan vsebuje 15 mg laktoze monohidrata. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, npr. oralno obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Izsledki študij *in vitro* z uporabo pripravkov človeških in podganjih jetrnih mikrosomov niso pokazali nikakršne presnove ribavirina prek encimov citokroma P450. Ribavirin ne zavira encimov citokroma P450. Raziskave toksičnosti niso pokazale nobenih znakov, da bi ribavirin morda inducirala jetrne encime. Možnost interakcij prek encimov citokroma P450 je torej minimalna.

Zaradi inhibitornega učinka na inozin-monofosfat-dehidrogenazo lahko ribavirin vpliva na presnovo azatioprina, kar lahko privede do kopičenja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP). Le-tega so povezovali z mielotoksičnostjo pri bolnikih, ki so se zdravili z azatioprinom. Uporabi pegiliranega alfa interferona in ribavirina sočasno z azatioprinom se je treba izogibati. V posameznih primerih, kjer je korist sočasnega zdravljenja z ribavirinom in azatioprinom večja kot možno tveganje, je med sočasnim zdravljenjem z azatioprinom priporočljivo skrbno spremljanje hematoloških parametrov, da se lahko ugotovijo znaki mielotoksičnosti. V primeru pojava znakov mielotoksičnosti je potrebno zdravljenje z obema zdraviloma prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Ni bilo opravljenih nobenih študij medsebojnega delovanja ribavirina z drugimi zdravili, razen za peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b in antacide.

Interferon alfa-2b: V farmakokinetični študiji večkratnih odmerkov niso beležili nobenih farmakokinetičnih interakcij med ribavirinom in peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b.

Antacidi: Biološka uporabnost ribavirina v odmerku 600 mg se je zmanjšala pri sočasni uporabi antacida z magnezijem, aluminijem in simetikonom. Vrednost  $AUC_{0-24}$  se je zmanjšala za 14 %. Možno je, da je bila zmanjšana biološka uporabnost v tej raziskavi posledica zakasnjene prehajanja ribavirina ali spremenjenega pH. Ta interakcija ni klinično pomembna.

Nukleozidni analogi: Uporaba nukleozidnih analogov, samih ali v kombinaciji z drugimi nukleozidi, je povzročila laktacidozo. Med farmakološke učinke ribavirina sodi tudi povečanje količine fosforiliranih presnovkov purinskih nukleozidov *in vitro*. Takšno delovanje lahko poveča tveganje za pojav laktacidoze, ki jo povzročajo analogi purinskih nukleozidov (npr. didanozin ali abakavir). Sočasna uporaba zdravila Ribavirin Mylan in didanozina ni priporočljiva. Objavljena so bila poročila o

primerih toksičnosti za mitohondrije, še posebej v obliki laktacidoze in pankreatitisa, in nekateri od njih so vodili do bolnikove smrti (glejte poglavje 4.4).

Kadar je bil zidovudin vključen v shemo zdravljenja okužbe s HIV, so poročali o poslabšanju anemije zaradi jemanja ribavirina, čeprav natančen mehanizem tega pojava ni znan. Zaradi povečanega tveganja za anemijo torej sočasna uporaba ribavirina z zidovudinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Premislite, ali bi bilo treba pri zdravljenju z uveljavljeno kombinirano protivirusno shemo (ART) morda zamenjati zidovudin. To je lahko še posebej pomembno pri bolnikih, pri katerih je znano, da so imeli v preteklosti že anemijo zaradi jemanja zidovudina.

Zaradi dolge razpolovne dobe lahko do medsebojnega delovanja pride še do dva meseca (5 razpolovnih dob ribavirina) po koncu terapije z zdravilom Ribavirin Mylan (glejte poglavje 5.2).

Ni dokazov o medsebojnem delovanju ribavirina z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze ali zaviralci proteaz.

V literaturi najdemo nasprotujoče izsledke o sočasni uporabi abakavirja in ribavirina. Nekateri podatki kažejo, da obstaja pri tistih bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusoma HIV in HCV ter prejemajo ART z abakavirjem, tveganje za manjšo stopnjo odziva na zdravljenje s pegiliranim interferonom in ribavirinom. Pri sočasni uporabi obeh zdravil je torej potrebna previdnost.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Ženske v rodni dobi/kontracepcija za moške in ženske

*Bolnice:* Nosečnice ne smejo uporabljati zdravila Ribavirin Mylan (glejte poglavji 4.3 in 5.3). Preprečitvi zanositve bolnice med zdravljenjem je treba posvetiti posebno pozornost (glejte poglavje 5.3). Zdravljenja z zdravilom Ribavirin Mylan ne smete uvesti, dokler ne dobite negativnega izvida nosečnostnega testa tik pred začetkom zdravljenja. Ženska v rodni dobi mora uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem in še štiri mesece po njem. V tem času morate vsak mesec rutinsko opravljati nosečnostni test. Če bolnica med zdravljenjem ali v roku štirih mesecev po koncu zdravljenja kljub temu zanosi, jo morate opozoriti na veliko teratogenost ribavirina za plod.

*Moški bolniki in njihove partnerke:* Preprečitvi zanositve pri partnerkah moških bolnikov, ki jemljejo zdravilo Ribavirin Mylan, je treba posvetiti posebno pozornost (glejte poglavji 4.3 in 5.3). Ribavirin se namreč kopiči intracelularno in se iz telesa izloča zelo počasi. Ni znano, ali ima ribavirin iz sperme potencialne teratogene ali genotoksične učinke na človeški zarodek ali plod. Čeprav podatki o približno 300 prospektivno spremljanih nosečnostih z izpostavljenostjo očeta ribavirinu niso pokazali ne povečanega tveganja za pojav malformacij v primerjavi s splošno populacijo, ne specifičnega vzorca malformacij, morate moškemu bolnikom ali njihovim partnerkam v rodni dobi svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Ribavirin Mylan in še sedem mesecev po koncu zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Moškim z nosečo partnerko naročite, naj uporabljajo kondom, da se čim bolj zmanjša prehajanje ribavirina v partnerko.

##### Nosečnost

Uporaba zdravila Ribavirin Mylan je kontraindicirana v času nosečnosti.

##### Dojenje

Ni znano ali se ribavirin izloča v človeško mleko. Zaradi možnosti tveganja neželenih učinkov pri dojenih otrocih, morajo matere pred začetkom zdravljenja z dojenjem prekiniti.

##### Plodnost

*Predklinični podatki:*

- Plodnost: V študijah na živalih je ribavirin povzročil reverzibilne učinke na spermatogenezo (glejte poglavje 5.3).
- Teratogenost: Za ribavirin je bil dokazan pomemben teratogeni in/ali embriocidni potencial pri vseh živalskih vrstah, pri katerih so bile opravljene ustrezne študije. Tovrstni učinki so se pojavili že pri tako majhnih odmerkih kot je ena dvajsetina priporočenega odmerka za človeka (glejte poglavje 5.3).
- Genotoksičnost: Ribavirin povzroča genotoksične učinke (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Ribavirin Mylan nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, peginterferon alfa-2b ali interferon alfa-2b uporabljen v kombinirani terapiji pa imata lahko tovrsten učinek. Bolnike, ki so med zdravljenjem utrujeni, zaspani ali zmedeni, morate torej opozoriti, da ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Odrasli bolniki:

Varnost uporabe zdravila Ribavirin Mylan trde kapsule so ovrednotili na podlagi izsledkov štirih kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki še niso bili izpostavljeni interferonu (predhodno nezdravljeni bolniki). V dveh preskušanjih so raziskovali ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2b, v dveh pa ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z interferonom alfa-2b in ribavirinom po predhodni ponovni uspešni terapiji z interferonom, ali pri tistih, ki se zdravijo krajši čas, bo varnostni profil verjetno boljši od spodaj opisanega.

Neželeni učinki, ki so navedeni v **Preglednici 4**, so povzeti iz izkušenj, zbranih v kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih, ki se še niso zdravili s tem zdravilom in so jih z njim zdravili eno leto, ter iz izkušenj v obdobju trženja zdravila. V **Preglednici 4** je za primerjavo podano tudi nekaj neželenih učinkov, ki so jih običajno pripisovali zdravljenju z interferonom, vendar so jih prijavi tudi med zdravljenjem hepatitisa C (v kombinaciji z ribavirinom). Pomnilo, da gledate tudi Povzete glavne značilnosti zdravila (SPC) za peginterferon alfa-2b ali interferon alfa-2b za neželene učinke, ki jih pripisujejo monoterapiji z interferoni. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki (od  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče določiti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Preglednica 4</b> Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji ali v okviru izkušenj v obdobju trženja z uporabo ribavirina skupaj s pegiliranim interferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b	
<b>Razvrstitev po organskih sistemih</b>	<b>Neželeni učinki</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
Zelo pogosti:	Virusne okužbe, faringitis
Pogosti:	Bakterijska okužba (vključno s sepsa), glivična okužba, gripa, okužba zgornjih dihal, bronhitis, herpes simpleks, sinuzitis, otitis media, rinitis, okužbe sečil
Občasni:	Okužba na mestu injiciranja, okužba spodnjih dihal
Redki:	Pljučnica*
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>	
Pogosti:	Neopredeljene novotvorbe
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Zelo pogosti:	Anemije, nevtropenija
Pogosti:	Hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
Zelo redki:	Aplastična anemija*
Neznana:	Izolirana aplazija eritrocitov, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotska trombocitopenična purpura
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Občasni:	Preobčutljivost za zdravila
Redki:	Sarkoidoza*, revmatoidni artritis (novi ali poslabšanje)
Neznana:	Sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, sistemski lupus eritematosus, vaskulitis, akutne preobčutljivostne reakcije

	vključno z urtikarijo, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	
Pogosti:	Hipotiroidizem, hipertiroidizem
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Zelo pogosti:	Anoreksija
Pogosti:	Hiperglikemija, hiperurikemija, hipokalcemija, dehidracija, povečan tek
Občasni:	Sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija*
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Zelo pogosti:	Depresija, tesnoba, čustvena nestabilnost, nespečnost
Pogosti:	Samomorilne misli, psihoza, agresivno vedenje, zmedenost, vznemirjenost, jeza, spremembe razpoloženja, nenormalno vedenje, živčnost, motnje spanja, zmanjšana spolna sila, apatičnost, nenormalne sanje, jok
Občasni:	Poskus samomora, napad panike, halucinacije
Redki:	Bipolarna motnja*
Zelo redki:	Samomor*
Neznana:	Samomorilne misli*, manija*, spremembe duševnega stanja
<b>Bolezni živčevja</b>	
Zelo pogosti:	Glavobol, omotica, suha usta, zmanjšana koncentracija
Pogosti:	Amnezija, motnje spomina, sinkopa, migrena, ataksija, parestezije, disfonija, izguba okusa, hipoestezija, hiperestezija, hipertoničnost, somnolenca, motnje pozornosti, tremor, disgeuzija
Občasni:	Nevropatija, periferna nevropatija
Redki:	Epileptični napadi (konvulzije)*
Zelo redki:	Cerebrovaskularne krvavitve*, cerebrovaskularna ishemija*, encefalopatija*, polinevropatija*
Neznana:	Paraliza obraznega živca, mononevropatije
<b>Očesne bolezni</b>	
Pogosti:	Motnje vida, zamegljen vid, konjunktivitis, draženje očesa, očesne bolečine, motnje vida, bolezni solzne žleze, suho oko
Redki:	Mrežnične krvavitve*, retinopatije (vključno z edemom makule)*, zapora mrežnične arterije*, zapora mrežnične vene*, nevritis vidnega živca*, edem papile*, zmanjšanje ostrine vida ali zmanjšanje vidnega polja*, eksudati na mrežnici
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Pogosti:	Vrtoglavica, poslabšanje/izguba sluha, tinitus, ušesne bolečine
<b>Srčne bolezni</b>	
Pogosti:	Palpitacije, tahikardija
Občasni:	Miokardni infarkt
Redki:	Kardiomiopatija, aritmije*
Zelo redki:	Srčna ishemija*
Neznana:	Perikardni izliv*, perikarditis*
<b>Žilne bolezni</b>	
Pogosti:	Hipotenzija, hipertenzija, pordelost
Redki:	Vaskulitis
Zelo redki:	Periferna ishemija*
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Zelo pogosti:	Dispneja, kašelj
Pogosti:	Epistaksa, motnje dihanja, kongestija sluznice dihal, kongestija sinusov, kongestija nosne sluznice, rinoreja,

	povečana sekrecija v zgornjih dihalih, bolečine v žrelu in grlu
Zelo redki:	Pljučni infiltrati*, pnevmonitis*, intersticijski pnevmonitis*
<b>Bolezni prebavil</b>	
Zelo pogosti:	Driska, bruhanje, slabost, trebušne bolečine
Pogosti:	Ulcerozni stomatitis, stomatitis, razjede v ustih, kolitis, bolečine v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, dispepsija, gastroezofagealni refluks*, glositis, heilitis, napihnjena trebuha, krvavitve iz dlesni, gingivitis, mehko blato, zobne bolezni, zaprtje, napenjanje
Občasni:	Pankreatitis*, bolečine v ustih
Redki:	Ishemični kolitis
Zelo redki:	Ulcerozni kolitis*
Neznana:	Parodontalne bolezni, zobne bolezni, pigmentacija jezika
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Pogosti:	Hepatomegalija, zlatenica, hiperbilirubinemija*
Zelo redki:	Hepatotoksičnost (vključno s smrtnimi primeri)*
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Zelo pogosti:	Alopecija, pruritus, suha koža, izpuščaj
Pogosti:	Psoriaza, poslabšanje psoriaze, ekcem, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, makulopapulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, nočito potenje, hiperhidroza, dermatitis, akne, furunkuloza, eritem, urtikarija, kožne bolezni, podplutbe, povečano potenje, nenormalna tekstura las, bolezni nohtov*
Redki:	Kožna sarkoidoza
Zelo redki:	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem*
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
Zelo pogosti:	Artralgija, mialgija, mišično-skeletne bolečine
Pogosti:	Artritis, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v udih
Občasni:	Kostne bolečine, mišična šibkost
Redki:	Rabdomioliza*, miozitis*
<b>Bolezni sečil</b>	
Pogosti:	Pogosto uriniranje, poliurija, nenormalen seč
Redki:	Ledvična odpoved, ledvična insuficienca*
Zelo redki:	Nefrotski sindrom*
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Pogosti:	<u>Ženske</u> : amenoreja, menoragija, menstrualne motnje, dismenoreja, bolečine v dojkah, bolezni jajčnikov, bolezni nožnice. <u>Moški</u> : impotenca, prostatitis, motnje erekcije. Spolne motnje (neopredeljene)*
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Zelo pogosti:	Vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna bolezen, astenija, razdražljivost
Pogosti:	Bolečine v prsih, tiščanje v prsih, periferni edem, bolehnost, bolečine na mestu injiciranja, nenormalno počutje, žeja
Občasni:	Obrazni edem
Redki:	Nekroza na mestu injiciranja
<b>Preiskave</b>	
Zelo pogosti:	Hujšanje
Pogosti:	Šum na srcu

\* Ker ribavirin vedno predpisujejo skupaj z zdravili, ki vsebujejo interferon alfa, in ker naštetih neželenih učinkov temeljijo na izkušnjah v obdobju trženja in ne omogočajo natančne opredelitve pogostnosti, so zgoraj navedene pogostnosti povzete na osnovi kliničnih preskušanj z uporabo ribavirina v kombinaciji z interferonom alfa-2b (pegiliranim ali nepegiliranim).

Zmanjšanje koncentracije hemoglobina za  $> 4$  g/dl so opazili pri 30 % bolnikov, ki so prejeli ribavirin in peginterferon alfa-2b, ter pri 37 % bolnikov, ki so prejeli ribavirin + interferon alfa-2b. Pri do 14 % odraslih bolnikov in 7 % otrok in mladostnikov, zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji bodisi s peginterferonom alfa-2b ali z interferonom alfa-2b, se je vrednost hemoglobina znižala pod 10 g/dl.

Večina primerov anemije, nevtropenije in trombocitopenije je bila blagih (1. ali 2. stopnje po WHO). Bilo je tudi nekaj primerov hujše nevtropenije (3. stopnje po WHO: 39 od 186 [21 %] in 4. stopnje po WHO: 13 od 186 [7 %]) med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Ribavirin Mylan trde kapsule v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b; pri 7 % bolnikov iz te terapevtske skupine so poročali tudi o levkopeniji 3. stopnje po WHO (SZO).

Pri nekaterih bolnikih, ki so bili zdravljeni z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b v kliničnih preskušanjih, so opažali povečanje vrednosti sečne kisline in indirektnega bilirubina v povezavi s hemolizo, vendar so se te vrednosti povrnile na začetne vrednosti do konca četrtega tedna po koncu terapije. Med bolniki s povečanimi vrednostmi sečne kisline se je le pri zelo majhnem številu bolnikov, zdravljenih s to kombinacijo, pojavil klinično opazen protin in pri nobenem ni bila potrebna prilagoditev zdravljenja ali izločitev iz kliničnega preskušanja.

#### Bolniki, sočasno okuženi s HCV in HIV:

Bolniki, ki so bili sočasno okuženi s HCV in HIV in so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, so imeli naslednje dodatne neželene učinke, ki jih niso opažali pri bolnikih s samo eno okužbo, v študijah pa so jih prijavljali s pogostnostjo  $> 5$  %: peroralna kandidiaza (14 %), pridobljena lipodistrofija (13 %), zmanjšano število limfocitov CD4 (8 %), zmanjšan tek (8 %), zvišana vrednost gama glutamiltransferaze (9 %), bolečine v hrbtu (5 %), zvišana vrednost amilaze v krvi (6 %), zvišana koncentracija mlečne kisline v krvi (5 %), citolitični hepatitis (6 %), zvišana vrednost lipaze (6 %) in bolečine v udih (6 %).

#### *Toksičnost za mitohondrije:*

Pri HIV-pozitivnih bolnikih, ki so prejeli shemo NRTI skupaj z ribavirinom zaradi sočasne okužbe s HCV, so poročali o toksičnosti za mitohondrije in o laktacidozi (glejte poglavje 4.4).

#### *Laboratorijske vrednosti pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV:*

Četudi se je hematološka toksičnost v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije pogosteje pojavljala pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV in HIV, so lahko pri večini teh bolnikov toksične učinke odpravili s prilagoditvijo odmerka in je bila zaradi njih le redko potrebna predčasna ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4). O hematoloških motnjah so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, kot pri tistih, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2b. V študiji 1 (glejte poglavje 5.1) so opazili zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev pod  $500$  celic/mm<sup>3</sup> pri 4 % (8/194) bolnikov in zmanjšanje števila trombocitov pod  $50.000$ /mm<sup>3</sup> pri 4 % (8/194) bolnikov, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. O anemiji (hemoglobin  $< 9,4$  g/dl) so poročali pri 12 % (23/194) bolnikov, zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

#### *Zmanjšanje števila limfocitov CD4:*

Zdravljenje z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b je bilo povezano z zmanjšanjem absolutnega števila celic CD4+ v prvih 4 tednih, brez zmanjšanja odstotka celic CD4+. Zmanjšanje števila celic CD4+ je bilo reverzibilno in se je popravilo po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi terapije. Uporaba ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ni imela opaznega negativnega vpliva na nadzor viremije HIV med samim zdravljenjem ali pozneje, med spremljanjem bolnikov. Za sočasno okužene bolnike s številom celic CD4+  $< 200$ /μl so na voljo le omejeni podatki o varnosti zdravljenja (N = 25) (glejte poglavje 4.4).

Preberite si tudi ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravila za protiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj s terapijo za HCV, da bi se bolj zavedali in bi lahko zdravili toksične učinke vsakega od teh zdravil ter da bi se zavedali potencialnega prekrivanja njihovih toksičnih učinkov z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

### **Pediatrična populacija:**

#### *Kombinirana terapija s peginterferonom alfa-2b*

V kliničnem preskušanju pri 107 otrocih in mladostnikih (starih od 3 do 17 let), zdravljenih s kombinirano terapijo s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom, je bila potrebna prilagoditev odmerka pri 25 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije, nevtropenije ali hujšanja. Na splošno je bil profil neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih podoben, kot so ga opazili pri odraslih, čeprav pri pediatričnih bolnikih obstaja tudi posebna skrb glede zastoja rasti. V času kombinirane terapije s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili tudi zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih povzročil manjšo telesno višino (glejte poglavje 4.4). Hujšanje in zastoj rasti sta bila zelo pogosta med zdravljenjem (ob koncu zdravljenja je znašalo povprečno zmanjšanje telesne mase 15 percentilov, višine pa 8 percentilov glede na osnovno vrednost) in tudi njihova hitrost rasti je bila zmanjšana (pri 70 % bolnikov se je upočasnila za do 3 percentile).

Po 24. tednih spremljanja bolnikov po zaključku zdravljenja, se je njihova telesna masa, glede na osnovne vrednosti, zmanjšala za 3 percentile, telesna višina pa za 7 percentilov. Pri 20 % otrok se je nadaljevala tudi počasnejša rast (upočasnila se je za do 3 percentile). Štiriindvetdeset od 107 otrok je bilo vključenih v 5-letno dolgoročno spremljevalno preskušanje. Učinki na rast so bili pri otrocih, zdravljenih 24 tednov, manjši kot pri otrocih, zdravljenih 48 tednov. Otrokom, zdravljenim 24 tednov, se je percentil telesne višine za starost od časa pred zdravljenjem do konca dolgoročnega spremljanja zmanjšal za 1,3 percentila, zdravljenim 48 tednov pa za 9,0 percentilov. Štiriindvajsetim odstotkom otrok (11/46), zdravljenih 24 tednov, in 40 % otrok (19/48), zdravljenih 48 tednov, se je od časa pred zdravljenjem do konca 5-letnega dolgoročnega spremljanja telesna višina za starost zmanjšala za > 15 percentilov v primerjavi z izhodišnim percentilom pred zdravljenjem. Pri enajstih odstotkih otrok (5/46), zdravljenih 24 tednov, in 13 % otrok (7/48), zdravljenih 48 tednov, so od časa pred zdravljenjem do konca 5-letnega dolgoročnega spremljanja opazili zmanjšanje > 30 percentilov telesne višine za starost. Za telesno maso se je percentil telesne mase za starost od časa pred zdravljenjem do konca dolgoročnega spremljanja otrokom, zdravljenim 24 tednov, zmanjšal za 1,3 percentila in otrokom, zdravljenim 48 tednov, za 5,5 percentila. Za indeks telesne mase (ITM) se je percentil ITM za starost od časa pred zdravljenjem do konca dolgoročnega spremljanja otrokom, zdravljenim 24 tednov, zmanjšal za 1,8 percentila in otrokom, zdravljenim 48 tednov, za 7,5 percentila. Znižanje srednjega percentila telesne višine po 1 letu po začetku spremljanja je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto. Pri otrocih, zdravljenih 48 tednov, se zmanjšanje Z vrednosti telesne višine, telesne mase in ITM, ki so ga opazili v času zdravljenja, v primerjavi z normativno populacijo ob koncu dolgoročnega spremljanja ni povsem popravilo (glejte poglavje 4.4).

V fazi zdravljenja te študije so bili neželeni učinki z največjo prevalenco pri vseh preizkušancih zvišana telesna temperatura (80 %), glavobol (62 %), nevtropenija (33 %), utrujenost (30 %), anoreksija (29 %) in eritem na mestu injiciranja (29 %). Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje ukinjeno le pri enem preizkušancu (po pojavu trombocitopenije). Neželeni učinki, prijavljenih v tej študiji, so bili po jakosti večinoma blagi ali zmerni. Hudi neželeni učinki so bili prijavljeni pri 7 % (5/107) vseh preizkušancev in mednje so sodili bolečina na mestu injiciranja (1 %), bolečina v udih (1 %), glavobol (1 %), nevtropenija (1 %) in zvišana telesna temperatura (4 %). Pomembni neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem pri tej populaciji bolnikov, so bili živčnost (8 %), agresivnost (3 %), jeza (2 %), depresija in depresivno razpoloženje (4 %) ter hipotireoza (3 %), 5 preizkušancev pa je prejelo zdravljenje z levotiroksinom zaradi hipotireoze oziroma zvišane vrednosti TSH.

#### *Kombinirana terapija z interferonom alfa-2b*

V kliničnih preskušanjih pri 118 otrocih in mladostnikih starih od 3 do 16 let zdravljenih s kombinacijo interferona alfa-2b in ribavirina, je bilo pri 6 % zdravljenje ukinjeno zaradi neželenih učinkov. Na splošno je bil profil neželenih učinkov v omejeni proučevani populaciji otrok in mladostnikov podoben kot pri odraslih, čeprav obstaja pri pediatričnih bolnikih še posebna skrb glede zastoja rasti, saj so med zdravljenjem opazili zmanjšanje percentila višine (srednje percentilno



zmanjšanje za 9 percentilov) in percentila telesne mase (srednje percentilno zmanjšanje za 13 percentilov). V obdobju 5-letnega spremljanja bolnikov po koncu zdravljenja je bila srednja višina otrok v 44. percentilu, kar je pod mediano vrednostjo normativne populacije in manj od srednje vrednosti njihove višine na začetku zdravljenja (48. percentil). Dvajset otrok (21 %) od skupaj 97 otrok je imelo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov, 10 od teh 20 otrok pa je imelo zmanjšanje telesne višine za > 30 percentilov od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov (do 5 let). Podatki o končni višini v odrasli dobi so bili na voljo za 14 od teh otrok in so pokazali, da je bilo pri dvanajstih 10 do 12 let po koncu zdravljenja zmanjšanje percentila telesne višine še vedno > 15 percentilov. V času kombinirane terapije z interferonom alfa-2b in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili zastoj rasti, ki je pri nekaterih bolnikih povzročil manjšo telesno višino. Zmanjšanje srednjega percentila višine od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov pa je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega so pri pediatričnih bolnikih pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusih samomora kot pri odraslih bolnikih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v 6-mesečnem obdobju spremljanja bolnikov po zdravljenju. Tako kot odrasli bolniki so tudi otroci in mladostniki imeli še druge psihiatrične neželene učinke (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost) (glejte poglavje 4.4). Poleg tega so se pri otrocih in mladostnikih pogosteje kot pri odraslih bolnikih pojavile težave na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, anoreksija, bruhanje in čustvena labilnost. Prilagoditev odmerka je bila potrebna pri 30 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije in nevtropenije.

Prijavljeni neželeni učinki, ki so navedeni v **Preglednici 5**, temeljijo na zlušnjah iz dveh multicentričnih študij za otroke in mladostnike, kjer so uporabljali ribavirin z interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, z naslednjimi kategorijami pogostosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti (od  $< 1/100$  do  $< 1/10$ ) in občasni (od  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Preglednica 5</b> Neželeni učinki, ki so jih zelo pogosto, pogosto ali občasno prijavljali med kliničnimi preskušnji pri otrocih in mladostnikih z ribavirinom v kombinaciji z interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b	
<b>Razvrstitev po organskih sistemih</b>	<b>Neželeni učinki</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
Zelo pogosti:	Virusne okužbe, faringitis
Pogosti:	Glivične okužbe, bakterijske okužbe, pljučne okužbe, nasofaringitis, streptokokni faringitis, otitis media, sinuzitis, zobni absces, gripa, herpes v ustih, herpes simpleks, okužbe sečil, vaginitis, gastroenteritis
Občasni:	Pljučnica, askarioza, enterobioza, herpes zoster, celulitis
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>	
Pogosti:	Neopredeljene novotvorbe
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Zelo pogosti:	Anemija, nevtropenija
Pogosti:	Trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	
Zelo pogosti:	Hipotiroidizem
Pogosti:	Hipertiroidizem, virilizem
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Zelo pogosti:	Anoreksija, povečan tek, zmanjšan tek
Pogosti:	Hipertrigliceridemija, hiperurikemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Zelo pogosti:	Depresija, nespečnost, čustvena nestabilnost
Pogosti:	Samomorilne misli, agresija, zmedenost, občutek odgovornosti, vedenjske motnje, vznemirjenost, somnambulizem, tesnoba, spreminjajoče razpoloženje, nemir, živčnost, motnje spanja, nenormalne sanje, apatičnost

Občasni:	Nenormalno obnašanje, depresivno razpoloženje, emocijske motnje, strah, nočne more
<b>Bolezni živčevja</b>	
Zelo pogosti:	Glavobol, omotica
Pogosti:	Hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezije, hipoestezija, Hiperestezija, motnje koncentracije, somnolenca, motnje pozornosti, slabo spanje
Občasni:	Neuralgija, letargija, psihomotorična hiperaktivnost
<b>Očesne bolezni</b>	
Pogosti:	Konjunktivitis, očesne bolečine, motnje vida, bolezni solzne žleze
Občasni:	Krvavitev veznice, očesni pruritus, keratitis, zamegljen vid, fotofobija
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Pogosti:	Vertigo
<b>Srčne bolezni</b>	
Pogosti:	Tahikardija, palpitacije
<b>Žilne bolezni</b>	
Pogosti:	Bledica, vročinski oblivi
Občasni:	Hipotenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Pogosti:	Dispneja, tahipneja, epistaksa, kašelj, kongestija nosne sluznice, draženje nosne sluznice, rinoreja, kihanje, faringolaringealne bolečine
Občasni:	Sopenje, neugodje v nosu
<b>Bolezni prebavil</b>	
Zelo pogosti:	Trebušne bolečine, bolečine v zgornjem delu abdomna, driska, bruhanje, slabost
Pogosti:	Razjede v ustih, ulcerozni stomatitis, stomatitis, aftičen stomatitis, dispepsija, cheiloza, glositis, gastroezofagealni refluks, bolezni danke, bolezni prebavil, zaprtje, mehko blato, zobobol, zobne bolezni, neugodje v trebuhu, bolečine v ustih
Občasni:	Gingivitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Pogosti:	Motnje delovanja jeter
Občasni:	Hepatomegalija
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Zelo pogosti:	Alopecija, izpuščaj
Pogosti:	Pruritus, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, makulopapulozni izpuščaj, ekcem, hiperhidroza, akne, kožne bolezni, bolezni nohtov, obarvanje kože, suha koža, eritem, podplutbe
Občasni:	Motnje pigmentacije, atopijski dermatitis, luščenje kože
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
Zelo pogosti:	Artralgija, mialgija, mišično-skeletne bolečine
Pogosti:	Boleče okončine, bolečine v križu, mišični krči
<b>Bolezni sečil</b>	
Pogosti:	Enureza, motnje uriniranja, inkontinenca seča, proteinurija
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Pogosti:	<u>Ženske</u> : amenoreja, menoragija, menstrualne motnje, bolezni nožnice <u>Moški</u> : bolečine v testisih
Občasni:	<u>Ženske</u> : dismenoreja
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	

Zelo pogosti:	Vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, bolečine na mestu injiciranja, utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna bolezen, astenija, bolehnost, razdražljivost
Pogosti:	Bolečine v prsih, edem, bolečine, pruritus na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja, neobčutljivost na mestu injiciranja, občutek mraza
Občasni:	Neugodje v prsih, obrazna bolečin, strdek na mestu injiciranja
<b>Preiskave</b>	
Zelo pogosti:	zmanjšana rast (zmanjšana telesna višina in/ali telesna masa glede na starost)
Pogosti:	Povečana količina tiroidee stimulirajočega hormona TSH, povečana količina tiroglobulina
Občasni:	Pozitivna protitelesa anti-TSH
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	
Pogosti:	Laceracije kože
Občasni:	Zmedenost

V kliničnem preskušanju z ribavirinom in peginterferonom alfa-2b so bile spremembe v laboratorijskih vrednostih večinoma blage do zmerne. Zaradi zmanjšanja vrednosti hemoglobina, levkocitov, trombocitov in nevtrofilcev ter povečanja vrednosti bilirubina se lahko potrebnosti bodisi zmanjšanje odmerka ali pa trajna ukinitve terapije (glejte poglavje 4.2). Čeprav so v kliničnem preskušanju pri nekaterih bolnikih, ki so jemali ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, opazili spremembe laboratorijskih vrednosti, pa so se le-te povrnile na začetne vrednosti že v nekaj tednih po koncu zdravljenja.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje ki je naveden v Prilogi 1\*.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b je bilo največje preveliko odmerjanje skupni odmerek 10 g ribavirina (50 x 200 mg kapsul) in 39 mio i.e. interferona alfa-2b (13 subkutanih injekcij po 3 mio i.e. vsaka), ki ga je v enem dnevu vzel bolnik v poskusu samomora. Bolnika so opazovali dva dni na urgentnem oddelku in v tem času niso ugotovili nobene neželene reakcije zaradi prevelikega odmerka.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z direktnim delovanjem na viruse, nukleozidi in nukleotidi, razen zaviralcev reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05A B04

#### Mehanizem delovanja

Ribavirin (Ribavirin Mylan) je sintetični nukleozidni analog, ki je pokazal aktivnost proti nekaterim RNA in DNA virusom *in vitro*. Mehanizem delovanja, prek katerega ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b deluje proti HCV, ni znan.

#### Farmakodinamični učinki

Peroralne pripravke ribavirina v monoterapiji so proučevali v večih kliničnih preskušanjih kot možnost zdravljenja kroničnega hepatitisa C. Izsledki teh raziskav so pokazali, da monoterapija z ribavirinom

ni imela nobenega učinka na uničenje virusa hepatitisa (HCV-RNA) ali na izboljšanje jetrnega histološkega izvida po 6 do 12 mesecih terapije in nadaljnjih 6 mesecih spremljanja bolnikov.

### Klinična varnost in učinkovitost

#### Odrasla populacija

Uporabo ribavirina v kombinirani terapiji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b so ovrednotili v številnih kliničnih preskušanjih. V te klinične raziskave so vključili bolnike s kroničnim hepatitisom C, potrjenim s pozitivnim izvidom testa polimerazne verižne reakcije (PCR) na HCV-RNK (> 30 i.e./ml), izvid jetrne biopsije pa je bil v skladu s histološko diagnozo kroničnega hepatitisa brez drugih vzrokov za kronični hepatitis, poleg tega pa so imeli bolniki tudi nenormalne serumske vrednosti ALT.

#### *Predhodno nezdravljeni bolniki*

V treh preskušanjih so raziskovali uporabo interferona pri predhodno nezdravljenih bolnikih, sicer v dveh z ribavirinom + interferonom alfa-2b (C95-132 in I95-143) in v eni z ribavirinom + peginterferonom alfa-2b (C/198-580). V vseh primerih je zdravljenje trajalo eno leto z nadaljnjim šestmesečnim spremljanjem bolnikov. Trajni odziv na koncu spremljanja bolnikov je bil bistveno večji (41 % proti 16 %,  $p < 0,001$ ) zaradi dodatka ribavirina interferonu alfa-2b.

V kliničnih preskušanjih C95-132 in I95-143 se je kombinirana terapija z ribavirinom in interferonom alfa-2b izkazala za statistično značilno bolj učinkovito od monoterapije z interferonom alfa-2b (podvojen trajni odziv). Kombinirana terapija je tudi zmanjšala odstotek ponovitev bolezni. To je veljalo za vse HCV genotipe, a še posebej za genotip 1, kjer se je delež ponovitev zmanjšal za 30 % v primerjavi z monoterapijo z interferonom alfa-2b.

V kliničnem preskušanju C/198-580 je 1.530 predhodno nezdravljenih bolnikov leto dni prejelo enega od naslednjih kombiniranih režimov zdravljenja:

- ribavirin (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramov/kg na teden) (n = 511).
- ribavirin (1.000/1.200 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramov/kg na teden en mesec, potem pa 0,5 mikrogramov/kg na teden 11 mesecev) (n = 514).
- ribavirin (1.000/1.200 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 mio i.e. trikrat na teden) (n = 505).

V tem preskušanju je bila kombinacija ribavirina in peginterferona alfa-2b (1,5 mikrogramov/kg na teden) bistveno bolj učinkovita od kombinacije ribavirina in interferona alfa-2b, še posebej pri bolnikih, okuženih z genotipom 1. Trajni virološki odziv so ocenjevali na podlagi odziva šest mesecev po prenehanju zdravljenja.

HCV genotip in začetna vrednost virusne obremenitve sta prognostična dejavnika, za katera je znano, da vplivata na odziv. Vendar pa je bil odziv v tej raziskavi odvisen tudi od odmerka ribavirina, ki so ga dajali v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b. Pri bolnikih, ki so prejeli > 10,6 mg/kg ribavirina (800 mg odmerek pri značilnem 75 kg težkem bolniku, je bil delež odziva bistveno višji kot pri tistih, ki so prejeli  $\leq 10,6$  mg/kg ribavirina, ne glede na genotip ali virusno obremenitev (Preglednica 6), delež odziva pri tistih, ki so prejeli > 13,2 mg/kg ribavirin, pa je bil še višji.

<b>Preglednica 6</b> Trajni virološki odziv pri uporabi ribavirina + peginterferon alfa-2b (po odmerku ribavirina [mg/kg], genotipu in virusni obremenitvi)				
HCV genotip	Odmerek ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
<b>Vsi genotipi</b>	<b>vsi</b>	<b>54 %</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>
	$\leq 10,6$	50 %	41 %	27 %
	$> 10,6$	61 %	48 %	47 %
<b>Genotip 1</b>	<b>vsi</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	$\leq 10,6$	38 %	25 %	20 %
	$> 10,6$	48 %	34 %	34 %

Genotip 1 ≤ 600.000 i.e./ml	vsi	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotip 1 > 600.000 i.e./ml	vsi	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
<b>Genotip 2/3</b>	<b>vsi</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R ribavirin (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramov/kg)

P0,5/R ribavirin (1.000/1.200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 do 0,5 mikrogramov/kg)

I/R ribavirin (1.000/1.200 mg) + interferon alfa-2b (3 mio i.e.)

V ločenem preskušanju je 224 bolnikov z genotipom 2 ali 3 prejelo peginterferon alfa-2b v odmerku 1,5 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden, v kombinaciji z ribavirinom v odmerku od 800 mg do 1.400 mg peroralno, v času 6 mesecev (glede na telesno maso - 1.400 mg za bolnike s telesno maso > 105 kg; vključeni so bili le 3 bolniki) (**Preglednica 7**). 24 % bolnikov je imelo mostno fibrozo ali cirozo (Knodell 3/4).

<b>Preglednica 7</b> Virološki odziv ob koncu zdravljenja, trajni virološki odziv in ponovitev bolezni po HCV genotipih in virusni obremenitvi*			
	Peginterferon alfa-2b v odmerku 1,5 µg/kg enkrat na teden plus ribavirin v odmerku 800 do 1.400 mg na dan		
	odziv ob koncu zdravljenja	trajni virološki odziv	ponovitev bolezni
<b>Vsi preiskovanci</b>	<b>94 % (211/224)</b>	<b>81 % (182/224)</b>	<b>12 % (27/224)</b>
<b>HCV 2</b>	<b>100 % (42/42)</b>	<b>93 % (39/42)</b>	<b>7 % (3/42)</b>
≤ 600.000 i.e./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 i.e./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
<b>HCV 3</b>	<b>93 % (169/182)</b>	<b>79 % (143/182)</b>	<b>14 % (24/166)</b>
≤ 600.000 i.e./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 i.e./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

\*Vsakega preiskovanca z nemerljivo koncentracijo HCV-RNA ob obisku v 12. tednu spremljanja bolnikov ali z manjkajočimi podatki ob obisku v 24. tednu spremljanja bolnikov so šteli med bolnike s stalnim virološkim odzivom. Vsakega preiskovanca z manjkajočimi podatki v časovnem obdobju 12. tedna spremljanja bolnikov in po njem pa so ob obisku v 24. tednu spremljanja bolnikov šteli med bolnike brez virološkega odziva.

V pivotnem kombiniranem preskušanju so bolniki bolje prenašali 6-mesečno kot enoletno terapijo: prekinitev zdravljenja 5 % v primerjavi s 14 %, prilagoditev odmerka 18 % v primerjavi z 49 %.

V neprimerjanem preskušanju je 235 bolnikov, ki so bili okuženi z virusom genotipa 1 in so imeli majhno virusno obremenitev (< 600.000 i.e./ml), prejelo peginterferon alfa-2b v odmerku 1,5 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden, v kombinaciji z ribavirinom v odmerku, izračunanem glede na telesno maso. Skupna stopnja stalnega virološkega odziva po 24-tedenskem zdravljenju je bila 56 %. 41 % preiskovancev (97/235) ni imelo merljivih koncentracij HCV-RNA v plazmi v 4. in 24. tednu zdravljenja. V tej podskupini bolnikov je bila stopnja stalnega virološkega odziva 92 % (89/97). Vmesna analiza je pokazala visoko stopnjo stalnega virološkega odziva v tej podskupini (n=49), ki je bila tudi prospektivno potrjena (n=48).

Omejena količina predhodnih podatkov kaže, da je lahko zdravljenje, ki traja 48 tednov, povezano z večjo stopnjo stalnega virološkega odziva (11/11) in z manjšim tveganjem za relaps (0/11 v primerjavi s 7/96 po 24 tednih zdravljenja).

V velikem randomiziranem preskušanju so primerjali varnost in učinkovitost 48-tedenskega zdravljenja z dvema shemama peginterferona alfa-2b in ribavirin a [peginterferon alfa-2b v odmerku 1,5 µg/kg in 1 µg/kg subkutano enkrat na teden, oboje v kombinaciji z ribavirinom 800 do 1.400 mg peroralno na dan (v dveh deljenih odmerkih)] in zdravljenja s peginterferonom alfa-2a 180 µg enkrat

na teden subkutano z ribavirinom od 1.000 do 1.200 mg peroralno na dan (v dveh deljenih odmerkih) pri 3.070 odraslih s kroničnim hepatitisom C genotipa 1, ki se še niso zdravili s tem zdravilom. Odziv bolnikov na zdravljenje so merili na podlagi trajnega virološkega odziva (SVR - Sustained Virologic Response), ki je opredeljen kot nemerljiva koncentracija HCV-RNA v 24. tednu po koncu zdravljenja (glejte **Preglednico 8**).

**Preglednica 8 Virološki odziv v 12. tednu zdravljenja, odziv ob koncu zdravljenja, pogostnost ponovnih izbruhov bolezni\* in trajni virološki odziv (SVR)**

Terapevtska skupina	% (število) bolnikov		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + ribavirin	peginterferon alfa-2b 180 µg + ribavirin
Virološki odziv pri bolnikih z nemerljivo koncentracijo HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (456/1035)
Odziv ob koncu zdravljenja*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Ponovni izbruh bolezni*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
TVO*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
TVO pri bolnikih z nemerljivo koncentracijo HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja	81 (328/407)	82 (303/366)	74 (344/466)

\*PCR test za določitev HCV-RNA s spodnjo mejo kvantifikacije 27 i.e./ml

Kriterij za ukinitiv zdravljenja je bila odsotnost zgodnjega virološkega odziva do 12. tedna zdravljenja (merljiva koncentracija HCV-RNA z zmanjšanjem za < 2 log<sub>10</sub> glede na začetne vrednosti).

V vseh treh terapevtskih skupinah so bile pogostnosti trajnega virološkega odziva podobne. Pri Američanih črne rase (kar je znani negativen prognostični dejavnik za izkoreninjenje HCV) je zdravljenje s kombinirano terapijo peginterferonom alfa-2b (1,5 µg/kg) in ribavirinom vodilo do večje pogostnosti trajnega virološkega odziva kot pri odmerku peginterferona alfa-2b 1 µg/kg. Pri odmerku peginterferona alfa-2b 1,5 µg/kg z odmerkom ribavirina pa so bile pogostnosti trajnega virološkega odziva nižje pri bolnikih s cirozo, pri tistih z normalnimi vrednostmi ALT, pri tistih z začetnim virusnim bremenom > 600.000 i.e./ml in pri tistih, ki so bili starejši od 40 let. Američani bele rase so imeli večjo pogostnost trajnega virološkega odziva kot Američani črne rase. Med bolniki z nemerljivimi koncentracijami HCV-RNA ob koncu zdravljenja je bila pogostnost ponovnih izbruhov bolezni 24%.

*Predvidljivost trajnega virološkega odziva pri predhodno nezdravljenih bolnikih*

Virološki odziv do 12. tedna je opredeljen kot najmanj 2-log zmanjšanje virusne obremenitve ali nemerljive koncentracije HCV-RNA, dober napovednik za trajen odziv. Virološki odziv do 4. tedna, opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena za najmanj 1-log ali nemerljive koncentracije HCV-RNA. Za navedene časovne točke (4. teden zdravljenja in 12. teden zdravljenja) so pokazali, da napovedujejo trajni virološki odziv (**Preglednica 9**).

<b>Preglednica 9</b> Napovedna vrednost virološkega odziva med kombiniranim zdravljenjem z zdraviloma peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg in ribavirin od 800 do 1.400 mg		
	Negativna	Pozitivna

	Ni odziva v tednu zdravljenja	Ni trajnega odziva	Negativna napovedna vrednost	Odziv v tednu zdravljenja	Trajni odziv	Positivna napovedna vrednost
<b>Genotip 1*</b>						
<b>Do 4. tedna*** (n=950)</b>						
Negativen izvid testa na HCV-RNA	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
Negativen izvid testa na HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za $\geq 1$ log	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Do 12. tedna*** (n=915)</b>						
Negativen izvid testa na HCV-RNA	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)
Negativen izvid testa na HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za $\geq 2$ log	206	205	N/A <sup>†</sup>	709	402	<b>57 %</b> (402/709)
<b>Genotip 2, 3**</b>						
<b>Do 12. tedna (n= 215)</b>						
Negativen izvid testa na HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za $\geq 2$ log		1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)

\*Genotip 1 naj prejme 48 tednov zdravljenja.

\*\* Genotipa 2 in 3 naj prejmeta 24 tednov zdravljenja.

\*\*\* Predstavljeni izsledki se nanašajo na eno časovno točko. Možno je, da manjka en bolnik oziroma da je imel v 4. tednu in v 12. tednu različna rezultata.

<sup>†</sup> V protokolu so bili uporabljeni naslednji kriteriji: Če je izvid določanja HCV-RNA v 12. tednu pozitiven in se je virusno breme zmanjšalo za  $< 2 \log_{10}$  glede na začetne vrednosti, naj bolnik preneha z zdravljenjem. Če pa je izvid določanja HCV-RNA v 12. tednu pozitiven in za  $\geq 2 \log_{10}$  manjši od začetne vrednosti, pa v 24. tednu ponovno opravite določanje vrednosti HCV-RNA in če je izvid pozitiven, naj bolnik preneha z zdravljenjem.

#### *Bolniki, sočasno okuženi s HCV in HIV*

Pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV, sta bili opravljeni dve preskušnji. V **Preglednici 10** je predstavljen odziv bolnikov na zdravljenje pri obeh preskušanjih. Študija 1 (RIBAVIC; P01017) je bila randomizirana, multicentrična študija, v katero so vključili 412 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi tudi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki bo prejela ribavirin (800 mg/dan) in peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/teden), ali pa v skupino, ki bo prejela ribavirin (800 mg/dan) in

interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden) v času 48 tednov, s 6-mesečnim spremljanjem. Študija 2 (P02080) je bila randomizirana, enocentrična študija, v katero so vključili 95 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi tudi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki bo prejela ribavirin (800-1.200 mg/dan glede na telesno maso) in peginterferon alfa-2b (100 ali 150 µg/teden glede na telesno maso) ali pa ribavirin (800-1.200 mg/dan glede na telesno maso) in interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden). Zdravljenje je trajalo 48 tednov, bolnike pa so spremljali 6 mesecev, razen tistih, ki so bili okuženi z genotipoma 2 ali 3 in so imeli virusno breme < 800.000 i.e./ml (Amplicor) - te so zdravili 24 tednov in jih spremljali 6 mesecev.

**Preglednica 10** Stalni virološki odziv glede na genotip po jemanju zdravila v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV

	Študija 1 <sup>1</sup>			Študija 2 <sup>2</sup>		
	Ribavirin (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ teden)	Ribavirin (800 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden)	Vrednost p <sup>a</sup>	Ribavirin (800-1200 mg/dan <sup>d</sup> ) + peginterferon alfa-2b (100 ali 150 <sup>c</sup> µg/teden)	Ribavirin (800-1200 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden)	Vrednost p <sup>b</sup>
Vsi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio i.e. = milijonov mednarodnih enot

a: vrednost p pri Cochran-Mantel Haenszelovem testu hi-kvadrat

b: vrednost p pri testu hi-kvadrat

c: preiskovanci s telesno maso < 75 kg so prejeli 100 µg peginterferona alfa-2b na teden, preiskovanci s telesno maso ≥ 75 kg pa so prejeli 150 µg peginterferona alfa-2b na teden.

d: odmerek ribavirina je znašal 800 mg za bolnike s telesno maso < 60 kg, 1000 mg za bolnike s telesno maso od 60 do 75 kg in 1200 mg za tiste s telesno maso > 75 kg.

<sup>1</sup>Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S in sod. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

<sup>2</sup>Laguno M, Murillas J, Blanco J.L in sod. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

#### Histološki odziv na zdravljenje

V študiji 1 so biopsijo jeter opravili pred in po zdravljenju - na voljo so podatki za 210 od 412 preiskovancev (51 %). Pri preiskovancih, zdravljenih z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, sta se zmanjšali tako ocena po Metavirju kot ocena po Ishaku. Ta upad je bil statistično značilen pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje (-0,3 pri oceni po Metavirju in -1,2 pri oceni po Ishaku) in stabilen (-0,1 pri oceni po Metavirju in -0,2 pri oceni po Ishaku) pri tistih, ki se niso odzvali na zdravljenje. Kar zadeva aktivnost bolezni, se je pri približno eni tretjini bolnikov s stalnim odzivom pokazalo izboljšanje, pri nobenem od bolnikov pa ni prišlo do poslabšanja. Glede fibroze v tej študiji niso opazili izboljšanja, steatoza pa je bila bistveno izboljšana pri bolnikih, okuženih z genotipom 3 virusa HCV.

#### Predhodno zdravljeni bolniki

- Ponovno zdravljenje s peginterferonom alfa-2b v kombinaciji z zdravilom Ribavirin Mylan v primeru neuspešnega prejšnjega zdravljenja (za bolnike s ponovitvijo bolezni in tiste, ki se niso odzvali na predhodno terapijo):



V neprimerjalnem preskušanju so skupaj 2293 bolnikov z zmerno do hudo fibrozo, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje s kombinacijo interferona alfa in ribavirina neuspešno, ponovno zdravili s peginterferonom alfa-2b v odmerku 1,5 mikrograma/kg enkrat na teden subkutano, v kombinaciji z zdravilom Ribavirin Mylan v odmerku, odvisnem od bolnikove telesne mase. Neuspešnost prejšnjega zdravljenja so opredelili kot ponovitev bolezni (relaps) ali odsotnost odziva na zdravljenje (bolniki so imeli pozitiven izvid na HCV-RNA ob koncu najmanj 12-tedenskega zdravljenja).

Bolniki, ki so imeli negativen izvid na HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja, pa so nadaljevali z zdravljenjem še 48 tednov, po zdravljenju pa so jih spremljali še 24 tednov. Odziv v 12. tednu so opredelili kot nezaznavno količino HCV-RNA po 12. tednih zdravljenja. Stalen virološki odziv (SVR) pa je bil opredeljen kot nezaznavna vrednost HCV-RNA 24 tednov po zdravljenju (**Preglednica 11**).

**Preglednica 11** Stopnje odziva na ponovno zdravljenje v primeru, predhodno neuspešnega zdravljenja

	Bolniki, pri katerih je bila vrednost HCV-RNA nemerljiva v 12. tednu zdravljenja in SVR pri ponovnem zdravljenju				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Skupaj*
	Odziv v 12. tednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % IZ	Odziv v 12. tednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % IZ	SVR % (n/N) 99 % IZ
Skupaj	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 32,6, 58,2	21,7 (497/2293) 19,5, 23,9
Predhodni odziv					
Ponovitev bolezni	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Genotip 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
Genotip 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,3)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
Neodzivni (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 (188/1385) 11,2, 15,9
Genotip 1/4	23,0 (182/790)	41,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1242) 7,7, 12,1
Genotip 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
Genotip					
1	30,6 (243/1135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
METAVIR Ocena fibroze					
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
Začetno virusno breme					
HVL (>600 000 i.e./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1441) 14,1, 19,1

LVL ( $\leq 600\ 000$ i.e./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: Neodzivni bolniki so opredeljeni kot tisti, ki imajo pozitiven izvid na serumsko ali plazemsko HCV-RNA ob koncu najmanj 12 tednov zdravljenja.

Plazemska vrednost HCV-RNA je bila izmerjena s raziskovalnim kvantitativnim testom polimerazne verižne reakcije v centralnem laboratoriju.

\*V skupini, ki so jo nameravali zdraviti, je bilo 7 ljudi, pri katerih ni bilo mogoče potrditi najmanj 12 tednov predhodnega zdravljenja.

Skupaj je imelo v 12. tednu zdravljenja približno 36 % (821/2286) bolnikov nezaznavne koncentracije HCV-RNA v plazmi, kar so merili z raziskovalnim testom (meja detekcije 125 i.e./ml). V tej podskupini je bila stopnja stalnega virološkega odziva 56 % (463/823). Pri bolnikih s predhodno neuspešnim zdravljenjem z nepegiliranim interferonom oziroma s pegiliranim interferonom in negativnim izvidom v 12. tednu sta bili pogostnosti stalnega virološkega odziva 59 % oziroma 50 %. Med 480 bolniki z zmanjšanjem količine virusa za  $> 2$  log vrednosti, vendar še vedno z merljivo količino virusa v krvi v 12. tednu zdravljenja, je z zdravljenjem nadaljevalo skupaj 188 bolnikov. Pri teh bolnikih je vrednost SVR znašala 12 %.

Pri bolnikih, ki se niso odzvali na predhodno zdravljenje s pegiliranim interferonom ali ribavirinom, je bila verjetnost, da se bodo odzvali na ponovno zdravljenje v 12. tednu, manjša kot pri tistih, ki se niso odzvali na zdravljenje z nepegiliranim interferonom alfa/ribavirinom (12,4 % v primerjavi z 28,6 %). Če pa se je v 12. tednu pojavil odziv na zdravljenje, je bila razlika v stalnem virološkem odzivu (SVR) majhna, ne glede na predhodno zdravljenje ali bolnikov predhodni odziv na zdravljenje.

- Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo bolezni z ribavirinom in interferonom alfa-2b v kombinirani terapiji

V dveh preskušanjih so raziskovali uporabo kombinacije ribavirina + interferona alfa-2b pri bolnikih s ponovitvijo bolezni (C95-144 in I95-145); 345 bolnikov s kroničnim hepatitisom, pri katerih se je bolezen ponovila po predhodnem zdravljenju z interferonom, so zdravili šest mesecev, in jih nato spremljali še šest mesecev. Pri kombinirani terapiji ribavirinom + interferonom alfa-2b je bil trajen virološki odziv kar desetkrat večji kot pri monoterapiji z interferonom alfa-2b (49 % proti 5 %,  $p < 0,0001$ ). Ta koristen učinek se je ohranjal ne glede na standardne napovedne dejavnike odziva na interferon alfa-2b, npr. virusno breme, HCV genotip in histološka stopnja bolezni.

#### Dolgoročni podatki o učinkovitosti - Odrasli bolniki

V dve veliki, dolgoročni študiji spremljanja bolnikov po zdravljenju v prejšnjih študijah so vključili skupaj 1071 bolnikov po končanem zdravljenju z nepegiliranim interferonom alfa-2b (z ribavirinom ali brez njega) ter 567 bolnikov po končanem zdravljenju s pegiliranim interferonom alfa-2b (z ribavirinom ali brez njega). Namen teh študij je bil oceniti dolžino trajnega virološkega odziva (SVR) in tudi vpliv nadaljnega negativnega izvida testov na prisotnost virusa na klinični izid bolezni. Pri 462 bolnikih oziroma pri 327 bolnikih je bilo opravljeno najmanj 5-letno dolgoročno spremljanje. V študijah se je bolezen ponovila pri dvanajstih od 492 bolnikov s trajnim virološkim odzivom iz prve skupine in le pri 3 od 366 bolnikov s trajnim virološkim odzivom iz druge skupine.

Kaplan-Meierjeva ocena nadaljnega neprekinjenega trajnega odziva v času 5 let je znašala 97 % (95 % IZ: 97-99 %) pri bolnikih, ki so prejeli nepegiliran interferon alfa-2b (z ribavirinom ali brez njega), oziroma 99 % (95 % IZ: 98-100 %) pri tistih, ki so prejeli pegiliran interferon alfa-2b (z ribavirinom ali brez njega).

Stalni virološki odziv (SVR – »sustained virologic response«) po zdravljenju kronične okužbe z virusom hepatitisa C z interferonom alfa-2b (pegiliranim ali nepegiliranim, z ribavirinom ali brez njega) vodi dodolgotrajnega očistka virusa ter tako odpravi jetrno okužbo in omogoči klinično »ozdravitev« kronične okužbe z virusom hepatitisa C. To pa ne pomeni, da ne bo prišlo do jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

#### Pediatrična populacija:

##### *Kombinirana terapija ribavirina in peginterferon alfa-2b*

Otroke in mladostnike, stare od 3 do 17 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi koncentracijami HCV-RNA so vključili v multicentrično preskušanje in jih zdravili z ribavirinom 15 mg/kg na dan in pegiliranim interferonom alfa-2b 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  enkrat na teden v času 24 ali 48 tednov, glede na njihov genotip HCV in virusno breme na začetku preskušanja. Vse bolnike so spremljali še

24 tednov po zdravljenju. Zdravljenje je prejelo skupaj 107 bolnikov, od tega je bilo 52 % žensk, 89 % belcev, 67 % jih je imelo HCV genotipa 1 in 63 % jih je bilo starih < 12 let. Skupina bolnikov, vključenih v preskušanje, je bila sestavljena predvsem iz otrok z blagim do zmernim hepatitisom C. Zaradi pomanjkanja podatkov pri otrocih z močno napredovalo boleznijo in zaradi nevarnosti za pojav neželenih učinkov je treba pri tej skupini bolnikov skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja s kombinacijo ribavirina in pegiliranega interferona alfa-2b (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8). Izsledki študije so povzeti v **preglednici 12**.

**Preglednica 12** Pogostnosti trajnega virološkega odziva ( $n^{a,b}$  (%)) pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih po genotipu in dolžini zdravljenja - vsi preizkušanci  
n = 107

	24 tednov	48 tednov
Vsi genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotip 1	-	38/72 (53 %)
Genotip 2	14/15 (93 %)	-
Genotip 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotip 4	-	4/5 (80 %)

a: Odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot nemerljiva vrednost HCV-RNA v 24. tednu po zdravljenju, spodnja meja detekcije = 125 i.e./ml.

b: n = število preizkušancev, ki so se odzvali na zdravljenje, in število preizkušancev z določenim genotipom virusa ter določena dolžina zdravljenja.

c: Bolniki z genotipom 3 in majhnim virusnim bremenom (< 600.000 i.e./ml) so prejeli 24-tedensko zdravljenje, tisti z genotipom 3 in velikim virusnim bremenom ( $\geq 600.000$  i.e./ml) so prejeli 48-tedensko zdravljenje.

#### Kombinirana terapija ribavirina in interferona alfa-2b

Otroci in mladostniki, stari od 3 do 16 let in s kombiniranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi količinami HCV RNA (kar je ocenil osrednji laboratorij z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR), so bili vključeni v dve multicentrični preskušnji in so ribavirin prejemali v odmerku 15 mg/kg na dan skupaj z interferonom alfa-2b v odmerku 3 mio i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden v času enega leta, čemur je sledilo 6-mesečno spremljanje po zdravljenju. V študijo je bilo vključenih 118 bolnikov; od tega je bilo 57 % moških, 80 % bolnikov bele rase, 78 % bolnikov z genotipom 1 in 64 % otrok, starih  $\leq 12$  let. Populacija je vključevala predvsem otroke z blagim do zmernim hepatitisom C. V dveh multicentričnih študijah je bil delež trajnega virološkega odziva pri otrocih in mladostnikih podoben tistemu pri odraslih. Zaradi pomanjkanja podatkov v teh dveh multicentričnih študijah pri otrocih s hudim napredovanjem bolezni in možnostjo pojava neželenih učinkov je potrebno pred uporabo kombinacije z ribavirina in interferona alfa-2b v tej populaciji skrbno pretehtati razmerje med koristnostjo zdravljenja in tveganjem. (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8). Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 13**.

**Preglednica 13** Trajen virološki odziv pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih

	Ribavirin 15 mg/kg na dan + interferon alfa-2b 3 mio i.e./m <sup>2</sup> 3-krat na teden
Skupni odziv <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Število (%) bolnikov

a. Opredeljeno kot vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR ob koncu zdravljenja in v obdobju spremljanja bolnikov.

## Dolgoročni podatki o učinkovitosti zdravila –pediatrična populacija

### *Ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b*

Petletna dolgoročna opazovalna spremljevalna študija je zajela 94 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v multicentričnem preskušanju. Triinšestdeset od teh bolnikov je imelo trajen odziv. Namen študije je bilo letno ocenjevanje trajanja trajnega virološkega odziva (SVR - sustained virologic response) in ugotavljanje vpliva nadaljnje virološke negativnosti na klinične izide pri bolnikih, ki so imeli trajen odziv 24 tednov po 24- ali 48-tedenskem zdravljenju s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom. Na koncu 5-letnega obdobja je študijo dokončalo 85 % (80/94) vseh vključenih preiskovancev in 86 % (54/63) tistih s trajnim odzivom. Med 5-letnim spremljanjem ni bilo ponovitve pri nobenem pediatričnem preiskovancu s SVR.

### *Ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2b*

V petletno dolgoročno opazovalno študijo za spremljanje bolnikov so vključili 97 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v dveh prej omenjenih multicentričnih preskušanjih. 70 % (68/97) vseh v študijo vključenih preizkušancev je študijo dokončalo in od tega jih je 75 % (42/56) doseglo trajni virološki odziv. Namen študije je bil opravljati letne ocene ohranjanja trajnega virološkega odziva (SVR - sustained virologic response) in oceniti vpliv nadaljnjega negativnega izvida o navzočnosti virusa na klinični izid zdravljenja pri bolnikih, ki so pokazali trajni virološki odziv 24 tednov po 48-tedenskem zdravljenju z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Pri vseh pediatričnih bolnikih razen enega se je ohranil trajni virološki odziv med dolgoročnim spremljanjem po zaključku zdravljenja z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Kaplan-Meierjeva ocena ohranitve trajnega virološkega odziva v času 5 let pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa-2b in ribavirinom, znaša 98 % [95 % IZ: 95 %, 100 %]. Poleg tega so bile pri 8 % bolnikov (51/52), ki so imeli normalne vrednosti ALT v 24. tednu spremljanja, ob njihovem zadnjem obisku ohranjene normalne vrednosti ALT.

SVR po zdravljenju kronične okužbe s HCV z nepegiliranim interferonom alfa-2b z ribavirinom vodi do dolgoročnega očistka virusa, s čimer zagotovimo odpravo jetrne okužbe in klinično 'ozdravitev' kronične okužbe s HCV. To pa ne izključuje pojave jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo, vključno s hepatokarcinomom.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Ribavirin se hitro absorbira po zaužitju enkratnega odmerka (srednji  $T_{max}$  = 1,5 ure), čemur sledita hitra faza porazdelitve in faze podaljšanega izločanja (razpolovna doba absorpcije, porazdelitve in izločanja po enkratnem odmerku so 0,05, 3,73 in 79 ur). Absorpcija zdravila je obsežna. Približno 10 % radioaktivno označenega odmerka se izloči z blatom, vendar je absolutna biološka uporabnost zdravila približno 45 % do 65 %, verjetno zaradi presnove pri prvem prehodu skozi jetra. Po enkratnih odmerkih od 200 do 1200 mg ribavirina je odvisnost  $AUC_{0-\infty}$  od odmerka linearna. Volumen porazdelitve je približno 5000 l. Ribavirin se ne veže na plazemske beljakovine.

Prehajanje ribavirina v neplazemskih prostorih so najobsežneje proučevali na eritrocitih in ugotovili, da poteka predvsem preko ekvibracijskega nukleozidnega prenašalca tipa  $e_s$ . Ta vrsta prenašalca je prisotna na skoraj vseh vrstah celic in je morda odgovorna za velik porazdelitveni volumen ribavirina. Razmerje koncentracij ribavirina v polni krvi proti plazmi je približno 60 proti 1; prebitek ribavirina v polni krvi pa je v obliki ribavirinskih nukleotidov, sekvstriranih v eritrocitih.

### Porazdelitev

Ribavirin ima dve presnovni poti: 1) reverzibilno fosforilacijsko pot ter; 2) razgradno pot, ki obsega deribozilacijo in amidno hidrolizo in tvori triazolski karboksikislinski presnovek. Tako ribavirin kot njegovi triazolski karboksamidni in triazolski karboksikislinski presnovki se izločajo tudi prek ledvic.

Za ribavirin so dokazali veliko inter- in intraindividualno farmakokinetično variabilnost po enkratnem peroralnem odmerku (variabilnost pri posamezniku je bila približno 30 % tako za  $AUC$  kot za  $C_{max}$ ). To je lahko posledica obsežne presnove pri prvem prehodu skozi jetra in porazdelitve v okviru krvnega prostora in iz njega.

### Izločanje

Po večkratnem odmerjanju se ribavirin obsežno kopiči v plazmi, s šestkratnim razmerjem med vrednostima  $AUC_{12\text{ ur}}$  za večkratno in za enkratno odmerjanje. Po peroralnem odmerjanju ribavirina 600 mg dvakrat na dan je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v približno štirih tednih; srednja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 2200 ng/ml. Po prekinitvi odmerjanja je bila razpolovna doba približno 298 ur, kar je verjetno odraz počasnega izločanja zdravila iz neplazemskih prostorov.

Prehajanje v semensko tekočino: Proučevali so prehajanje ribavirina v semensko tekočino.

Koncentracija ribavirina v semenski tekočini je približno dvakrat večja kot v serumu, vendar ko so ocenili sistemsko izpostavljenost ribavirinu pri partnerki po spolnem odnosu z zdravljenim bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

Učinek hrane: Biološka uporabnost enkratnega peroralnega odmerka ribavirina se je povečala ob sočasnem zaužitju zdravila z zelo mastnim obrokom (tako  $AUC_{\text{if}}$  kot  $C_{\text{max}}$  sta se povečala za 70 %). Možno je, da je bila povečana biološka uporabnost v tej raziskavi posledica zakasnjene absorpcije ribavirina ali spremenjenega pH. Klinični pomen izsledkov te raziskave z enkratnim odmerkom ni znan. V ključnem preskušanju klinične učinkovitosti so bolnikom naročili, naj za doseganje kar največje plazemske koncentracije ribavirina zdravilo jemljejo sočasno s hrano.

Delovanje ledvic: Pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic je bila farmakokinetika ribavirina po enkratnem odmerku spremenjena (povečanje  $AUC_{\text{if}}$  in  $C_{\text{max}}$ ) glede na kontrolno skupino (očistek kreatinina  $>90$  ml/minuto). Kot kaže, je to posledica zmanjšanja navideznega očistka ribavirina pri tovrstnih bolnikih. Hemodializa praktično ne spremeni koncentracije ribavirina.

Delovanje jeter: Pri bolnikih z blagimi, zmernimi ali hudimi motnjami delovanja jeter (A, B ali C po Child-Pughu) je farmakokinetika enkratnih odmerkov ribavirina podobna kot pri normalnih preiskovancih iz kontrolne skupine.

Starejši bolniki ( $\geq 65$  let starosti): Specifičnih farmakokinetičnih raziskav pri starostnikih niso opravljali, vendar v populacijski farmakokinetični raziskavi starost ni bila ključni dejavnik kinetike ribavirina - odločilni dejavnik je delovanje ledvic.

Populacijska farmakokinetična analiza je bila opravljena z uporabo redko vzorčenih serumskih koncentracij iz štirih kontroliranih kliničnih preskušanj. Razviti model očistka je pokazal, da so glavne sospremenljivke telesna masa, spol, starost in serumski kreatinin. Pri moških je bil očistek približno 20 % večji kot pri ženskah. Očistek se je povečeval kot funkcija telesne mase in je upadal po 40. letu. Kaže, da so učinki teh sospremenljivk na očistek ribavirina omejenega kliničnega pomena zaradi precejšnje rezidualne variabilnosti, ki je ta model ni upošteval.

### Pediatrična populacija

#### *Ribavirin v kombinirani terapiji s peginterferonom alfa-2b*

V klinični študiji so ovrednotili farmakokinetične lastnosti ribavirina in peginterferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C po jemanju večkratnih odmerkov. Pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli odmerek peginterferona alfa-2b  $60\ \mu\text{g}/\text{m}^2$  na teden, prilagojen glede na telesno površino, je bila napovedana logaritemska vrednost ocene razmerja izpostavljenosti zdravilu v času odmernega intervala za 58 % (90 % IZ: 141-177 %) večja od ugotovljene vrednosti pri odraslih, ki so prejeli odmerek  $1,5\ \mu\text{g}/\text{kg}$  na teden. Farmakokinetika ribavirina (pri uporabi normaliziranega odmerka) v tem preskušanju je bila podobna farmakokinetiki, ugotovljeni v prejšnji študiji uporabe ribavirina v kombinaciji z interferonom alfa-2b pri otrocih in mladostnikih ter pri odraslih bolnikih.

#### *Ribavirin v kombinirani terapiji z interferonom alfa-2b*

Farmakokinetične lastnosti pri večkratnem odmerjanju kapsul zdravila Ribavirin Mylan in interferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C v starosti od 5 do 16 let so povzete v **Preglednici 14**. Farmakokinetika ribavirina in interferona alfa-2b (z normaliziranim odmerkom) je podobna pri odraslih in otrocih ali mladostnikih.

<b>Preglednica 14</b> Srednja vrednost (% CV) farmakokinetičnih parametrov pri večkratnem odmerjanju interferona alfa-2b in kapsul zdravila Ribavirin Mylan otrokom ali mladostnikom s kroničnim hepatitisom C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg na dan v obliki 2 deljenih odmerkov (n = 17)	<b>Interferon alfa-2b</b> 3 mio i.e./m <sup>2</sup> 3-krat na teden (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Navidezni očistek l/h/kg	0,27 (27)	ni bil določen

\*AUC<sub>12</sub> (ng x h/ml) za ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (i.e. x h/ml) za interferon alfa-2b

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

**Ribavirin:** Ribavirin je bil pri vseh živalskih vrstah, pri katerih so bile opravljene študije, embriotoksičen, teratogen ali oboje v odmerkih, precej manjših od priporočenega odmerka za človeka. Beležili so malformacije lobanje, ustnega neba, oči, čeljusti, udov, okostja in prebavil. Incidenca in jakost teratogenih učinkov sta se povečevali z večanjem odmerka. Preživetje plodov in potomcev je bilo zmanjšano.

V študiji toksičnosti zdravila za podganje mladiče so pri mladičih, ki so jim 7. do 63. dne po rojstvu dajali odmerke 10, 25 in 50 mg/kg ribavirina, so ugotovili od odmerka odvisno splošno zmanjšanje rasti, ki se je kasneje pokazalo kot rahlo zmanjšanje telesne mase, razdalje od temena do trtice in dolžine kosti. Ob koncu obdobja okrevanja so bile spremembe na tibialni in femoralni kosti minimalne, čeprav so bile na splošno statistično značilne v primerjavi s kontrolno skupino samcev pri vseh velikostih odmerka ter pri samcih, ki so prejemale dva največja odmerka v primerjavi s kontrolno skupino. Pri tem niso opazili nikakršnih histopatoloških učinkov na kosti. Poleg tega niso opazili nobenih učinkov ribavirina na razvoj živčevja ali reprodukcijskih organov ter na vedenje živali. Plazemske koncentracije, dosežene pri podganjih mladičih, so bile pod plazemskimi koncentracijami pri ljudeh po prejemu terapijskega odmerka.

V raziskavah na živalih je ribavirin toksičen predvsem za eritrocite. Anemija se pojavi kmalu po začetku jemanja zdravila, vendar je hitro reverzibilna po koncu zdravljenja.

V 3- in 6-mesečni študiji na miših za proučevanje učinkov ribavirina na testise in spermo so se anomalije sperme, pojavile pri odmerku 15 mg/kg in več. Ti odmerki povzročijo pri živalih sistemsko izpostavljenost, ki je bistveno manjša kot pri človeku pri uporabi terapijskih odmerkov. Po koncu zdravljenja je prišlo v enem do dveh ciklih spermatogeneze do praktično popolnega izginotja znakov testikularne toksičnosti ribavirina (glejte poglavje 4.6).

Raziskave genotoksičnosti so pokazale, da ima ribavirin nekaj genotoksičnega delovanja. Ribavirin se je izkazal za aktivnega v transformacijskem testu na celicah Balb/3T3 *in vitro*. Njegovo genotoksično delovanje so beležili tudi v testu na celicah mišjega limfoma pri odmerkih od 20 do 200 mg/kg v testu na mišjih mikronukleusih. Dominantni poskus letalnosti pri podganah je bil negativen, kar pomeni, da je morebitne mutacije pri podganah niso prenašale prek moških gamet.

Konvencionalne študije kancerogenosti pri glodalcih z majhnimi izpostavljenostmi v primerjavi z izpostavljenostjo pri človeku v terapijskih pogojih (faktor 0,1 pri podganah in 1 pri miših) niso pokazale nobene tumorogenosti ribavirina. Poleg tega v 26-tedenski študiji kancerogenosti z uporabo heterozigotnega mišjega modela p53(+/-) ribavirin ni povzročil nastanka tumorjev pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, 300 mg/kg (faktor plazemske izpostavljenosti približno 2,5-večji od izpostavljenosti pri človeku). Te raziskave kažejo, da je kancerogenost ribavirina za človeka malo verjetna.

**Ribavirin in interferon:** Ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b ni povzročil nobenih učinkov, ki ne bi že bili opisani v zvezi s samostojno uporabo obeh učinkovin.

Glavna sprememba v zvezi z zdravljenjem je bila reverzibilna, blaga do zmerna anemija, ki je bila hujša kot pri samostojni uporabi vsake od obeh učinkovin.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Vsebina kapsule:

mikroristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
kroskarmeloza natrij  
povidon

Ovoj kapsule:

želatina  
titanov dioksid (E171)

Napis na kapsuli:

šelak  
propilenglikol  
koncentrirana raztopina amonijaka  
rumen železov oksid (E172)  
indigotin (E132)  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Plastenke: 36 mesecev

Pretisni omoti: 36 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Plastenke: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omoti: Za shranjevanje niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ribavirin Mylan kapsule so pakirane v:

HDPE plastenke, zaprto z za otroke varno (CR) polipropilensko (PP) navojno zaporko s po 84, 112, 140 ali 168 kapsul.

Pretisne omote:

Kartonska škatla s po 56 ali 168 trdimi kapsulami v PVC/Aclar - aluminijevih pretisnih omotih.

Enoodmerne pretisne omote:

Kartonska škatla s po 56 x 1, 84 x 1, 112 x 1, 140 x 1, 168 x 1 trdo kapsulo v PVC/Aclar - perforiranih aluminijevih enoodmernih pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Generics [UK] Limited,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
Velika Britanija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja: 10. Junij 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BELEŽILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.emea.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet



**DODATEK II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPREHŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVNE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**Zdravilo nima več dovoljenja za promet**

## A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## B. POGOJI ALI OMEJITVE OSKRBE IN UPORABE

- **Pogoji ali omejitve v zvezi z dobavo in uporabo, odrejeni imetniku dovoljenja za promet**

Zdravilo, namenjeno izključno za uporabo na točno določenih specializiranih področjih (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

## C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

### Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

### Periodična posodobljena varnostna poročila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**Zdravilo nima več dovoljenja za promet**

**DODATEK III  
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

škatla

**1. IME ZDRAVILA**

Ribavirin Mylan 200 mg trde kapsule  
ribavirin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg ribavirina

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

vsebuje laktozo  
Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 x 1 trda kapsula  
84 x 1 trda kapsula  
112 x 1 trda kapsula  
140 x 1 trda kapsula  
168 x 1 trda kapsula  
56 trdih kapsul  
84 trdih kapsul  
112 trdih kapsul  
140 trdih kapsul  
168 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POTRUBE UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenke - Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Pretisni omoti – Za shranjevanje niso potrebna posebna navodila.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Generics [UK] Limited,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ribavirin Mylan trde kapsule

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI**

plastenka

**1. IME ZDRAVILA**

Ribavirin Mylan 200 mg trde kapsule  
ribavirin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 200 mg ribavirina

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

vsebuje laktozo  
Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

84 trdih kapsul  
112 trdih kapsul  
140 trdih kapsul  
168 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Generics [UK] Limited,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet



**MINIMALNI PODATKI NA ENOODMERNIH PRETISNIH OMOTIH**

**PVC/Aclar - aluminij**

**1. IME ZDRAVILA**

Ribavirin Mylan 200 mg trde kapsule  
ribavirin

**2. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Generics [UK] Limited,

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**5. OSTALI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

**Zdravilo nima več dovoljenja za promet**

## Navodilo za uporabo

### Ribavirin Mylan 200 mg trde kapsule ribavirin

#### **Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso nevedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo Ribavirin Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ribavirin Mylan
3. Kako uporabljati zdravilo Ribavirin Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ribavirin Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Ribavirin Mylan in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Ribavirin Mylan vsebuje zdravilno učinkovino ribavirin. Zdravilo Ribavirin Mylan ustavi razmnoževanje številnih vrst virusov, vključno z virusom hepatitisa C. Zdravilo Ribavirin Mylan se ne sme uporabljati brez interferona alfa-2b. Zdravilo Ribavirin Mylan se ne sme uporabljati kot monoterapija.

#### Bolniki, ki se predhodno niso zdravili:

Zdravilo Ribavirin Mylan se uporablja v kombinaciji z interferonom alfa-2b za otroke, stare 3 leta in več, s kroničnim hepatitisom C (HCV), ki se predhodno še niso zdravili. Za otroke in za mladostnike s telesno maso pod 47 kg je na voljo formulacija raztopine.

#### Bolniki, ki so se predhodno zdravili:

Zdravilo Ribavirin Mylan se uporablja v kombinaciji z interferonom alfa-2b za zdravljenje odraslih s kroničnim hepatitisom C, ki so se pred tem odzvali na zdravljenje z interferonom alfa, a se je bolezen ponovila.

Ni podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila Ribavirin Mylan s pegiliranim interferonom ali z drugimi oblikami interferona (tj., razen alfa-2b).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ribavirin Mylan

### Ne uporabljajte zdravila Ribavirin Mylan

Če se katero od navedenega nanaša na vas ali otroka za katerega skrbite, **ne jemljite** zdravila Ribavirin Mylan in **povejte** svojemu zdravniku:

- če ste **alergični** (preobčutljivi) na ribavirin ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste **noseči ali načrtujete nosečnost** (glejte poglavje “Nosečnost, dojenje in plodnost”),
- če **dojite**,
- če ste imeli težave s **srcem** v zadnjih 6 mesecih,
- če imate kakšno resno bolezen, zaradi katere se počutite zelo šibki,
- če imate hudo **ledvično** bolezen in/ali ste na hemodializi,
- če imate resno bolezen **jeter** (razen kroničnega hepatitisa C),
- če imate katero **od krvnih bolezni** kot je anemija (nizko število krvnih celic), talasemija, anemijo srpastih celic,
- če imate avtoimunski hepatitis ali katero drugo **motnjo imunskega sistema**,
- če jemljete katero od zdravil, ki zavirajo delovanje imunskega sistema (ki vas ščitijo pred okužbami in nekaterimi boleznimi).

Otroci in mladostniki ne smete prejemati kombiniranega zdravljenja z zdravilom Ribavirin Mylan in alfa interferonom, če ste imeli v preteklosti resne živčne ali duševne težave, na primer hudo depresijo, samomorilne misli ali poskus samomora.

Opozorilo: Prosim, prebrati morate tudi poglavje “Ne uporabljajte” v navodilih za uporabo interferon alfa-2b, preden začnete kombinirano zdravljenje s tem zdravilom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ribavirin Mylan se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če se med zdravljenjem pojavijo simptomi hude alergijske reakcije, **nemudoma** poiščite zdravniško pomoč (npr. težave z dihanjem, piskanje v prsih ali koprivnica).

### Otroci in mladostniki, ki tehtajo manj kot 47 kg:

Uporaba zdravila Ribavirin Mylan v obliki kapsule ni priporočena. Za otroke stare 3 leta in več in mladostnike, ki tehtajo manj kot 47 kg je na voljo zdravilo ribavirin peroralna raztopina.

*Zdravniku morate povedati, če ste vi ali otrok za katerega skrbite:*

- odrasel, ki ste imeli hude **živčne ali duševne motnje**, zmedenost, izgubo zavesti ali **samomorilne misli** oziroma če ste kdaj **poskusili narediti samomor**,
- kdaj imeli **depresijo** ali če se pri vas pojavijo simptomi, povezani z depresijo (npr. žalostno razpoloženje, občutek potrnosti ipd.) med zdravljenjem s tem zdravilom (glejte poglavje 4 “Možni neželeni učinki”),
- če ste **ženska v rodni dobi** (glejte poglavje “Nosečnost, dojenje in plodnost”),
- če ste **moški** in je vaša partnerica v rodni dobi (glejte poglavje “Nosečnost, dojenje in plodnost”),
- če ste imeli resno bolezen **srca** v preteklosti ali imate težave s srcem,
- če ste **starejši od 65 let** ali če imate težave **z ledvicami**,
- kdaj v preteklosti imeli kakršnokoli **resno bolezen**,
- če imate težave s **ščitnico**.

Med zdravljenjem s kombinirano terapijo z zdravilom Ribavirin Mylan in enim od alfa interferonov so poročali o **boleznih zob in dlesni**, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg so med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila Ribavirin Mylan in alfa interferonom poročali tudi o **suhih ustih**, kar lahko škodljivo vpliva na zobe in ustno sluznico. Temeljito si ščetkajte zobe dvakrat na dan in redno hodite na preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi **bruhajo**. Če pride do te reakcije, si morajo potem temeljito sprati usta.

Med zdravljenjem s kombinacijo zdravila Ribavirin Mylan z interferonom alfa imajo bolniki lahko **težave z očmi**, ali v redkih primerih izgubijo vid. Če prejemate ribavirin v kombinaciji z alfa interferonom, boste morali opraviti osnovni pregled oči. Pri vsakem bolniku, ki toži zaradi poslabšanja vida ali o izgubi vida, je treba nemudoma opraviti celoten pregled oči. Bolniki z obstoječimi očesnimi boleznimi (npr. z diabetično ali hipertenzivno retinopatijo) morajo imeti med prejetjem kombinirane terapije z ribavirinom in interferonom alfa periodične očesne preglede. Kombinirano terapijo z ribavirinom in alfa interferonom je treba ukiniti pri tistih bolnikih, ki se jim na novo pojavi očesna bolezen ali se jim poslabša obstoječa očesna bolezen.

Opozorilo: Prosim, prebrati morate tudi poglavje “Opozorila in previdnostni ukrepi” v navodilih za uporabo alfa-2b ali interferon alfa-2b preden začnete s kombiniranim zdravljenjem.

### **Druga zdravila in zdravilo Ribavirin Mylan**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok za katerega skrbite:

- jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste mora žečeli jemati katero koli drugo zdravilo.
- prejemate azatioprin v kombinaciji z ribavirinom in pegiliranim alfa interferonom, ker lahko obstaja povečano tveganje za nastanek hudih krvnih bolezni.
- ste sočasno okuženi z **virusom humane imunske pomanjkljivosti** (HIV pozitivni) in z **virusom hepatitisa C** (HCV) in vas zdravijo z anti HIV terapijo-[nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (**NRTI**) in/ali z visoko aktivno protiretrovirusno terapijo (**HAART**):
- jemljete zdravilo Ribavirin Mylan v kombinaciji z interferonom alfa in z anti-HIV terapijo lahko poveča tveganje za pojav laktacidoze, jetrne odpovedi in krvnih bolezni (zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, ki prenašajo kisik po telesu, določenih belih krvnih celic, ki služijo za boj proti okužbam, in celic za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti).
- jemljete zdravila z **zidovudinom** ali **stavudinom**. Ni znano, ali lahko zdravilo Ribavirin Mylan spremeni delovanje teh zdravil. Zato boste redno opravljati krvne preiskave, da se prepričamo, da se okužba z virusom HIV ne slabša. Če se poslabša, se bo zdravnik odločil, ali je pri vas potrebna sprememba zdravljenja z zdravilom Ribavirin Mylan ali ne. Pri bolnikih zdravljenih s kombinirano terapijo **interferonov alfa z ribavirinom** v kombinaciji z **zidovudinom**, se lahko poveča verjetnost za razvoj anemije (majhno število rdečih krvnih celic). Zato sočasno dajanje zidovudina in ribavirina v kombinirani terapiji z alfa interferoni ni priporočljivo.
- zaradi možnosti pojava laktacidoze (kopčenje mlečne kisline v telesu) in pankreatitisa, dajanje **ribavirina z didanozinom** ni priporočljivo, dajanju **ribavirina in stavudina** pa se je potrebno izogibati.
- Sočasno okuženi bolniki z napredovalo jetrno boleznijo, ki prejemajo terapijo HAART, imajo lahko povečano tveganje za pojav poslabšane jetrne funkcije. Dodatno zdravljenje s samim alfa interferonom ali v kombinaciji z ribavirinom lahko namreč poveča tveganje pri tej podskupini bolnikov.

Opozorilo: Prosim, prebrati morate tudi poglavje “Druga zdravila in zdravilo Ribavirin Mylan” v navodilih za uporabo alfa-2b ali interferon alfa-2b, preden začnete s kombiniranim zdravljenjem z zdravilom Ribavirin Mylan.

### **Zdravilo Ribavirin Mylan skupaj s hrano in pijačo**

Zdravilo Ribavirin Mylan morate jemati s hrano. Glejte poglavje 3.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

#### Nosečnost

Če ste **noseči** ne smete jemati zdravila Ribavirin Mylan. Zdravilo Ribavirin Mylan je lahko zelo škodljivo za **nerojenega** otroka (plod).

Tako bolnice kot bolniki morajo biti **posebno previdni** pri spolnih odnosih, če obstaja kakršna koli možnost za zanositev:

- **Dekle ali ženska** v rodni dobi:  
Vaš test nosečnosti mora biti negativen pred zdravljenjem, vsak mesec med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. O tem se pogovorite z zdravnikom.
- **Moški:**

Ne smete imeti spolnih odnosov z nosečo žensko brez **uporabe kondoma**. Tako boste zmanjšali potencialno nevarnost za prehajanje ribavirina v telo ženske.

Če vaša partnerka trenutno ni noseča, a je v rodni dobi, mora opraviti test nosečnosti vsak mesec med vašim zdravljenjem in še 7 mesecev po koncu zdravljenja.

Vi in vaša partnerka morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito v času jemanja ribavirina in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja. Pogovorite se o tem z zdravnikom (glejte poglavje "Ne uporabljajte zdravila Ribavirin Mylan").

#### Dojenje

Če ste **doječa** mati, ne smete jemati zdravila Ribavirin Mylan. Pred začetkom jemanja zdravila Ribavirin Mylan morate prenehati z dojenjem.

#### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ribavirin Mylan ne vpliva na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji, medtem ko imata interferon alfa-2b lahko vpliva na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji. Če zaradi tega zdravljenja postanete utrujeni, zaspani ali zmedeni, ne vozite in ne upravljajte s stroji.

#### Zdravilo Ribavirin Mylan vsebuje laktozo

Vsaka kapsula zdravila Ribavirin Mylan vsebuje majhno količino **laktoze**.

Če vam je zdravnik povedal, da **ne prenašate nekaterih sladkorjev**, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

### 3. Kako uporabljati zdravilo Ribavirin Mylan

#### Splošne informacije o jemanju zdravila Ribavirin Mylan:

Če je otrok, za katerega skrbite, star **manj kot 3 leta**, mu zdravila Ribavirin Mylan ne smete dajati.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Česte negotovi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ne prekoračite predpisanega odmerka in zdravilo jemljite tako dolgo kot vam je predpisal zdravnik. Zdravnik vam je določil ustrezen odmerek zdravila Ribavirin Mylan na podlagi vaše telesne mase ali telesne mase otroka za katerega skrbite.

Za kontrolo vaše krvi, ledvic in funkcije jeter vam bodo izvajali **standardne krvne preiskave**.

- Redno boste opravljali krvne preiskave, da bo zdravnik ugotovil, ali je zdravljenje pri vas učinkovito.
- Glede na izvide teh preiskav bo zdravnik lahko spremenil/prilagodil število trdih kapsul, ki jih vi ali otrok za katerega skrbite jemljeta, in vam predpisal drugo velikost pakiranja zdravila Ribavirin Mylan in/ali spremenil dolžino zdravljenja.
- Če imate hude težave z ledvicami ali jetri oz. če se tovrstne težave pojavijo, bo zdravljenje ustavljeno.

Priporočeni odmerki zdravila glede na bolnikovo telesno maso so podani v spodnji preglednici:

1. Pojčite vrstico, v kateri je podana ustrezna telesna masa odraslega bolnika oziroma otroka ali mladostnika.  
Opomba: Če je otrok mlajši od 3 let, zdravila ne smete uporabiti.
2. vzdolž te vrstice je v sosednjem stolpcu podano število trdih kapsul, ki naj jih bolnik jemlje.  
Opomba: Če se navodila zdravnika razlikujejo od količin, ki so navedene v spodnji preglednici, upoštevajte zdravnikova navodila.
3. Če imate kakršnakoli vprašanja glede odmerka, se posvetujte z zdravnikom.

Ribavirin Mylan trde kapsule za peroralno uporabo – odmerek, določen na podlagi telesne mase		
Telesna masa odrasle osebe (kg)	Običajni dnevni odmerek zdravila Ribavirin Mylan	Število 200 mg kapsul
< 65	800 mg	2 kapsuli zjutraj in 2 kapsuli zvečer

65 – 80	1.000 mg	2 kapsuli zjutraj in 3 kapsule zvečer
81 - 105	1.200 mg	3 kapsule zjutraj in 3 kapsule zvečer
> 105	1.400 mg	3 kapsule zjutraj in 4 kapsule zvečer
<b>Telesna masa otroka ali mladostnika (kg)</b>	<b>Običajni dnevni odmerek zdravila Ribavirin Mylan</b>	<b>Število 200 mg kapsul</b>
47 – 49	600 mg	1 kapsula zjutraj in 2 kapsuli zvečer
50 – 65	800 mg	2 kapsuli zjutraj in 2 kapsuli zvečer
> 65	<i>glejte odmerjanje za odrasle in ustrezno število trdih kapsul</i>	

Predpisani odmerek zaužijte z vodo, med jedjo. Trdih kapsul ne smete žvečiti. Za otroke in mladostnike, ki ne morejo pogoltniti trde kapsule je na voljo peroralna raztopina ribavirina.

Opozorilo: Zdravilo Ribavirin Mylan se lahko uporablja samo v kombinaciji s interferonom alfa-2b za virusno okužbo s hepatitisom C. Za popolnejše informacije morate prebrati tudi poglavje “Kako uporabljati zdravilo” v navodilih za uporabo interferon alfa-2b.

Interferoni, ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom Ribavirin Mylan lahko povzročijo neobičajno utrujenost. Če si zdravilo injicirate sami ali če ga dajete otroku, ga dajte pred spanjem.

**Če ste uporabili večji odmerek zdravila Ribavirin Mylan, kot bi smeli**  
Čimprej obvestite zdravnika ali farmacevta.

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Ribavirin Mylan**

Če si sami dajete kombinirano terapijo zdravila Ribavirin Mylan z interferonom alfa-2b ali če dajete terapijo otroku za katerega skrbite, vzemite/dajte pozabljeni odmerek čimprej še isti dan. Če je minil že ves dan, se posvetujte z zdravnikom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Prosim, prebrati morate tudi poglavje “Možni neželeni učinki” v navodilih za uporabo alfa-2b ali interferon alfa-2b.

Kot vsa zdravila in lahko tudi to zdravilo v kombinaciji z zdravilom z interferonom alfa neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ni nujno, da se bodo pri vas pojavili vsi ti neželeni učinki, če pa se pojavijo, boste zaradi njih lahko potrebovali zdravniško pomoč.

##### **Psihični in motnje in centralni živčni sistem:**

Nekateri bolniki postanejo med jemanjem ribavirina v okviru kombiniranega zdravljenja z enim od interferonov depresivni. V nekaterih primerih so se pojavile misli kako ogroziti življenje drugih, samomorilne misli ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), posamezni bolniki pa so dejansko naredili samomor. Če opazite, da postajate depresivni ali imate samomorilne misli oz. se je vaše obnašanje spremenilo, morate poiskati nujno medicinsko pomoč. Po potrebi prosite družinskega člana ali dobrega prijatelja, naj vam pomaga biti pozoren na znake depresije ali spremembe obnašanja.

Otroci in mladostniki so še bolj nagnjeni k depresiji kadar so zdravljeni z ribavirinom in interferonom alfa. Takoj se posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če kažejo neobičajne simptome obnašanja, se počutijo depresivno ali če želijo škodovati sebi ali drugim.

##### **Rast in razvoj (otroci in mladostniki):**

V času enoletnega zdravljenja z zdravilom Ribavirin Mylan v kombinaciji z interferonom alfa-2b nekateri otroci in mladostniki niso zrasli ali niso pridobili na telesni masi toliko, kot bi pričakovali. Nekateri otroci tudi niso dosegli pričakovane telesne višine v obdobju 1 do 12 let po zaključku zdravljenja.

**Nemudoma se posvetujte z zdravnikom**, če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov med zdravljenjem v kombinaciji z alfa interferoni:

- bolečine v prsih ali trdovraten kašelj; spremembe srčnega utripa, omedlevica;
- zmedenost, depresivnost; samomorilne misli ali agresivno obnašanje, poskus samomora, misli kako ogroziti življenje drugih ;
- občutek odrevenelosti ali mravljincev;
- težave s spanjem, razmišljanjem ali zbranostjo;
- hude želodčne bolečine; črno ali smolnato blato; kri v urinu ali blatu; bolečine v križu ali ob strani;
- bolečine ali težave z odvajanjem urina;
- hude krvavitve iz nosu;
- zvišana telesna temperatura ali mrzlica, ki nastopi nekaj tednov po začetku zdravljenja;
- težave z vidom ali sluhom;
- hud kožni izpuščaj ali pordelost.

*Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*

- zmanjšanje števila rdečih krvničk (ki lahko povzroči utrujenost, zasoplost in omotico); zmanjšanje števila nekaterih belih krvničk (zaradi katerega boste lahko bolj občutljivi za različne okužbe),
- težave s koncentracijo, občutek tesnobe ali živčnosti, nihanje razpoloženja, občutek depresivnosti ali razdražljivosti, občutek utrujenosti, težave z usnavljanjem ali zbujanje ponoči,
- kašelj, suha usta, faringitis (vnetje žrela),
- driska, omotica, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, glavobol, slabost, mrzlica s tresenjem, virusna okužba, bruhanje, občutek šibkosti,
- izguba apetita, hujšanje, želodčne bolečine,
- suha koža, draženje, bolečina ali pordelost na mestu injiciranja, izpadanje las, srbenje, mišične bolečine, bolečine v sklepih in mišicah, izpuščaj.

*Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*

- zmanjšanje števila krvnih celic, odgovornih za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti, kar lahko vodi do nagnjenosti k rasti tanku podplutb in spontanih krvavitvah; zmanjšanje števila določenih belih krvnih celic, ki jim pravimo limfociti in skrbijo za boj proti okužbam; zmanjšanje delovanja žleze ščitnice (zaradi česar se boste lahko počutili utrujeno, depresivno, povečala se bo občutljivost na mrzlo in drugi simptomi); previsoka koncentracija sladkorja ali sečne kisline (kot pri protinu) v krvi, nizka koncentracija kalcija v krvi, huda anemija,
- glivične ali bakterijske okužbe, jok, vznemirjenost, izguba spomina, slabšanje spomina, živčnost, nenormalno obnašanje, agresivno vedenje, jeza, občutek zmedenosti, pomanjkanje zanimanja za karkoli, duševne motnje, spreminjanje razpoloženja, neobičajne sanje, želja po samoposkodovanju, občutek zaspanosti, težave s spanjem, pomanjkanje zanimanja za spolnost ali nezmožnost imeti spolne odnose, vrtoglavica (občutek vrtenja),
- zamegljen vid ali motnje vida, bolečine ali draženje v očesu ali okužba očesa, suhe ali solzene oči, spremembe sluha ali glasu, zvonjenje v ušesih, ušesne okužbe, ušesne bolečine, herpesni izpuščaji (herpes simpleks), spremembe okusa, izguba okusa, krvavitve iz dlesni ali ranice v ustih, vročičen jezik, vnetje oz. bolečnost jezika, vnetje dlesni, problemi z zobmi, migrena, okužbe dihal, sinusitis, krvavitve iz nosu, neproduktiven kašelj, hitro ali težko dihanje, zamašen nos ali izcedek iz nosu, žeja, okvara zob,
- šum na srcu (nenavaden zvok bitja srca), bolečine ali nelagodje v prsih, občutek slabosti, slabo počutje, pordelost, povečano potenje, netoleranca za toploto in prekomerno potenje, nizek ali visok krvni tlak, palpitanje (razbijanje srca), hitro bitje srca,
- napihnjenost, zaprtje, slaba prebava, napenjanje v črevesju (plini oz. flatus), povečan tek, razdraženo debelo črevo, draženje prostate, zlatenica (porumenitev kože), vodeno blato, bolečina



na desni strani telesa okoli reber, povečana jetra, želodčne težave, pogosta potreba po odvajanju surina in odvajanje večje količine urina kot običajno, okužbe sečil, nenormalen urin,

- težke, neredne ali odsotne menstruacije, nenormalno močne in dolge menstruacije, boleče menstruacije, motnje jajčnikov ali nožnice, bolečine v dojkah, težave z erekcijo,
- nenormalna tekstura las, akne, artritis, podplutbe, ekcem (vneta, pordela, srbeča in suha koža, na kateri so lahko tudi ranice z izcedkom), koprivnica, povečana ali zmanjšana občutljivost za dotik, bolezninohtov, mišični spazem, občutek odrevenelosti ali mravljincev, bolečine v udih, bolečina na mestu injiciranja, bolečine v sklepih, tresenje rok, psoriaza, zabuhle ali otekle roke in gležnji, občutljivost na sončno svetlobo, izpuščaj s privzdignjenimi pikčastimi lisami po koži, pordelost kože ali kožne bolezni, otekel obraz, otekle žleze (otekle bezgavke), napete mišice, tumor (nedoločen), negotovost med hojo, motnje ravnovesja vode.

*Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*

- slišati ali videti neobstoječe podobe,
- srčni napad, napad panike,
- preobčutljivostna reakcija na zdravilo,
- vnetje trebušne slinavke, bolečine v kosteh, sladkorna bolezen,
- mišična šibkost.

*Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov*

- epileptični napadi (krči),
- pljučnica,
- sladkorna bolezen, revmatoidni artritis, težave z ledvicami,
- črno ali krvavo blato, huda bolečina v trebuhu,
- sarkoidoza (bolezen, za katero so značilni trdovratno zvišani telesna temperatura, hujšanje, bolečine in otekanje sklepov, kožne spremembe in otekle bezgavke),
- vaskulitis.

*Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov*

- samomor,
- možganska kap (možganskožilni dogodek)

*Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti*

- misli kako ogroziti življenje drugih,
- manija (pretirano in nerazumno navdušenje),
- perikarditis (vnetje osrčnika), perikardno iztekanje [nabiranje tekočine med perikardom (osrčnikom) in srcem],
- sprememba barve jezika.

#### **Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Pri uporabi kombinacije zdravila Ribavirin Mylan trde kapsule in zdravil, ki vsebujejo interferon alfa-2b, so pri **otrocih in mladostnikih** poročali o pojavu naslednjih neželenih učinkov:

*Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (ki lahko povzroči utrujenost, zasoplost in omotico); zmanjšanje števila nevtrofilcev (zaradi česar boste lahko bolj dovzetni za različne okužbe),
- zmanjšanje delovanja žleze ščitnice (zaradi česar se boste lahko počutili utrujeno, depresivno, povečala se bo vaša občutljivost na mraz in drugi simptomi),
- občutek depresivnosti ali razdražljivosti, občutek slabosti v želodcu, slabo počutje, nihanje razpoloženja, občutek utrujenosti, težave z uspavanjem ali zbujanje ponoči, virusna okužba, občutek šibkosti,
- driska, omotica, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, glavobol, izguba ali povečanje apetita, hujšanje, zmanjšana hitrost rasti (višina in telesna masa), bolečina na desni strani reber, faringitis (vnetje žrela), mrzlica s tresenjem, želodčne bolečine, bruhanje,

- suha koža, izpadanje las, draženje, bolečina ali pordelost na mestu injiciranja, srbenje, mišične bolečine, bolečine v sklepih in mišicah, izpuščaji.

*Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*

- zmanjšanje števila krvnih celic, odgovornih za strjevanje krvi, ki jim pravimo trombociti (kar lahko vodi do nagnjenosti k nastanku podplutb in spontanah krvavitvah),
- previsoka koncentracija trigliceridov v krvi, previsoka koncentracija sečne kisline v krvi (kot pri protinu), povečano delovanje žleze ščitnice (ki lahko povzroči živčnost, neprenašanje vročine in čezmerno potenje, hujšanje, razbijanje srca in tresenje),
- vznemirjenost, jeza, agresivno vedenje, vedenjske motnje, težave s koncentracijo, čustvena nestabilnost, omedlevica, občutek tesnobe ali živčnosti, občutek mrazenja, občutek zmedenosti, občutek nemira, občutek zaspanosti, pomanjkanje zanimanja za kar koli ali zmanjšana pozornost, spremembe razpoloženja, bolečine, slaba kakovost spanja, hoja v spanju, poskus samomora, težave s spanjem, neobičajne sanje, želja po samopoškodovanju,
- bakterijske okužbe, prehlad, glivične okužbe, motnje vida, suhe ali solzne oči, ušesne okužbe, draženje ali bolečine v očesu ali okužba očesa, spremembe okusa, spremembe glasu, herpesni izpuščaji, kašelj, vnetje dlesni, krvavitve iz nosu, draženje nosne sluznice, bolečine v ustih, faringitis (vnetje žrela), hitro dihanje, okužbe dihal, luskavost ustnic in razjede v ustnih koticah, zasoplost, sinusitis, kihanje, ranice v ustih, vnetje jezika, zamašen nos ali izcedek iz nosu, bolečine v žrelu, zobobol, zobni absces, boleznii zob, vrtoglavica (občutek vrtenja), slabost,
- bolečine v prsih, pordelost, palpitanje (razbijanje srca), hiter srčni utrip,
- motnje delovanja jeter,
- refluks želodčne kisline, bolečine v hrbtu, močenje postelje, zaprtje, boleznii želodca in požiralnika ali danke, inkontinenca, povečan apetit, vnetje želodčne in črevesne sluznice, želodčne težave, vodeno blato,
- motnje uriniranja, okužbe sečil,
- težke, neredne ali odsotne menstruacije, nenormalno močne in dolge menstruacije, motnje nožnice, vnetje nožnice, bolečine v modih, pojav moških telesnih značilnosti,
- akne, podplutbe, ekcem (vneta, pordela, srbeča in suha koža, na kateri so lahko tudi ranice z izcedkom), povečana ali zmanjšana občutljivost za dotik, povečano potenje, povečani mišični gibi, napetost mišic, draženje ali srbenje na mestu injiciranja, bolečine v udih, boleznii nohtov, občutek odrevenelosti ali mravljincev, bledica kože, izpuščaji s privzdignjenimi pikčastimi lisami po koži, tresenje rok, pordelost kože ali kožne boleznii, obarvanje kože, občutljivost na sončno svetlobo, ranice na koži, otekanje zaradi kopičenja presežka vode, otekle žleze (otekle bezgavke), tresenje, tumor (nedoločen).

*Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*

- nenormalno vedenje, motnje čustvovanja, strah, nočne more,
- krvavitev iz sluznice, ki oblagata notranjo površino očesnih vek, zamegljen vid, zaspanost, neprenašanje vročote, srbenje oči, obrazne bolečine, vnetje dlesni,
- tiščanje v prsni, težko dihanje, pljučne okužbe, neprijeten občutek v nosu, pljučnica, piskanje v pljučih,
- nizek krvni tlak,
- povečana jetra,
- boleče menstruacije,
- srbenje v predelu zadnjika (podančice ali askaride), izpuščaji z mehurji (herpes zoster ali pasovec), zmanjšana občutljivost za dotik, trzanje mišic, bolečine po koži, bledica, luščenje kože, pordelost, otekanje.

Pri odraslih, otrocih in mladostnikih so poročali tudi o poskusih poškodovanja samega sebe.

Zdravilo Ribavirin Mylan v kombinaciji z zdravilom z alfa interferonom lahko povzroči tudi:

- aplastično anemijo, aplazijo rdečih krvnih celic (stanje, pri katerem telo preneha izdelovati rdeče krvne celice oziroma se njihovo nastajanje zmanjša): ta motnja povzroči hudo anemijo, med njene simptome pa sodijo neobičajna utrujenost in pomanjkanje energije,
- prividi,
- okužba zgornjih in spodnjih dihal,

- vnetje trebušne slinavke,
- hud izpuščaj, ki je povezan s pojavom mehurjev v ustih, nosu, očeh in na drugih sluznicah (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom), toksično epidermalno nekrolizo (mehurjenje in luščenje povrhnje plasti kože).

Pri uporabi kombinacije zdravila Ribavirin Mylan in zdravil, ki vsebujejo alfa interferon, so poročali tudi o pojavu naslednjih neželenih učinkov:

- nenormalne misli, slišanje ali videnje stvari, ki jih ni, spremenjeno duševno stanje, dezorientacija,
- angioedem (otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju),
- sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (avtoimunska vnetna bolezen, ki prizadene oči, kožo in sluznice ušes ter ovojnice možganov in hrbtenjače),
- bronhokonstrikcija in anafilaksija (huda alergijska reakcija po vsem telesu), neprekinjen kašelj,
- očesne težave, vključno z okvaro mrežnice, zamašitvijo mrežnične arterije, vnetjem očesnega živca, otekanjem očesa in belimi lisami na mrežnici (na mrežnici se pojavijo bele usedline),
- povečanje trebuha, zgaga, težave z odvajanjem blata ali boleče odvajanje blata,
- akutne preobčutljivostne reakcije, vključno z urtikarijo (koprivnico), podplutbami, močnimi bolečinami v udih, bolečinami v nogah ali stegnih, zmanjšanjem obsega gibov, okorelostjo, sarkoidozo (za to bolezen so značilni trdovratna zvišana telesna temperatura, hujšanje, sklepne bolečine in otekanje sklepov, kožne spremembe in otekle žleze).

Zdravilo Ribavirin Mylan v kombinaciji s ali interferonom alfa-2b lahko povzroči tudi:

- temen, moten ali nenormalno obarvan urin,
- težave z dihanjem, spremembe srčnega utripa, bolečine v prsih, bolečine navzdol po levi roki, bolečine v čeljustih,
- izgubo zavesti,
- nezmožnost premikanja, povešanje ali izgubo moči obraznih mišic, izgubo občutka za dotik,
- izgubo vida.

**Če imate katerega od naštetih simptomov, morate vi ali vaš negovalec nemudoma poklicati zdravnika.**

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa C in virusom HIV ter se zdravijo z zdravilom Ribavirin Mylan v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, obstaja povečano tveganje za pojav laktacidoze, odpovedovanja ledvic in krvne motnje (zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ter rdečih celic za strjevanje krvi, ki se imenujejo trombociti).

Pri bolnikih, ki so okuženi z virusom hepatitisa C in virusom HIV in se zdravijo z zdravilom Ribavirin Mylan v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b so se pojavili naslednji dodatni neželeni učinki: ustne gobice, spremembe v količini in porazdelitvi telesne maščobe, zmanjšanje števila belih krvnih celic, zmanjšan apetit, povečane ravni gama-glutamyltransferaze (encima, ki ga proizvajajo jetra, ki je povezan z zmanjšano okvaro jetrnih celic), bolečine v hrbtu, povečane ravni amilaze (encima, ki je prisoten v krvi) in mlečna kislina, hepatitis, povečane ravni lipaze (encima, ki je potreben za absorpcijo in presnovo hranljivih snovi v črevesju) in bolečine v okončinah.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom, ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v Prilogi V\*. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Ribavirin Mylan**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki ali pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca..

Plastenke shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za kapsule v pretisnih omotih niso potrebni posebni pogoji shranjevanja.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je izgled kapsul spremenjen.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Ribavirin Mylan**

- zdravilna učinkovina je ribavirin, ena trda kapsula vsebuje 200 mg ribavirina
- pomožne snovi so natrijeva kroskarmeloza, laktoza monohidrat, mikrokrstana celuloza, povidon. Ovoj kapsule vsebuje želatino in titanov dioksid (E171). Oznaka na ovoju kapsule vsebuje šelak, propilen glikol, močno raztopino amonijaka, barvila (E172, E132, E171).

### **Izgled zdravila Ribavirin Mylan in vsebina pakiranja**

Trde kapsule zdravila Ribavirin Mylan so bele, neprozorne, trde kapsule z natisom iz zelenega črnila.

Trde kapsule zdravila Ribavirin Mylan so na voljo v različnih velikostih pakiranj:

HDPE plastenka, zaprta z za otroke varno (CR) polipropilensko (PP) navojno zaporko s po 84, 112, 140 ali 168 kapsul.

Pretisni omoti:

Kartonska škatla s po 56 ali 168 trdimi kapsulami v PVC/Aclar - aluminijevih pretisnih omotih.

Enoodmerni pretisni omoti:

Kartonska škatla s po 56 x 1, 84 x 1, 112 x 1, 140 x 1, 168 x 1 trdo kapsulo v PVC/Aclar - perforiranih aluminijevih enoodmernih pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Vaš zdravnik bo določil velikost pakiranja, ki je za vas najbolj ustrezna.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Generics [UK] Limited,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
Velika Britanija

### **Izdelovalec**

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

Velika Britanija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Ceská republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EPH  
Τηλ: +30 210 9936410

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
tel: +34 93 378 6200

**France**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

George Borg Barthet Ltd  
Tel: +356 21244205

**Nederland**

Mylan B.V.  
Tel: + 31 6 933 2997080

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: +357 24656165

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-555 227 50

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Zdravilo nima več dovoljenja za promet**

**Zdravilo nima več dovoljenja za promet**

#### **Priloga IV**

Znanstveni sklepi in podlaga za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom

## Znanstveni sklepi

Glede na Poročilo odbora PRAC o oceni PSUR-ov za zdravila, ki vsebujejo ribavirin, so znanstveni sklepi sledeči:

Ta PSUSA zajema letno obdobje z dnem zaključka vnosa podatkov 24. julij 2013.

Imetnik dovoljenja za promet je predal oceno signala hiperpigmentacija jezika v skladu z zahtevo v predhodnem PSUR-u za zdravilo Rebetol. Število primerov pigmentacije jezika, o katerih so do danes poročali za ribavirin in/ali peginterferon alfa 2b, čeprav so nekateri od njih nezadostno dokumentirani, je signifikantno. V poročilih o primerih iz literature so na splošno poročali o pozitivnem učinku prenehanja zdravljenja (s počasnim izginjanjem simptomov) po zaključku protivirusnega zdravljenja, kar govori v prid povezanosti z zdravilom. Ta ocena je vodila do zaključka, da dvojno zdravljenje s ribavirinom in in peginterferonom lahko povzroči pigmentacijo jezika. Zato odbor PRAC priporoča vključitev tega neželenega učinka v poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila za peroralne oblike zdravil, ki vsebujejo ribavirin. Ustrezno je treba posodobiti tudi Navodilo za uporabo.

Nadalje je bilo navedeno, da morajo biti v informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo ribavirin, vključeni naslednji neželeni učinki: tinnitus, hipotenzija, vaskulitis in cerebralna vaskularna ishemija. Zato odbor PRAC priporoča, da se ti neželeni učinki dodajo v informacije o zdravilu za tista zdravila, ki jih ne vključujejo.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi sklepi odbora PRAC.

### **Podlaga za priporočilo za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih sklepov za zdravila, ki vsebujejo ribavirin, je odbor CHMP mnenja, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo zdravilno učinkovino ribavirin, ob upoštevanju predlaganih sprememb informacij o zdravilu, ugodno.

Odbor CHMP priporoča, naj se pogoji dovoljenja za promet z zdravilom spremenijo.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet