

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ribavirin Mylan 200 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg ribavirina.

Pomoćna tvar(i) s poznatim učinkom: jedna tvrda kapsula sadrži 15 mg laktoze hidrata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Bijelo neprozirno tijelo kapsule sa zelenim natpisom „riba/200” i bijela neprozirna kapica sa zelenim natpisom „riba/200”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ribavirin Mylan je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C i mora se koristiti isključivo u kombinaciji s interferonom alfa-2b (odrasli, djeca u dobi od 3 ili više godina i adolescenti). Ribavirin Mylan ne smije se primjenjivati kao monoterapija.

Nema podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka Ribavirin Mylan s drugim oblicima interferona (tj. interferonima koji ne pripadaju skupini alfa-2b).

U odjeljku Sažeci opisa svojstava lijeka za interferon alfa-2b molimo potražite posebne informacije o propisivanju tog lijeka.

Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

Odrasli bolesnici (starosti 18 godina ili više): Ribavirin Mylan je, u kombinaciji s interferonom alfa-2b, indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa svim vrstama kroničnog hepatitisa C osim genotipa 1, koji prethodno nisu bili liječeni, nemaju dekompenziranu funkciju jetre, imaju povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i pozitivan nalaz ribonukleinske kiseline virusa hepatitisa C (HCV-RNK) u serumu (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijski bolesnici (djeca starosti 3 godine i starija i adolescenti):

: Ribavirin Mylan je u kombinaciji s interferonom alfa-2b indiciran za liječenje djece i adolescenata u dobi od 3 ili više godina koji imaju sve oblike kroničnog hepatitisa C osim genotipa 1, prethodno nisu bili liječeni, nemaju dekompenziranu funkciju jetre i imaju pozitivan nalaz serumske HCV-RNK. Kod odlučivanja da se liječenje ne odgađa do odrasle dobi, bitno je uzeti u obzir da kombinirana terapija dovodi do zastoja u rastu koji u određenih bolesnika može biti nepovratan. Odluku o liječenju se mora donijeti za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dio 4.4).

Prethodno neuspješno liječeni bolesnici

Odrasli bolesnici: Ribavirin Mylan je u kombinaciji s interferonom alfa-2b indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su reagirali na prethodnu monoterapiju interferonom alfa (uz normalizaciju ALT-a na kraju liječenja), ali u kojih je nakon toga došlo do relapsa (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Ribavirin Mylan mora se koristiti u kombinaciji s interferonom alfa-2b.

Molimo proučite također Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) interferona alfa-2b za informacije o propisivanju koje se odnose na taj proizvod.

Doziranje

Doza lijeka Ribavirin Mylan određuje se na temelju tjelesne težine bolesnika (**Tablica 1**). Ribavirin Mylan kapsule primjenjuju se peroralno svakoga dana, u dvije odvojene doze (ujutro i navečer), uz obrok.

Odrasli bolesnici: Ribavirin Mylan se mora uzimati u kombinaciji s interferonom alfa-2b (3 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] triput tjedno).

Primjenjeni režim se mora odabrati na temelju očekivane djelotvornosti i sigurnosti kombiniranog liječenja za pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Tablica 1 Doza lijeka Ribavirin Mylan prema tjelesnoj težini		
Težina bolesnika (kg)	Dnevna doza lijeka Ribavirin Mylan	Broj kapsula od 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65 – 80	1000 mg	5 ^b
81 – 105	1200 mg	6 ^c
> 105	1400 mg	7 ^d

a: 2 ujutro, 2 navečer

b: 2 ujutro, 3 navečer

c: 3 ujutro, 3 navečer

d: 3 ujutro, 4 navečer

Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b:

Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja preporučuje se bolesnike liječiti najmanje šest mjeseci. Tijekom tih kliničkih ispitivanja u kojima su bolesnici liječeni godinu dana, nije bilo vjerojatno da će bolesnici koji nisu pokazali virološki odgovor nakon 6 mjeseci liječenja (HCV-RNK ispod najniže granice detekcije) postići trajan virološki odgovor (HCV-RNK ispod najniže granice detekcije 6 mjeseci nakon prestanka liječenja).

Trajanje liječenja – bolesnici koji nisu prethodno liječeni

- Ostali genotipovi koji nisu genotip 1: Odluku o produljenju liječenja na godinu dana u bolesnika s negativnim nalazom HCV-RNK nakon šest mjeseci liječenja se mora donijeti na temelju drugih prognostičkih faktora (npr. dob > 40 godina, muški spol, premoštavajuća fibroza).

Trajanje liječenja – ponovno liječenje

- Genotip 1: Liječenje treba nastaviti tijekom daljnjih 6 mjeseci (primjerice, tijekom ukupno godinu dana) u bolesnika koji iskazuju negativnu HCV-RNK nakon 6 mjeseci liječenja.
- Ostali genotipovi koji nisu genotip 1: Odluku o produljenju liječenja na godinu dana u bolesnika s negativnim nalazom HCV-RNK nakon šest mjeseci liječenja se mora donijeti na

temelju drugih prognostičkih faktora (npr. dob > 40 godina, muški spol, premoštavajuća fibroza).

Pedijatrijska populacija :

Napomena:

(Za pacijente tjelesne težine < 47 kg ili one koji ne mogu (pro)gutati kapsule, dostupna je oralna otopina ribavirina koju se mora koristiti ako je to potrebno).

Doziranje za djecu i adolescente određuje se na temelju tjelesne težine za Ribavirin Mylan, a prema tjelesnoj površini za interferon alfa-2b.

Doze koje će se primjenjivati za kombiniranu terapiju s interferonom alfa-2b u pedijatrijskih bolesnika:

U kliničkim ispitivanjima provedenima u ovoj populaciji ribavirin se primjenjivao u dozi od 15 mg/kg/dan, a interferon alfa-2b u dozi od 3 milijuna internacionalnih jedinica (MIU)/m² triput na tjedan (**Tablica 2**).

Tablica 2 Pedijatrijska doza lijeka Ribavirin Mylan prema tjelesnoj težini kad se koristi s interferonom alfa-2b u djece i adolescenata		
Težina bolesnika (kg)	Dnevna doza lijeka Ribavirin Mylan	Broj kapsula od 200 mg
47 – 49	600 mg	3 kapsule ^a
50 – 65	800 mg	4 kapsule ^b
> 65	Vidjeti tablicu doziranja za odrasle (Tablica 1)	

^a1 ujutro, 2 navečer

^b2 ujutro, 2 navečer

Trajanje liječenja u djece i adolescenata

- Genotipovi 2 ili 3: Preporučeno trajanje liječenja je 24 tjedna.

Prilagodba doze za sve bolesnike

Ako tijekom terapije lijekovima Ribavirin Mylan i interferonom alfa-2b nastupe teške nuspojave ili poremećaji laboratorijskih nalaza, potrebno je prilagoditi dozu svakog lijeka dok se nuspojave ne povuku. U kliničkim su ispitivanjima utvrđene smjernice za prilagodbu doze (vidjeti Smjernice za prilagodbu doziranja, **Tablica 3**). Budući da pridržavanje preporučenih doza može biti od važnosti za ishod terapije, mora se davati dozu što sličniju preporučenoj standardnoj dozi. Nije se mogao isključiti potencijalni negativan učinak smanjenja doze ribavirina na rezultate djelotvornosti.

Tablica 3 Smjernice za prilagodbu doziranja za kombiniranu terapiju na temelju laboratorijskih parametara			
Laboratorijske vrijednosti	Smanjiti samo dnevnu dozu lijeka Ribavirin Mylan (vidjeti napomenu 1), ako je:	Smanjiti samo dozu interferona alfa-2b (vidjeti napomenu 2) ako je:	Prekinuti kombiniranu terapiju kad je vrijednost testiranja u nastavku prijavljena:**
Hemoglobin	< 10 g/dl	–	< 8,5 g/dl
Odrasli: hemoglobin u bolesnika sa stabilnom srčanom bolešću u anamnezi Pedijatrijski bolesnici: nije primjenjivo (vidjeti dio 4.4.)	pad hemoglobina za ≥ 2 g/dl tijekom bilo koja 4 tjedna trajanja liječenja (trajno sniženje doze)		< 12 g/dl nakon 4 tjedna liječenja sniženom dozom
Leukociti	–	$< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrofili	–	$< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombociti	–	Odrasli $< 50 \times 10^9/l$ Pedijatrijski bolesnici $< 70 \times 10^9/l$	Odrasli $< 25 \times 10^9/l$ Pedijatrijski bolesnici $< 50 \times 10^9/l$
Direktni bilirubin	–	–	$2,5 \times \text{GGN}^{**}$
Indirektni bilirubin	> 5 mg/dl	–	Odrasli > 4 mg/dl Pedijatrijski bolesnici > 5 mg/dl (tijekom >4 tjedna)
Serumski kreatinin	–	–	$>2,0$ mg/dl
Klirens kreatinina			Prekinite primjenu lijeka Ribavirin Mylan ako je CrCl < 50 ml/min
Alanin aminotransferaza (ALT) ili aspartat aminotransferaza (AST)	–	–	$2 \times$ početne vrijednosti i $> 10 \times \text{GGN}^*$ ili $2 \times$ početna vrijednost i. $10 \times \text{GGN}^*$

* Gornja granica normalnog raspona

** Informacije o prilagodbi doze i obustavi terapije potražite u Sažecima opisa svojstava lijeka za interferon alfa-2b.

Napomena 1: U odraslih bolesnika prvo smanjenje doze lijeka Ribavirin Mylan je za 200 mg/dan (osim u bolesnika koji primaju 1400 mg u kojih se dozu mora smanjiti za 400 mg/dan). Ako je potrebno, drugo smanjenje doze je za dodatnih 200 mg/dan. Bolesnici kojima je doza lijeka Ribavirin Mylan smanjena na dnevnu dozu od 600 mg uzimaju jednu kapsulu od 200 mg ujutro i dvije kapsule od 200 mg navečer.

U oboljele djece i adolescenata koji se liječe lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b smanjiti dozu lijeka Ribavirin Mylan na 7,5 mg/kg/dan.

Napomena 2: U odraslih bolesnika i oboljele djece i adolescenata koji se liječe lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b, smanjite dozu interferona alfa-2b za polovicu.

Posebne populacije

Primjena kod oštećenja funkcije bubrega: Farmakokinetika ribavirina promijenjena je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega zbog smanjenog klirensa kreatinina u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Stoga se preporučuje procijeniti funkciju bubrega u svih bolesnika prije početka liječenja lijekom Ribavirin Mylan. Bolesnici s klirensom kreatinina < 50 ml/min ne smiju se liječiti lijekom Ribavirin Mylan (vidjeti dio 4.3). Bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom potrebno je pažljivije nadzirati zbog mogućeg razvoja anemije. Ako razina kreatinina u serumu poraste na > 2 mg/l, (**Tablica 3**) treba obustaviti terapiju lijekom Ribavirin Mylan i interferonom alfa-2b.

Primjena kod oštećenja funkcije jetre: Čini se da nema farmakokinetičke interakcije između ribavirina i jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Stoga nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Ribavirin Mylan u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Primjena ribavirina je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ili dekompenziranom cirozom jetre (vidjeti dio 4.3).

Primjena u starijih (≥ 65 godina): Čini se da nema značajnog utjecaja dobi na farmakokinetiku ribavirina. Međutim, kao i u mlađih bolesnika, i u starijih se mora provjeriti bubrežna funkcija prije primjene lijeka Ribavirin Mylan (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija (primjena u bolesnika mlađih od 18 godina): Ribavirin Mylan se može primjenjivati u kombinaciji s interferonom alfa-2b u djece (u dobi od 3 ili više godina) i adolescenata. Odabir formulacije ovisi o osobinama pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.1). U tih bolesnika nije provedena procjena sigurnosti i učinkovitosti lijeka Ribavirin Mylan s pegiliranim ili drugim oblicima interferona (tj. interferonima koji ne pripadaju skupini alfa-2b).

Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om: Bolesnici koji primaju nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (eng. *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTI*) zajedno s ribavirinom i interferonom alfa-2b mogu imati povećan rizik od mitohondrijske toksičnosti, laktacidoze i dekompenzacije jetre (vidjeti dio 4.4). Molimo pročitati i odgovarajuće informacije o antiretrovirusnim lijekovima.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenu u dijelu 6.1.
- Trudnice (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.3). Liječenje lijekom Ribavirin Mylan ne smije se započeti dok se ne dobije negativan rezultat testa na trudnoću neposredno prije početka liječenja.
- Dojenje.
- Teška srčana bolest u anamnezi, uključujući nestabilnu ili nekontroliranu srčanu bolest u prethodnih 6 mjeseci (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s teškim, iscrpljujućim bolestima.
- Bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega, bolesnici s klirensom kreatinina < 50 ml/min i/ili bolesnici na hemodijalizi.
- Teško oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B ili C) ili dekompenzirana ciroza jetre.
- Hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih stanica).

Uvođenje peginterferona alfa-2b kontraindicirano je u bolesnika s HCV/HIV-om koji imaju cirozu i rezultat Child-Pugh > 6.

Djeca i adolescenti:

- postojeći ili u anamnezi zabilježen teški psihijatrijski poremećaj, osobito teška depresija, suicidalne misli ili pokušaj samoubojstva.

Zbog primjene u kombinaciji s interferonom alfa-2b:

- autoimuni hepatitis ili autoimuna bolest u anamnezi.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji središnjeg živčanog sustava (SŽS):
--

U nekih su bolesnika primijećeni teški učinci na SŽS, osobito depresija, suicidalne misli i pokušaj samoubojstva za vrijeme liječenja kombiniranom terapijom lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b pa čak i nakon prekida liječenja i to uglavnom tijekom šestomjesečnog perioda praćenja. U djece i adolescenata liječenih lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b suicidalne misli ili pokušaji samoubojstva prijavljeni su češće nego u odraslih bolesnika (2,4 % u odnosu na 1 %), i to tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog praćenja nakon završetka liječenja. Kao i u odraslih bolesnika, u djece i adolescenata opisane su i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresija, emocionalna labilnost i somnolencija). U bolesnika liječenih alfa interferonima opaženi su drugi učinci na SŽS, uključujući agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih, poput homicidalnih ideja), bipolarni poremećaj, manija, konfuzija i promjene mentalnog statusa. Bolesnike se mora pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ili simptomi psihijatrijskih poremećaja. Pojave li se takvi simptomi, nadležni liječnik mora biti svjestan moguće ozbiljnosti ovih nuspojava te se mora razmotriti potreba za odgovarajućim terapijskim zbrinjavanjem. Ako psihijatrijski simptomi potraju ili se pogoršavaju, ili se ustanove suicidalne misli, preporučuje se obustaviti liječenje lijekom Ribavirin Mylan i peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b te pratiti stanje bolesnika i po potrebi osigurati intervenciju psihijatra.

Bolesnici s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim bolestima: Ako se procijeni da je neophodno liječenje lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b u bolesnika s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim bolestima, liječenje smije započeti isključivo nakon odgovarajućeg individualnog dijagnostičkog i terapijskog zbrinjavanja psihijatrijske bolesti.

- Primjena lijeka Ribavirin Mylan i interferona alfa-2b ili peginterferona alfa-2b kontraindicirana je u djece i adolescenata s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim bolestima (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici koji uzimaju/zlorabe sredstva ovisnosti:

Bolesnici zaraženi HCV-om koji istodobno uzimaju sredstva ovisnosti (alkohol, kanabis i sl.) izloženi su povećanom riziku za razvoj psihijatrijskih poremećaja ili egzacerbacije već postojećih psihijatrijskih poremećaja kad se liječe alfa interferonom. Ako se liječenje interferonom alfa u takvih bolesnika ocijeni neophodnim, prije započinjanja terapije mora se pažljivo provjeriti postoje li popratne psihijatrijske bolesti ili mogućnost uživanja drugih sredstava ovisnosti te ih na odgovarajući način zbrinuti. Po potrebi, u ocjeni stanja, liječenju i praćenju takvog bolesnika, mora se primijeniti interdisciplinarni pristup uz pomoć psihoterapeuta/psihijatra ili specijalista za liječenje ovisnosti. Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom pa i nakon obustave liječenja. Preporučuje se rana intervencija u slučaju ponovne pojave ili razvoja psihijatrijskih poremećaja i uživanja sredstava ovisnosti.

Pedijatrijska populacija: Rast i razvoj:

Za vrijeme liječenja terapijom interferonom (standardnim i pegiliranim)/ribavirinom u trajanju do 48 tjedana u bolesnika u dobi od 3 do 17 godina česti su bili gubitak težine i zastoj u rastu (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Dugoročni podaci u djece liječene kombiniranom terapijom pegiliranim interferonom/ribavirinom ukazuju na značajno zaostajanje u rastu. Trideset i dva posto ispitanika (30/94) pokazalo je smanjenje od > 15 percentila na percentilnoj krivulji rasta za određenu dob 5 godina nakon završetka terapije (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1)

Dugoročni podaci u djece liječene kombiniranom terapijom standardnim interferonom/ribavirinom također ukazuju na značajno zaostajanje u rastu (smanjenje za >15 percentila na percentilnoj krivulji rasta u usporedbi s početnom vrijednošću) u 21 % (n=20) djece, unatoč tome što je od liječenja prošlo više od 5 godina. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 od te djece i pokazala je da ih je 12 nastavilo imati deficit visine > 15 percentila 10 do 12 godina nakon kraja liječenja.

Procjena omjera koristi i rizika za svako pojedino dijete:

Očekivanu korist od liječenja mora se pažljivo odvagati u odnosu na nalaze o sigurnosti primjene u djece i adolescenata zabilježene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

- Važno je uzeti u obzir da kombinirana terapija izaziva inhibiciju rasta koja je prouzročila smanjenje visine u određenih bolesnika..
- Rizik se mora odvagati u odnosu na karakteristike bolesti u djeteta, kao što su dokaz progresije bolesti (naročito fibroza), popratne bolesti koje mogu negativno utjecati na progresiju bolesti (kao što je istodobna infekcija HIV-om) te prognostički faktori odgovora (HCV genotip i virusno opterećenje).

Kad god je to moguće, dijete treba liječiti nakon pubertetskog zamaha rasta kako bi se smanjio rizik od inhibicije rasta. Premda su podaci ograničeni, nisu zabilježeni dokazi o dugotrajnim učincima na spolno sazrijevanje u petogodišnjem kontrolnom ispitivanju koje je služilo za promatranje.

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazali su da primjena ribavirina u monoterapiji nije učinkovita te se Ribavirin Mylan ne smije primjenjivati sam. Sigurnost i djelotvornost ove kombinacije utvrđena je samo za primjenu kapsula ribavirina zajedno s peginterferonom alfa-2b ili interferon alfa-2b otopinom za injekcije.

Svim bolesnicima uključenima u odabrana ispitivanja kroničnog hepatitisa C učinjena je biopsija jetre prije uključanja, no u nekim je slučajevima (tj. u bolesnika s genotipom 2 ili 3) moguće započeti liječenje bez histološke potvrde. O nužnosti biopsije jetre prije početka liječenja mora se odlučiti na temelju važećih terapijskih smjernica.

Hemoliza: U kliničkim ispitivanjima sniženje koncentracije hemoglobina na < 10 g/dl opaženo je u najviše 14 % odraslih bolesnika i 7 % djece i adolescenata liječenih lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b. Iako ribavirin nema izravnih kardiovaskularnih učinaka, anemija povezana s lijekom Ribavirin Mylan može dovesti do pogoršanja srčane funkcije ili egzacerbacije simptoma koronarne bolesti, ili oboje. Stoga se Ribavirin Mylan mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s od ranije postojećom srčanom bolešću (vidjeti dio 4.3). Srčani status se mora procijeniti prije početka terapije i klinički pratiti tijekom terapije; dođe li do bilo kakvog pogoršanja, terapija se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Kardiovaskularni sustav: Odrasle bolesnike s anamnezom kongestivnog zatajenja srca ili infarkta miokarda, i/ili prethodnim ili postojećim poremećajima srčanog ritma mora se pomno nadzirati. U bolesnika s već postojećim srčanim poremećajima preporučuje se snimiti elektrokardiogram prije i tijekom liječenja. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično imaju dobar odgovor na standardnu terapiju, ali mogu zahtijevati prekid terapije. Nema podataka za djecu ili adolescente s anamnezom srčane bolesti.

Akutna preosjetljivost: Ako se razvije akutna reakcija preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija), mora se odmah prekinuti davanje lijeka Ribavirin Mylan i započeti odgovarajuću medicinsku terapiju. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

Očne promjene: Ribavirin Mylan se koristi u kombiniranoj terapiji s alfa interferonima.

U kombiniranoj terapiji s alfa interferonima prijavljeni su rijetki slučajevi retinopatije, uključujući retinalna krvarenja, retinalne eksudate, edem papile, optičku neuropatiju te okluziju retinalne arterije ili vene koja može dovesti do gubitka vida. Svi bolesnici moraju obaviti očni pregled na početku liječenja. Svakom bolesniku koji se požali na slabljenje ili gubitak vida odmah se mora učiniti temeljit očni pregled. Bolesnicima s već postojećim očnim poremećajima (npr. retinopatije povezane s dijabetesom ili hipertenzijom) preporučuju se periodički očni pregledi za vrijeme trajanja kombinirane terapije s alfa interferonima. U bolesnika u kojih se razviju novi ili pogoršaju postojeći očni poremećaji mora se prekinuti kombinirano liječenje s alfa interferonima.

Funkcija jetre: Svaki bolesnik koji razvije značajan poremećaj jetrene funkcije tijekom liječenja mora se strogo nadzirati. Potrebno je prekinuti liječenje u bolesnika u kojih se razvije produljenje koagulacijskih parametara, što može ukazivati na dekompenzaciju jetre.

Potencijal egzacerbacije imunosupresije: U literaturi je prijavljena pojava pancitopenije i supresije koštane srži unutar 3 do 7 tjedana nakon početka primjene peginterferona i ribavirina istodobno s azatioprinom. Ova je mijelotoksičnost bila reverzibilna unutar 4 do 6 tjedana nakon ukidanja istodobne primjene antivirusne terapije protiv HCV-a i azatioprina i nije se ponovila nakon ponovnog uvođenja bilo kojeg od tih liječenja zasebno (vidjeti dio 4.5).

Dodatno praćenje funkcije štitnjače specifično za djecu i adolescente: U približno 12 % do 21 % djece liječene lijekom Ribavirin Mylan i interferonom alfa-2b (pegiliranim ili nepegiliranim) došlo je do porasta vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču (TSH). Još je oko 4 % djece imalo prolazno sniženje vrijednosti TSH-a ispod donje granice normale. Prije početka liječenja interferonom alfa-2b mora se odrediti razina TSH-a, a svaki poremećaj funkcije štitnjače koji se tada otkrije mora se liječiti standardnom terapijom. Terapija interferonom alfa-2b (pegiliranim ili nepegiliranim) može se započeti ako se razina TSH-a lijekovima može održavati u rasponu normalnih vrijednosti. Opažen je poremećaj rada štitnjače tijekom liječenja lijekom Ribavirin Mylan i interferonom alfa-2b i tijekom liječenja lijekom Ribavirin Mylan i peginterferonom alfa-2b. Ako se utvrdi poremećaj funkcije štitnjače, mora se procijeniti status štitnjače u bolesnika i primijeniti klinički primjereno liječenje. Djecu i adolescente mora se nadzirati svaka 3 mjeseca kako bi se uočili znakovi poremećene funkcije štitnjače (npr. TSH).

Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om:

Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza:

Nužan je oprez u HIV-pozitivnih bolesnika istodobno zaraženih HCV-om koji uz liječenje interferonom alfa-2b i ribavirinom primaju i nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) (osobito ddI i d4T). U HIV-pozitivnoj populaciji koja prima NRTI, liječnici moraju pažljivo kontrolirati pokazatelje mitohondrijske toksičnosti i laktacidoze nakon primjene ribavirina. Osobito:

- se ne preporučuje istodobna primjena lijeka Ribavirin Mylan i didanozina zbog rizika od mitohondrijske toksičnosti (vidjeti dio 4.5).
- mora se izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Ribavirin Mylan i stavudina kako bi se umanjio rizik od preklapanja mitohondrijske toksičnosti.

Dekompenzacija jetre u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om i uznapredovalom cirozom:

Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om s uznapredovalom cirozom koji primaju visokoaktivnu antiretrovirusnu terapiju (eng. *Highly Active Anti-retoviral Therapy*, HAART) mogu biti izloženi povećanom riziku od dekompenzacije jetre i smrti. Uvođenje liječenja alfa interferonima u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika. Ostali čimbenici prisutni na početku liječenja u bolesnika s istodobnom infekcijom koji mogu biti povezani s povećanim rizikom od dekompenzacije jetre uključuju liječenje didanozinom i povećane koncentracije bilirubina u serumu.

Bolesnike s istodobnom infekcijom koji primaju i antiretrovirusno liječenje i liječenje protiv hepatitisa moraju se pažljivo nadzirati te im tijekom liječenja određivati Child-Pugh stadij.

U bolesnika u kojih se razvija dekompenzacija jetre mora se trenutno prekinuti liječenje protiv hepatitisa te ponovno razmotriti antiretrovirusno liječenje.

Hematološki poremećaji u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om:

U odnosu na bolesnike inficirane samo HCV-om, bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju peginterferon alfa-2b/ribavirin i HAART mogu imati povećan rizik za razvoj hematoloških poremećaja (kao što su neutropenija, trombocitopenija i anemija). Premda se većina tih poremećaja može zbrinuti smanjivanjem doze, potrebno je pažljivo nadzirati hematološke parametre u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dio 4.2, „Laboratorijski nalazi” u nastavku te dio 4.8).

Bolesnici liječeni ribavirinom i zidovudinom imaju povećan rizik za razvoj anemije; stoga se ne preporučuje istodobna primjena ribavirina sa zidovudinom (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s malim brojem CD4 stanica:

Među bolesnicima istodobno zaraženima HCV-om i HIV-om malo je dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti (N = 25) za ispitanike s brojem CD4 stanica manjim od 200 stanica/ μ l. Stoga se nalaže oprez u liječenju bolesnika s malim brojem CD4 stanica.

Potrebno je pročitati Sažetke opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s HCV terapijom kako bi se saznali toksični učinci specifični za svaki pojedini lijek, kako ih zbrinuti te kolika je mogućnost njihova preklapanja s toksičnim učincima lijeka Ribavirin Mylan i peginterferona alfa-2b.

Poremećaji zuba i parodonta: U bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom Ribavirin Mylan s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b prijavljene su bolesti zuba i parodonta koje mogu dovesti do gubitka zuba. Uz to, i suha usta mogu imati štetan učinak na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajnog liječenja kombinacijom lijeka Ribavirin Mylan s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b. Bolesnici moraju temeljito prati zube dva puta dnevno i redovito obavljati preglede zuba. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. U tom slučaju mora im se savjetovati da nakon povraćanja temeljito isperu usta.

Laboratorijski nalazi: U svih se bolesnika prije početka liječenja moraju provesti standardne hematološke i biokemijske pretrage (kompletna krvna slika [KKS], diferencijalna krvna slika, broj trombocita, elektroliti, serumski kreatinin, testovi jetrene funkcije, mokraćna kiselina). Prihvatljive početne vrijednosti koje se mogu koristiti kao smjernice prije početka terapije lijekom Ribavirin Mylan su:

- Hemoglobin Odrasli: ≥ 12 g/dl (žene); ≥ 13 g/dl (muškarci)
Djeca i adolescenti: ≥ 11 g/dl (djevojčice); ≥ 12 g/dl (dječaci)
- Trombociti $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Broj neutrofila $\geq 1500/\text{mm}^3$

Laboratorijske pretrage moraju se napraviti u 2. i 4. tjednu terapije, a kasnije povremeno, prema kliničkoj procjeni. Povremeno se tijekom liječenja mora mjeriti razina HCV-RNK (vidjeti dio 4.2).

Za žene reproduktivne dobi: U bolesnica se moraju provoditi rutinski testovi na trudnoću jedanput mjesečno za vrijeme liječenja i tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. Žene čiji partneri uzimaju Ribavirin Mylan moraju provoditi rutinski test na trudnoću jedanput mjesečno za vrijeme liječenja partnera i tijekom 7 mjeseci nakon prestanka njegova liječenja (vidjeti dio 4.6).

Zbog hemolize uslijed uzimanja lijeka Ribavirin Mylan može doći do povišenja koncentracije mokraćne kiseline; stoga se bolesnike s predispozicijom mora pažljivo promatrati zbog mogućeg razvoja gihta.

Primjena u bolesnika s rijetkim nasljednim poremećajima: Jedna tvrda kapsula lijeka Ribavirin Mylan sadrži 15 mg laktoza-monohidrata. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcije provedena su samo na odraslim osobama.

Rezultati *in vitro* ispitivanja na preparatima ljudskih i štakorskih jetrenih mikrosoma pokazali su da enzimi citokroma P450 ne posreduju u metabolizmu ribavirina. Ribavirin Mylan ne inhibira

enzime citokroma P450. Ispitivanja toksičnosti nisu dokazala da ribavirin inducira jetrene enzime. Stoga je potencijal razvoja interakcija vezanih uz enzim citokrom P450 minimalan.

Ribavirin Mylan svojim inhibicijskim učinkom na inozin monofosfat dehidrogenazu može interferirati s metabolizmom azatioprina, što može dovesti do nakupljanja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP), što se u bolesnika liječenih azatioprinom povezuje s mijelotoksičnošću. Mora se izbjegavati istodobnu primjenu pegiliranih alfa interferona i ribavirina s azatioprinom. U pojedinačnim slučajevima, kada korist od primjene ribavirina istodobno s azatioprinom opravdava mogući rizik, preporučuje se pomno nadzirati hematološke parametre za vrijeme istodobnog uzimanja azatioprina kako bi se otkrili znakovi mijelotoksičnosti, kada se liječenje tim lijekovima mora prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Ribavirin Mylan s drugim lijekovima osim s peginterferonom alfa-2b, interferonom alfa-2b i antacidima.

Interferon alfa-2b: Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između lijeka Ribavirin Mylan i peginterferona alfa-2b ili interferona alfa-2b u farmakokinetičkom ispitivanju s primjenom ponovljene doze.

Antacidi: Bioraspoloživost doze ribavirina od 600 mg bila je smanjena prilikom istodobne primjene antacida koji sadrže magnezij, aluminij i simetikon; AUC_{0-t} se smanjio za 14 %. Moguće je da je smanjena bioraspoloživost u ovom ispitivanju bila posljedica odgođenog tranzita ribavirina ili promijenjenog pH. Ova se interakcija ne smatra klinički značajnom.

Analozi nukleozida: Primjena analoga nukleozida, samih ili u kombinaciji s drugim nukleozidima, izazvala je laktacidozu. Farmakološki, ribavirin dovodi do porasta fosforiliranih metabolita purinskih nukleozida *in vitro*. Takva aktivnost može povećati rizik od nastanka laktacidoze uzrokovane analogima purinskih nukleozida (npr. didanozinom ili abakavirom). Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Ribavirin Mylan i didanozina. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske toksičnosti, osobito laktacidoze i pankreatitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4). Egzacerbacija anemije uzrokovana ribavirinom prijavljena je kada je u režim liječenja HIV infekcije bio uključen zidovudin, iako točan mehanizam još treba razjasniti. Ne preporučuje se istodobna primjena ribavirina i zidovudina zbog povećanog rizika za razvoj anemije (vidjeti dio 4.4). Ako je već uveden kombinirani antiretrovirusni režim liječenja, mora se razmotriti zamjenu zidovudina drugim lijekom. To je osobito važno u bolesnika koji u anamnezi imaju anemiju uzrokovanu zidovudinom.

Zbog dugog poluvijeka ribavirina, mogućnost nastanka interakcija postoji do 2 mjeseca (5 poluvijekova ribavirina) nakon prekida terapije lijekom Ribavirin Mylan (vidjeti dio 5.2).

Nema dokaza o postojanju interakcija između ribavirina i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze ili inhibitora proteaze.

U literaturi su prijavljena proturječna izvješća u vezi istodobne primjene abakavira i ribavirina. Neki podaci ukazuju na to da bi u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HCV-om koji primaju abakavir u sklopu antiretrovirusne terapije mogao postojati rizik od slabije stope odgovora na terapiju pegiliranim interferonom i ribavirinom. Potreban je oprez kada se oba lijeka primjenjuju istodobno.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Bolesnice: Trudnice ne smiju uzimati Ribavirin Mylan (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3). Mora se strogo paziti da se izbjegne trudnoća u bolesnica (vidjeti dio 5.3). Liječenje lijekom Ribavirin Mylan ne smije se započeti dok se ne dobije negativan rezultat testa na trudnoću neposredno prije početka terapije. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja

i tijekom 4 mjeseca nakon završetka liječenja; svakog se mjeseca tijekom navedenog perioda moraju rutinski obavljati testovi na trudnoću. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja ili unutar 4 mjeseca po prestanku liječenja, mora biti obaviještena o značajnom teratogenom riziku ribavirina za fetus.

Bolesnici i njihove partnerice: Mora se strogo paziti da se izbjegne trudnoća u žena čiji partneri uzimaju Ribavirin Mylan (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3). Ribavirin Mylan se nakuplja unutarstanično i vrlo sporo se uklanja iz organizma. Nije poznato hoće li ribavirin sadržan u spermi iskazati potencijalno teratogene ili genotoksične učinke na ljudski embrij/fetus. Iako podaci prikupljeni prospektivnim praćenjem oko 300 trudnoća u kojima je otac primao ribavirin nisu pokazali povećan rizik od malformacija u usporedbi s općom populacijom niti ikakvu specifičnu vrstu malformacija, mora se savjetovati bolesnicima muškog spola ili njihovim partnericama u reproduktivnoj dobi da koriste djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Ribavirin Mylan i još sedam mjeseci nakon završetka liječenja. Muškarce čije su partnerice trudne mora se uputiti da koriste kondom kako bi se prijenos ribavirina partnericama smanjio na najmanju moguću mjeru

Trudnoća

Primjena lijeka Ribavirin Mylan kontraindicirana je tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ribavirin u majčino mlijeko. S obzirom na mogućnost razvoja nuspojava u dojenčadi potrebno je prekinuti dojenje prije početka liječenja.

Plodnost

Pretklinički podaci:

- Plodnost: u istraživanjima na životinjama ribavirin je imao reverzibilne učinke na spermatogenezu (vidjeti dio 5.3).
- Teratogenost: ribavirin je pokazao značajan teratogeni i/ili embriocidni potencijal u svih životinjskih vrsta na kojima su provedena odgovarajuća ispitivanja, pri dozama koje su iznosile samo 1/20 doze koja se preporučuje u ljudi (vidjeti dio 5.3).
- Genotoksičnost: ribavirin inducira genotoksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ribavirin Mylan ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, peginterferon alfa-2b ili interferon alfa-2b koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom mogu imati učinak. Stoga se bolesnike u kojih se pojavi umor, somnolencija ili konfuzija tijekom liječenja mora upozoriti da izbjegavaju vožnju ili rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Odrasli bolesnici:

Sigurnost lijeka Ribavirin procijenjena je na temelju podataka prikupljenih u četiri klinička ispitivanja u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni interferonom: u dva ispitivanja proučavane su kapsule lijeka Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b, a u preostala dva ispitivanja u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

U bolesnika koji se liječe interferonom alfa-2b i ribavirinom zbog relapsa nakon prethodne terapije interferonom te u onih koji su liječeni u kraćem periodu veća je vjerojatnost da će imati bolji sigurnosni profil nego što je opisano u nastavku.

U tablici (**Tablica 4**) su navedene nuspojave iz kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni interferonom, u kojih je liječenje trajalo godinu dana, te nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. U tablici (**Tablica 4**) je za informaciju naveden i određen broj nuspojava koje se općenito pripisuju interferonskoj terapiji, ali su prijavljene u sklopu terapije hepatitisa C (u kombinaciji s ribavirinom). Također, nuspojave koje mogu biti povezane s monoterapijom interferonom treba potražiti i u Sažecima opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa-2b i interferon alfa-2b. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i kategorijama učestalosti definiranim na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka Ribavirin Mylan s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
vrlo često:	virusna infekcija, faringitis
često:	bakterijska infekcija (uključujući sepsu), gljivična infekcija, gripa, infekcija dišnih puteva, bronhitis, herpes simplex, sinusitis, upala srednjeg uha, rinitis, infekcija mokraćnih puteva
manje često:	infekcija na mjestu injiciranja, infekcija donjih dišnih puteva
rijetko:	pneumonija*
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
često:	nespecificirane novotvorine
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
vrlo često:	anemija, neutropenija
često:	hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
vrlo rijetko:	aplastična anemija*
nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotička trombocitopenična purpura
Poremećaji imunološkog sustava	
manje često:	preosjetljivost na lijek
rijetko:	sarkoidoza*, reumatoidni artritis (novootkriveni ili pogoršanje)
nepoznato:	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, sistemski lupus eritematosus, vaskulitis, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju, angioedem, bronhokonstrikciju, anafilaktičku reakciju
Endokrini poremećaji	
često:	hipotireoza, hipertireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	
vrlo često:	anoreksija
često:	hiperglikemija, hiperuricemija, hipokalcijemija, dehidracija, pojačan tek
manje često:	dijabetes melitus, hipertrigliceridemija*
Psihijatrijski poremećaji	
vrlo često:	depresija, anksioznost, emocionalna labilnost, nesanica
često:	suicidalne misli, psihoza, agresivno ponašanje, konfuzija, agitacija, ljutnja, promjene raspoloženja, neuobičajeno ponašanje, nervoza, poremećaj spavanja, oslabljen libido, apatija, neuobičajeni snovi, plač
manje često:	pokušaji samoubojstva, napad panike, halucinacija
rijetko:	bipolarni poremećaj*
vrlo rijetko:	samoubojstvo*
nepoznato:	homicidalne misli*, manija*, promjena mentalnog statusa

Poremećaji živčanog sustava	
vrlo često:	glavobolja, omaglica, suha usta, narušena koncentracija
često:	amnezija, oštećenje pamćenja, sinkopa, migrena, ataksija, parestezija, disfonija, gubitak osjeta okusa, hipoestezija, hiperestezija, hipertoniya, somnolencija, poremećaj pažnje, tremor, disgeuzija
manje često:	neuropatija, periferna neuropatija
rijetko:	napadaji (konvulzije)*
vrlo rijetko:	cerebrovaskularno krvarenje*, cerebrovaskularna ishemija*, encefalopatija*, polineuropatija*
nepoznato:	facijalna paraliza, mononeuropatije
Poremećaji oka	
često:	smetnje vida, zamagljen vid, konjunktivitis, iritacija oka, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde, suho oko
rijetko:	retinalna krvarenja*, retinopatije (uključujući makularni edem)*, okluzija retinalne arterije*, okluzija retinalne vene*, optički neuritis*, edem papile*, gubitak oštine vida ili vidnog polja*, retinalni eksudati
Poremećaji uha i labirinta	
često:	vrtoglavica, oštećenje/gubitak sluha, tinitus, bol u uhu
Srčani poremećaji	
često:	palpitacije, tahikardija
manje često:	infarkt miokarda
rijetko:	kardiomiopatija, aritmija*
vrlo rijetko:	srčana ishemija*
nepoznato:	perikardijalni izljev*, perikarditis*
Krvožilni poremećaji	
često:	hipotenzija, hipertenzija, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
rijetko:	vaskulitis
vrlo rijetko:	periferna ishemija*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
vrlo često:	dispneja, kašalj
često:	epistaksa, respiratorni poremećaj, kongestija dišnog sustava, kongestija sinusa, kongestija nosa, rinoreja, povećana sekrecija u gornjim dišnim putevima, faringolaringealna bol, neproduktivan kašalj
vrlo rijetko:	plućni infiltrati*, pneumonitis*, intersticijski pneumonitis*
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često:	proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
često:	ulcerozni stomatitis, stomatitis, ulceracije u usnoj šupljini, kolitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, dispepsija, gastroezofagealni refluks*, glositis, heilitis, distenzija abdomena, krvarenje iz desni, gingivitis, mekane stolice, poremećaj zuba, konstipacija, flatulencija
manje često:	pankreatitis, bol u ustima
rijetko:	ishemijski kolitis
vrlo rijetko:	ulcerozni kolitis*
nepoznato:	poremećaj parodonta, dentalni poremećaji, pigmentacija jezika
Poremećaji jetre i žuči	
često:	hepatomegalija, žutica, hiperbilirubinemija*
vrlo rijetko:	hepatotoksičnost (uključujući smrtnu ishodu)*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često:	alopecija, pruritus, suha koža, osip
često:	psorijaza, pogoršanje psorijaze, ekcem, reakcija fotosenzibilnosti, makulopapularni osip, eritematozni osip, noćno znojenje, hiperhidroza, dermatitis, akne, furunkul, eritem, urtikarija, poremećaj kože, modrice, pojačano znojenje, abnormalna tekstura kose, poremećaj noktiju*
rijetko:	kožna sarkoidoza
vrlo rijetko:	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, multiformni eritem*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
često:	artritis, bol u leđima, mišićni spazmi, bol u ekstremitetima
manje često:	bol u kostima, mišićna slabost
rijetko:	rabdomioliza*, miozitis*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često:	učestalo mokrenje, poliurija, abnormalnosti mokraće
rijetko:	zatajanje bubrega, insuficijencija bubrega*
vrlo rijetko:	nefrotski sindrom*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
često:	<u>Žene:</u> amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, dismenoreja, bol u dojkama, poremećaj jajnika, vaginalni poremećaj. <u>Muškarci:</u> impotencija, prostatitis, erektilna disfunkcija. Seksualna disfunkcija (nije specificirano)*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
vrlo često:	upala na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja, umor, tresavica, pireksija, bolest nalik gripi, astenija, razdražljivost
često:	bol u prsištu, nelagoda u prsištu, periferni edemi, malaksalost, bol na mjestu injiciranja, osjećaj drugačiji od uobičajenog, žeđ
manje često:	edem lica
rijetko:	nekroza na mjestu injiciranja
Pretrage	
vrlo često:	smanjenje tjelesne težine
često:	šum na srcu

* Kako se ribavirin uvijek propisuje u kombinaciji s alfa interferonom, a navedene nuspojave uključuju i one prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće točno kvantificirati učestalost nuspojava; gore prijavljena kategorija učestalost potječe iz kliničkih ispitivanja u kojima se ribavirin primjenjivao u kombinaciji s interferonom alfa-2b (pegiliranim ili nepegiliranim).

Smanjenje koncentracija hemoglobina za > 4 g/dl opaženo je u 30 % bolesnika liječenih lijekom Ribavirin Mylan i peginterferonom alfa-2b i 37 % bolesnika liječenih lijekom Ribavirin Mylan i interferonom alfa-2b. Koncentracije hemoglobina pale su na vrijednosti ispod 10 g/dl u najviše 14 % odraslih bolesnika i 7 % djece i adolescenata liječenih lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b.

U većini slučajeva su anemija, neutropenija i trombocitopenija bile blagog stupnja (stupanj 1 ili 2 Svjetske zdravstvene organizacije, SZO). Bilo je slučajeva teže neutropenije u bolesnika liječenih kapsulama lijeka Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (stupanj 3 SZO: 39 od 186 [21 %] bolesnika; i stupanj 4 SZO: 13 od 186 bolesnika [7 %]); leukopenija stupnja 3 SZO također je zabilježena u 7% bolesnika u ovoj terapijskoj skupini.

U nekih bolesnika liječenih lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b u kliničkim ispitivanjima je opaženo povišenje vrijednosti mokraćne kiseline i indirektnog bilirubina povezano s hemolizom, no te su se vrijednosti vratile na početne vrijednosti najkasnije 4 tjedna po završetku terapije. Među bolesnicima s povišenim vrijednostima mokraćne

kiseline vrlo je mali broj onih liječenih kombiniranom terapijom razvio kliničku sliku gihta, a niti u jednog od tih bolesnika nije bilo potrebno modificirati liječenje ili isključiti bolesnika iz ispitivanja.

Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om:

U bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, ostale nuspojave (koje nisu bile prijavljene u bolesnika s monoinfekcijom) prijavljene u ispitivanjima s učestalošću > 5 % uključivale su: oralnu kandidijazu (14 %), stečenu lipodistrofiju (13 %), smanjen broj CD4 limfocita (8 %), smanjen tek (8 %), povišenje gama-glutamyltransferaze (9 %), bol u leđima (5 %), povišenje amilaze u krvi (6 %), povišenje mliječne kiseline u krvi (5 %), citolitički hepatitis (6 %), povišenje lipaze (6 %) i bol u udovima (6 %).

Mitohondrijska toksičnost:

Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza zabilježene su u HIV-pozitivnih bolesnika koji su primali NRTI i dodatnu terapiju ribavirinom zbog istodobne infekcije HCV-om (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijske vrijednosti u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om:

Premda su se hematološke toksičnosti poput neutropenije, trombocitopenije i anemije javljale češće u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om, većina ih se mogla zbrinuti prilagodbom doze, a rijetko je trebalo ranije obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.4). Hematološki poremećaji prijavljeni su češće u bolesnika koji su primali Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b nego u bolesnika koji su primali Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b. U Ispitivanju 1 (vidjeti dio 5.1) smanjenje apsolutnog broja neutrofila ispod vrijednosti od 500 stanica/mm³ opaženo je u 4 % (8/194) bolesnika, a smanjenje broja trombocita ispod 50 000/mm³ opaženo je u 4 % (8/194) bolesnika koji su primali kapsule lijeka Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. Anemija (hemoglobin < 9,4 g/dl) je prijavljena u 12 % (23/194) bolesnika liječenih lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Smanjenje broja CD4 limfocita:

Liječenje lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b bilo je povezano sa smanjenjem apsolutnog broja CD4+ stanica unutar prva 4 tjedna, no bez smanjenja postotka CD4+ stanica. Smanjenje broja CD4+ stanica bilo je reverzibilno nakon smanjenja doze ili prestanka terapije. Primjena lijeka Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b nije imala zabilježenih negativnih učinaka na kontrolu HIV viremije tijekom terapije ili perioda praćenja. Ograničeni podaci o sigurnosti su dostupni (N = 25) za bolesnike s istodobnom infekcijom u kojih je broj CD4+ stanica < 200/μl (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je proučiti odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s terapijom HCV-a, zbog spoznavanja i zbrinjavanja toksičnosti specifičnih za svaki pojedini lijek te mogućeg nastanka preklapanja toksičnosti s lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Pedijatrijska populacija:

U kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

U kliničkom ispitivanju sa 107 bolesne djece i adolescenata (3 do 17 godina) liječenih kombiniranom terapijom peginterferona alfa-2b i lijeka Ribavirin Mylan bilo je potrebno prilagoditi dozu u 25 % bolesnika, najčešće zbog anemije, neutropenije i gubitka tjelesne težine. Profil nuspojava u djece i adolescenata općenito je bio sličan onom zabilježenom u odraslih bolesnika, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu. Tijekom kombinirane terapije pegiliranim interferonom alfa-2b i lijekom Ribavirin u razdoblju do 48 tjedana zabilježen je zastoj u rastu, koji je rezultirao smanjenjem visine u određenih bolesnika (vidjeti dio 4.4). (vidjeti dio 4.4). Gubitak težine i zastoj u rastu su tijekom liječenja bili vrlo česti (na kraju liječenja zabilježena je srednja vrijednost smanjenja od 15 percentila na krivulji težine i 8 percentila na krivulji rasta u odnosu na početne vrijednosti), a brzina rasta je bila inhibirana (70 % bolesnika < 3. percentile).

Na kraju 24-tjednog praćenja nakon završetka liječenja, srednja vrijednost smanjenja bila je 3 percentile na krivulji težine i 7 percentila na krivulji rasta u odnosu na početne vrijednosti, dok je 20 % djece i dalje imalo inhibiran rast (brzina rasta < 3. percentile). Devedeset i četvero djece od 107 djece upisano je u petogodišnje dugotrajno praćenje. Učinci na rast bili su manji u djece koja su liječena 24 tjedna u odnosu na djecu liječenu 48 tjedana. U razdoblju prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja djece liječene 24 ili 48 tjedana visina se za percentile godina smanjila 1,3, odnosno 9,0 percentile. Dvadeset četiri posto djece (11/46) liječene tijekom 24 tjedna i 40% djece (19/48) liječene tijekom 48 tjedana imalo je smanjenje > 15 percentila visine za određenu dob u razdoblju prije početka liječenja do završetka petogodišnjeg kontrolnog razdoblja u usporedbi s percentilima na početku ispitivanja prije liječenja. U jedanaest posto djece (5/46) liječene tijekom 24 tjedna i 13% djece (6/48) liječene 48 tjedana zabilježeno je smanjenje visine za percentile godina u odnosu na početak ispitivanja prije liječenja > 30 do kraja petogodišnjeg dugotrajnog praćenja. Što se tiče težine, u razdoblju prije početka liječenja do kraja dugotrajnog praćenja, težina se za percentile godina smanjila 1,3, odnosno 5,5 percentila u djece liječene 24, odnosno 48 tjedana. Što se tiče indeksa tjelesne mase, u razdoblju prije početka liječenja do kraja dugotrajnog praćenja, ITM se za percentile godina smanjio 1,8, odnosno 7,5 percentila u djece liječene 24, odnosno 48 tjedana. Srednja vrijednost smanjenja na percentilnoj krivulji rasta nakon godinu dana dugotrajnog praćenja bila najizraženija u djece pretpubertetske dobi. Smanjenje visine, težine i ITM Z rezultata primijećenih u fazi liječenja u usporedbi s normativnom populacijom nije se u potpunosti normaliziralo na kraju razdoblja dugotrajnog praćenja za djecu liječenu terapijom od 48 tjedana (vidjeti dio 4.4). Srednja vrijednost smanjenja na percentilnoj krivulji rasta nakon godinu dana dugoročnog praćenja bila najizraženija u djece pretpubertetske dobi (vidjeti dio 4.4).

U terapijskoj fazi ovog ispitivanja ovog ispitivanja, nuspojave s najvećom prevalencijom u svih ispitanika su bile pireksija (80 %), glavobolja (62 %), neutropenija (33 %), umor (30 %), anoreksija (29 %) i eritem na mjestu injiciranja (29 %). Samo je jedan ispitanik prekinuo terapiju zbog nuspojave (trombocitopenija). Većina nuspojava prijavljenih u ispitivanju bile su blagog do umjerenog intenziteta. Teške nuspojave prijavljene su u 7 % svih ispitanika (8/107) i uključivale su bol na mjestu injiciranja (1 %), bol u ekstremitetima (1 %), glavobolju (1 %), neutropeniju (1 %) i pireksiju (4 %). Važne nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja u ovoj populaciji bolesnika bile su nervoza (8 %), agresivnost (3 %), ljutnja (2 %), depresija/depresivno raspoloženje (4 %) i hipotireoza (3 %), a pet je ispitanika primalo levotiroksin za liječenje hipotireoze/povišenog TSH-a.

U kombinaciji s interferonom alfa-2b

U kliničkim ispitivanjima sa 118 djece i adolescenata u dobi od 3 do 16 godina koji su liječeni kombiniranom terapijom interferona alfa-2b i lijeka Ribavirin Mylan, 6 % bolesnika prekinulo je terapiju zbog nuspojava. Profil nuspojava zabilježen u malobrojnoj ispitivanoj populaciji djece i adolescenata općenito je bio sličan onome u odraslih, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu, jer su tijekom liječenja zabilježena smanjenja percentila visine (srednja vrijednost smanjenja za 9 percentila) i percentila težine (srednja vrijednost smanjenja za 13 percentila). Unutar petogodišnjeg perioda praćenja nakon završetka liječenja, djeca su imala srednju vrijednost visine na 44. percentili, što je bilo niže od medijana vrijednosti normativne populacije i manje od srednje vrijednosti njihove visine na početku praćenja (48. percentila). Na kraju dugotrajnog praćenja (do 5 godina) je 20 od 97 djece (21 %) imalo smanjenje na percentilnoj krivulji rasta za > 15 percentila, a 10 od tih 20 djece je imalo smanjenje za > 30 percentila na percentilnoj krivulji rasta u odnosu na početak liječenja. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 od te djece i pokazala je da ih je 12 nastavilo imati zastoj u rastu > 15 percentila 10 do 12 godina nakon završetka liječenja. Za vrijeme kombinirane terapije interferonom alfa-2b i lijekom Ribavirin u trajanju do 48 tjedana opažen je zastoj u rastu koji je rezultirao smanjenjem rasta u odrasloj dobi kod određenih bolesnika. Treba naglasiti da je srednja vrijednost smanjenja na percentilnoj krivulji rasta od početka ispitivanja do kraja dugotrajnog praćenja bila najizraženija u djece pretpubertetske dobi (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, suicidalne misli ili pokušaji samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4 % u odnosu na 1 %). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju,

emocionalnu labilnost i somnolenciju) (vidjeti dio 4.4). Osim toga, poremećaji na mjestu injiciranja, pireksija, anoreksija, povraćanje i emocionalna labilnost javljali su se češće u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prilagodbe doze bile su potrebne u 30 % bolesnika, najčešće zbog anemije i neutropenije.

Prijavljene nuspojave navedene u tablici (**Tablica 5**) temelje se na iskustvu iz dva multicentrična klinička ispitivanja u djece i adolescenata koji su uzimali Ribavirin Mylan s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i kategorijama učestalosti definiranim na sljedeći način: često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5 Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
vrlo često:	virusna infekcija, faringitis
često:	gljivična infekcija, bakterijska infekcija, plućna infekcija, nazofaringitis, streptokokni faringitis, upala srednjeg uha, sinusitis, apsces zuba, gripa, oralni herpes, herpes simpleks, infekcija mokraćnih puteva, vaginitis, gastroenteritis
manje često:	pneumonija, askarijaza, enterobijaza, herpes zoster, celulitis
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
često:	nespecificirane novotvorine
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
vrlo često:	anemija, neutropenija
često:	trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrini poremećaji	
vrlo često:	hipotireoza
često:	hipertireoza, virilizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	
vrlo često:	anoreksija, pojačan tek, smanjen tek
često:	hipertrigliceridemija, hiperuricemija
Psihijatrijski poremećaji	
vrlo često:	depresija, nesаница, emocionalna labilnost
često:	suicidalne misli, agresija, konfuzija, poremećaj afekta, poremećaj ponašanja, agitacija, somnambulizam, anksioznost, promjena raspoloženja, nemir, nervoza, poremećaj spavanja, neuobičajeni snovi, apatija
manje često:	neuobičajeno ponašanje, depresivno raspoloženje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more
Poremećaji živčanog sustava	
vrlo često:	glavobolja, omaglica
često:	hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, narušena koncentracija, somnolencija, poremećaj pažnje, loša kvaliteta spavanja
manje često:	neuralgija, letargija, psihomotorička hiperaktivnost
Poremećaji oka	
često:	konjunktivitis, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde
manje često:	konjunktivalno krvarenje, pruritus oka, keratitis, zamagljen vid, fotofobija
Poremećaji uha i labirinta	
često:	vertoglavica
Srčani poremećaji	
često:	tahikardija, palpitacije

Krvožilni poremećaji	
često:	bljedilo, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
manje često:	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
često:	dispneja, tahipneja, epistaksa, kašalj, kongestija nosa, iritacija nosa, rinoreja, kihanje, faringolaringealna bol
manje često:	piskanje, nelagoda u nosu
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često:	bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, proljev, mučnina
često:	ulceracije u usnoj šupljini, ulcerozni stomatitis, stomatitis, aftozni stomatitis, dispepsija, heilitis, glositis, gastroezofagealni refluks, rektalni poremećaj, gastrointestinalni poremećaj, konstipacija, mekane stolice, zubobolja, poremećaj zuba, nelagoda u želucu, bol u ustima
manje često:	gingivitis
Poremećaji jetre i žući	
često:	abnormalna funkcija jetre
manje često:	hepatomegalija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često:	alopecija, osip
često:	pruritus, reakcija fotosenzibilnosti, makulopapularni osip, ekcem, hiperhidroza, akne, poremećaj kože, poremećaj noktiju, poremećaj pigmentacije kože, suha koža, eritem, modrice
manje često:	poremećaj pigmentacije, atopički dermatitis, ekfolijacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
često:	bol u ekstremitetima, bol u leđima, kontrakture mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često:	enureza, poremećaj mokrenja, urinarna inkontinencija, proteinurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
često:	<u>Žene:</u> amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, vaginalni poremećaj. <u>Muškarci:</u> bol u testisima
manje često:	<u>Žene:</u> dismenoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
vrlo često:	upala na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, umor, tresavica, pireksija, bolest nalik gripi, astenija, malaksalost, iritabilnost
često:	bol u prsištu, edem, bol, svrbež na mjestu injekcije, osip na mjestu injekcije, suhoća na mjestu injiciranja, osjećaj hladnoće
manje često:	nelagoda u prsištu, bol u području lica, induracija na mjestu injiciranja
Pretrage	
vrlo često:	smanjenje brzine rasta (smanjenje tjelesne visine i/ili težine za dob)
često:	povišene vrijednosti TSH-a u krvi, povišene vrijednosti tiroglobulina
manje često:	pozitivna antitiroidna protutijela
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
često:	laceracija kože
manje često:	kontuzija

Promjene u laboratorijskim vrijednostima u kliničkom ispitivanju lijeka ribavirina/peginterferona alfa-2b bile su većinom blage ili umjerene. Smanjenje vrijednosti hemoglobina, broja bijelih krvnih stanica, trombocita i neutrofila te povišenje vrijednosti bilirubina mogu zahtijevati smanjenje doze ili trajan prekid terapije (vidjeti dio 4.2). Iako su u nekih bolesnika liječenih lijekom ribavirin u kombinaciji s peginteferonom alfa-2b tijekom kliničkih ispitivanja opažene promjene laboratorijskih vrijednosti, te su se vrijednosti vratile na početne unutar nekoliko tjedana od kraja

terapije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V*.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima lijeka Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b, najveće prijavljeno predoziranje iznosilo je ukupno 10 g lijeka Ribavirin Mylan (50 kapsula od 200 mg) i 39 MIU interferona alfa-2b (13 supkutanih injekcija po 3 MIU) koje je bolesnik uzeo u jednom danu u pokušaju samoubojstva. Bolesnik je bio pod liječničkim nadzorom dva dana u jedinici intenzivne skrbi. Za to vrijeme nisu bili zabilježene nuspojave zbog predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni koji djeluju direktno, nukleozidi i nukleotidi (osim inhibitora reverzne transkriptaze), ATK oznaka J05AB04.

Mehanizam djelovanja

Ribavirin Mylan je sintetski analog nukleozida koji je pokazao aktivnost *in vitro* protiv nekih RNK i DNK virusa. Nije poznat mehanizam putem kojega Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b djeluje na HCV.

Farmakodinamički učinci

Peroralni oblici lijeka Ribavirin Mylan ispitivani su u nekoliko kliničkih ispitivanja kao monoterapija za kronični hepatitis C. Rezultati tih pretraga pokazali su da monoterapija lijekom Ribavirin Mylan nije imala učinka na uklanjanje virusa hepatitisa (HCV-RNK) niti na poboljšanje histološkog stanja jetre nakon 6 do 12 mjeseci liječenja i 6 mjeseci naknadnog praćenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasla populacija

Primjena lijeka Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b ocjenjivala se u nekoliko kliničkih ispitivanja. Bolesnici pogodni za ova ispitivanja imali su kronični hepatitis C potvrđen pozitivnim nalazom HCV-RNK pomoću testa lančane reakcije polimeraze (PCR) (> 30 IU/ml), nalazom biopsije jetre koji je odgovarao histološkoj dijagnozi kroničnog hepatitisa bez nekog drugog mogućeg uzroka kroničnog hepatitisa i odstupanjem od normalnih vrijednosti ALT-a u serumu.

Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

U tri ispitivanja se proučavala primjena interferona u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i to u dva ispitivanja primjena lijeka Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b (C95-132 i I95-143), a u jednom primjena lijeka Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (C/I98-580). U svim slučajevima liječenje se provodilo tijekom godine dana, uz 6 mjeseci naknadnog praćenja. Trajni odgovor na kraju perioda praćenja značajno se povećao dodavanjem kapsula lijeka Ribavirin Mylan interferonu alfa-2b (41 % u odnosu na 16 %, $p < 0,001$).

U kliničkim ispitivanjima C95-132 i I95-143 se Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b pokazao značajno djelotvornijim od monoterapije interferonom alfa-2b (udvostručen trajan

odgovor na liječenje). Kombinirano je liječenje također smanjilo stopu relapsa za sve HCV genotipove, osobito genotip 1, u kojem je stopa relapsa smanjena za 30 % u usporedbi s monoterapijom interferonom alfa-2b.

U kliničkom ispitivanju C/I98-580 na 1530 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, primjenjeno je liječenje u trajanju od godinu dana jednom od sljedećih kombinacija:

- Ribavirin Mylan (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/tjedan) (n = 511),
- Ribavirin Mylan (1000/1200 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/tjedan tijekom mjesec dana, a zatim 0,5 mikrograma/kg/tjedan tijekom sljedećih 11 mjeseci) (n = 514),
- Ribavirin Mylan (1000/1200 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 MIU triput na tjedan) (n = 505).

U ovom je ispitivanju kombinacija lijeka Ribavirin Mylan i peginterferona alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/tjedan) bila značajno djelotvornija od kombinacije lijeka Ribavirin Mylan i interferona alfa-2b, osobito u bolesnika inficiranih genotipom 1. Trajan odgovor na liječenje procijenjen je na temelju stope odgovora 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.

HCV genotip i početno virusno opterećenje poznati su prognostički čimbenici koji utječu na stope odgovora na liječenje. Međutim, pokazalo se da su stope odgovora u ovom ispitivanju ovisile i o dozi lijeka Ribavirin Mylan primijenjenoj u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b. U bolesnika koji su primali > 10,6 mg/kg lijeka Ribavirin Mylan (doza od 800 mg u bolesnika tjelesne težine 75 kg), bez obzira na genotip ili virusno opterećenje, stope odgovora su bile značajno više nego u onih koji su primali ≤ 10,6 mg/kg lijeka Ribavirin Mylan (**Tablica 6**), dok je stopa odgovora u bolesnika koji su primali > 13,2 mg/kg lijeka Ribavirin Mylan bila još i viša.

Tablica 6 Stope trajnog odgovora kod liječenja lijekom Ribavirin Mylan + peginterferon alfa-2b (prema količini lijeka Ribavirin Mylan [mg/kg], genotipu i virusnom opterećenju)				
HCV genotip	Doza lijeka Ribavirin Mylan (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Svi genotipovi	svi	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotip 1	svi	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotip 1 ≤600 000 IU/ml	svi	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotip 1 >600 000 IU/ml	svi	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	svi	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Ribavirin Mylan (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg)

P0,5/R Ribavirin Mylan (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 do 0,5 mikrograma/kg)

I/R Ribavirin Mylan (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 milijuna IU)

U odvojenom su ispitivanju 224 bolesnika inficirana virusom genotipa 2 ili 3 tijekom 6 mjeseci primala peginterferon alfa-2b supkutano u dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan, u kombinaciji s ribavirinom u peroralnoj dozi od 800 mg – 1400 mg (na temelju tjelesne težine; samo su tri bolesnika koja su težila > 105 kg primila dozu od 1400 mg) (**Tablica 7**). 24 % bolesnika imalo je premoštavajuću fibrozu ili cirozu jetre (Knodell 3/4).

Tablica 7 Virološki odgovor na kraju liječenja, trajan virološki odgovor i relaps prema HCV genotipu i virusnom opterećenju*			
	Ribavirin Mylan 800 do 1400 mg/dan i peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg jednom tjedno		
	Odgovor na kraju liječenja	Trajan virološki odgovor	Relaps
Svi ispitanici	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
000 IU/ml			
> 600	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
000 IU/ml			
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
000 IU/ml			
> 600	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)
000 IU/ml			

* Za sve ispitanike s nemjerljivom razinom HCV-RNK u 12. tjednu praćenja i nedostatkom podataka u 24. tjednu praćenja smatralo se da imaju trajan odgovor. Za sve ispitanike s nedostatkom podataka tijekom i nakon 12. tjedna praćenja smatralo se da nemaju odgovor u 24. tjednu praćenja.

Šestomjesečno liječenje u ovom ispitivanju podnosilo se bolje nego jednogodišnje liječenje u pivotalnom ispitivanju kombinirane terapije; prekid liječenja zabilježen je u 5 % u odnosu na 14 % bolesnika, a prilagodba doze u 18 % u odnosu na 49 % bolesnika.

U ispitivanju bez primjene usporednog lijeka je 235 bolesnika s genotipom 1 i malim virusnim opterećenjem (<600 000 IU/ml) primalo peginterferon alfa-2b u supkutanoj dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan, u kombinaciji s lijekom Ribavirin Mylan u dozi prilagođenoj težini. Ukupna stopa trajnog odgovora nakon liječenja u trajanju od 24 tjedna iznosila je 50 %. Od ukupnog broja bolesnika njih 41 % (97/235) je imalo nemjerljive razine HCV-RNK u plazmi u 4. i 24. tjednu terapije. U toj je podskupini stopa trajnog virusnog odgovora iznosila 92 % (89/97). Visoka stopa trajnog odgovora u ovoj podskupini bolesnika utvrđena je preliminarnom analizom (n = 49) te je prospektivno potvrđena (n = 48). Ograničeni prethodni podaci ukazuju na to da bi liječenje u trajanju od 48 tjedana moglo biti povezano s višom stopom trajnog odgovora (11/11) i nižim rizikom od relapsa (0/11 u usporedbi sa 7/96 nakon 24 tjedna liječenja).

U velikom randomiziranom ispitivanju uspoređivala se sigurnost i djelotvornost 48-tjedne primjene dvaju režima liječenja kombinacijom peginterferona alfa-2b s lijekom Ribavirin Mylan [peginterferon alfa-2b u supkutanoj dozi od 1,5 µg/kg ili 1 µg/kg jedanput na tjedan, u oba slučaja u kombinaciji s peroralnom dozom lijeka Ribavirin Mylan od 800 do 1400 mg na dan (u dvije odijeljene doze)] i liječenja peginterferonom alfa-2a primijenjenim supkutano u dozi od 180 µg jedanput na tjedan s ribavirinom u peroralnoj dozi od 1000 do 1200 mg na dan (u dvije odijeljene doze) u 3070 odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 koji prethodno nisu bili liječeni. Odgovor na liječenje se mjerio trajnim virološkim odgovorom (engl. *Sustained Virological Response*, SVR), koji je definiran kao nemjerljiva HCV-RNK 24 tjedna nakon prestanka liječenja (vidjeti tablicu (**Tablica 8**)).

Tablica 8 Virološki odgovor u 12. tjednu liječenja, odgovor na kraju liječenja, stopa relapsa* i trajan virološki odgovor (SVR)

Liječena skupina	% (broj) bolesnika		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Ribavirin Mylan	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Ribavirin	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Nemjerljiva HCV-RNK u 12. tjednu liječenja	40 (407/1019)	36 (366/1,016)	45 (466/1,035)
Odgovor na kraju liječenja*	53 (542/1019)	49 (500/1,016)	64 (667/1,035)
Relaps*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1019)	38 (386/1,016)	41 (423/1,035)
SVR u bolesnika s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* određivanje razine HCV-RNK metodom PCR, s donjom granicom kvantifikacije od 27 IU/ml
Izostanak ranog virološkog odgovora u 12. tjednu liječenja (mjerljiva HCV-RNK sa smanjenjem za < 2 log₁₀ od početne vrijednosti) bio je kriterij za obustavu liječenja.

U sve su tri liječene skupine stope trajnog virološkog odgovora bile slične. U bolesnika afroameričkog podrijetla (što je poznat slabi prognostički faktor za eradikaciju HCV-a) je liječenjem kombinacijom peginterferona alfa-2b (1,5 µg/kg) i lijeka Ribavirin Mylan postignuta viša stopa trajnog virološkog odgovora u usporedbi s primjenom doze peginterferona alfa-2b od 1 µg/kg. Kod primjene peginterferona alfa-2b u dozi od 1,5 µg/kg uz Ribavirin Mylan, stopa trajnog virološkog odgovora bila je niža u bolesnika s cirozom, bolesnika s normalnim koncentracijama ALT-a, bolesnika s početnim virusnim opterećenjem > 600 000 IU/ml i u bolesnika starijih od 40 godina. U bolesnika bijele rase stopa trajnog virološkog odgovora bila je viša nego u afroameričkih bolesnika. Među bolesnicima u kojih je na kraju liječenja HCV-RNK bio nemjerljiv, stopa relapsa bila je 24 %.

Predvidljivost trajnog virološkog odgovora u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni
Virološki odgovor do 12. tjedna definira se kao smanjenje virusnog opterećenja za najmanje 2 log ili kao nemjerljive razine HCV-RNK. Virološki odgovor do 4. tjedna definira se kao smanjenje virusnog opterećenja za najmanje 1 log ili kao nemjerljive razine HCV-RNK. Pokazalo se da ove vremenske točke (4. i 12. tjedan liječenja) imaju prediktivnu vrijednost za trajan odgovor (**Tablica 9**).

Tablica 9 Prediktivna vrijednost virološkog odgovora za vrijeme liječenja kombiniranom terapijom peginterferonom alfa-2b u dozi od 1,5 µg/kg i lijekom Ribavirin Mylan u dozi od 800-1400 mg						
	Negativno			Pozitivno		
	Bez odgovora u navedenom tjednu liječenja	Bez trajnog odgovora	Bez odgovora u navedenom tjednu liječenja	Bez trajnog odgovora	Bez odgovora u navedenom tjednu liječenja	Bez trajnog odgovora
Genotip 1*						
Do 4. tjedna*** (n= 950)						
HCV-RNK negativna	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 1 log	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Do 12. tjedna*** (n=915)						
HCV-RNK negativna	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Genotip 2, 3**						
Do 12. tjedna (n= 215)						
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 2 log	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotip 1 liječi se 48 tjedana

** Genotip 2, 3 liječe se 24 tjedna

*** Prikazani se rezultati odnose na pojedinu točku u vremenu. Moguće je da neki bolesnik nedostaje ili da ima različite rezultate u 4. ili 12. tjednu.

† U protokolu su korišteni sljedeći kriteriji: ako je u 12. tjednu HCV-RNK pozitivna i smanjena za $< 2 \log_{10}$ od početne vrijednosti, bolesniku se liječenje prekida. Ako je u 12. tjednu HCV-RNK pozitivna i smanjena za $\geq 2 \log_{10}$ od početne vrijednosti, HCV-RNK se ponovno određuje u 24. tjednu i ako je pozitivna, bolesniku se prekida liječenje.

Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

Provedena su dva ispitivanja u bolesnika s istodobnom HIV I HCV infekcijom. Odgovor na liječenje u oba ispitivanja prikazan je u tablici (**Tablica 10**). Ispitivanje 1 (RIBAVIC; P01017) bilo je randomizirano i multicentrično provedeno ispitivanje, u koje je uključeno 412 prethodno neliječenih

odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su randomizirani da primaju ili Ribavirin Mylan (800 mg/dan) s peginterferonom alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) ili Ribavirin Mylan (800 mg/dan) s interferonom alfa-2b (3 MIU triput na tjedan) tijekom 48 tjedana, uz period naknadnog praćenja od 6 mjeseci. Ispitivanje 2 (P02080) bilo je randomizirano, monocentrično ispitivanje, u koje je uključeno 95 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali ili Ribavirin Mylan (800-1200 mg na dan ovisno o težini) s peginterferonom alfa-2b (100 ili 150 µg na tjedan ovisno o težini) ili Ribavirin Mylan (800–1200 mg na dan ovisno o težini) s interferonom alfa-2b (3 MIU triput na tjedan). Trajanje terapije je bilo 48 tjedana, a period naknadnog praćenja 6 mjeseci, osim u bolesnika inficiranih genotipovima 2 ili 3 i virusnim opterećenjem < 800 000 IU/ml (Amplicor), koji su liječeni 24 tjedna, uz period naknadnog praćenja od 6 mjeseci.

Tablica 10 Trajan virološki odgovor prema genotipu nakon primjene lijeka Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

	Ispitivanje 1 ¹			Ispitivanje 2 ²		
	Ribavirin Mylan (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/tjedan)	Ribavirin Mylan (800 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 MIU triput na tjedan)	p – vrijednost ^a	Ribavirin Mylan (800–1200 mg/dan) ^d + peginterferon alfa-2b (100 ili 150 ^c µg/tjedan)	Ribavirin Mylan (800–1200 mg/dan) ^d + interferon alfa-2b (3 MIU triput na tjedan)	p – vrijednost ^b
Svi	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

MIU = milijun internacionalnih jedinica;

a: p vrijednost dobivena Cochran-Mantel Haenszelovim hi-kvadrat testom;

b: p vrijednost dobivena hi-kvadrat testom.

c: ispitanici teški < 75 kg primali su 100 µg peginterferona alfa-2b na tjedan, a ispitanici teški ≥ 75 kg primali su 150 µg peginterferona alfa-2b na tjedan.

d: doza lijeka Ribavirin Mylan iznosila je 800 mg za bolesnike teške < 60 kg, 1000 mg za bolesnike teške 60–75 kg te 1200 mg za bolesnike > 75 kg.

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

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

Histološki odgovor

Biopsije jetre učinjene su prije i nakon liječenja u Ispitivanju 1, a nalazi su bili dostupni za 210 od 412 ispitanika (51 %). I Metavir izračun i stupanj po Ishaku smanjili su se u ispitanika liječenih lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. To je smanjenje bilo značajno u bolesnika koji su odgovorili na liječenje (-0,3 za Metavir te -1,2 za Ishak) te stabilno (-0,1 za Metavir te -0,2 za Ishak) u bolesnika bez odgovora. Što se tiče aktivnosti bolesti, do poboljšanja je došlo u približno jedne trećine, dok pogoršanje nije nastupilo niti u jednog bolesnika s trajnim odgovorom. U ovom ispitivanju nije opaženo poboljšanje fibroze. Steatoza se značajno poboljšala u bolesnika inficiranih genotipom 3 HCV-a.

Prethodno liječeni bolesnici

– Ponovljeno liječenje peginterferonom alfa-2b u kombinaciji s lijekom Ribavirin Mylan nakon neuspjeha prethodne terapije (bolesnici s relapsom i oni bez odgovora):

U nekomparativnom ispitivanju su 2293 bolesnika s umjerenom do teškom fibrozom, u kojih prethodno liječenje interferonom alfa u kombinaciji s ribavirinom nije bilo uspješno, ponovno liječena peginterferonom alfa-2b u supkutanoj dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan u kombinaciji s lijekom Ribavirin Mylan u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini. Neuspjeh prethodne

terapije definirao se kao relaps ili izostanak odgovora (pozitivan nalaz HCV-RNK nakon najmanje 12 tjedana liječenja).

Bolesnici koji su imali negativan nalaz HCV-RNK u 12. tjednu liječenja nastavili su s liječenjem tijekom 48 tjedana te ih se pratilo još 24 tjedna po završetku liječenja. Odgovor u 12. tjednu definiran je kao nemjerljiv HCV-RNK nakon 12 tjedana liječenja. Trajan virološki odgovor (SVR) definiran je kao nemjerljiv HCV-RNK u 24. tjednu nakon završetka liječenja (**Tablica 11**).

Tablica 11 Stope odgovora na ponovljeno liječenje nakon neuspjeha prethodnog liječenja					
	Bolesnici s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja i trajnim virološkim odgovorom (SVR) nakon ponovljenog liječenja				Ukupna populacija*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		
	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Ukupna populacija	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Prethodni odgovor					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
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; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Bez odgovora	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)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
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	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR ocjena 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
Početno virusno opterećenje					

Tablica 11 Stope odgovora na ponovljeno liječenje nakon neuspjeha prethodnog liječenja					
	Bolesnici s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja i trajnim virološkim odgovorom (SVR) nakon ponovljenog liječenja				Ukupna populacija*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		
	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Visoko (>600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
Nisko (≤600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

Bolesnici bez odgovora: definirano kao pozitivan nalaz HCV-RNK u serumu/plazmi na kraju liječenja u trajanju od najmanje 12 tjedana.

HCV-RNK u plazmi mjerila se istraživanjem utemeljenim postupkom kvantitativne lančane reakcije polimeraze u centralnom laboratoriju.

* U skupinu s namjerom liječenja uključeno je i 7 bolesnika za koje se nije mogla potvrditi prethodna terapija u trajanju od najmanje 12 tjedana.

Sveukupno je razina HCV-RNK u plazmi bila nemjerljiva u oko 36 % (821/2286) bolesnika u 12. tjednu liječenja, mjereno pomoću testa utemeljenog na istraživanju (granica detekcije 125 IU/ml). U toj je podskupini stopa trajnog virološkog odgovora iznosila 56 % (463/823). Stope trajnog odgovora ostvarilo je 59 % bolesnika prethodno neuspješno liječenih nepegiliranim interferonom te 50 % bolesnika prethodno neuspješno liječenih pegiliranim interferonom koji su imali negativan nalaz u 12. tjednu. Od 480 bolesnika sa virusnim smanjenjem za > 2 log, ali mjerljivim virusom u 12. tjednu, ukupno ih je 188 nastavilo liječenje. U tih je bolesnika stopa trajnog virološkog odgovora bila 12 %.

Vjerojatnost da će postići odgovor na ponovljeno liječenje u 12. tjednu bila je manja u bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje pegiliranim interferonom alfa/ribavirinom nego u bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na liječenje nepegiliranim interferonom alfa/ribavirinom (12,4 % u odnosu na 28,6 %). Međutim, ako je u 12. tjednu odgovor postignut, nije bilo velike razlike u trajnom virološkom odgovoru bez obzira na prijašnje liječenje ili prijašnji odgovor.

– Ponovljeno liječenje lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b u bolesnika s relapsom

U dva se klinička ispitivanja proučavala primjena kombinirane terapije lijekom Ribavirin Mylan i interferonom alfa-2b u bolesnika s relapsom (C95-144 and I95-145); 345 bolesnika s kroničnim hepatitisom s relapsom bolesti nakon prethodnog liječenja interferonom liječeno je tijekom 6 mjeseci i naknadno praćeno još 6 mjeseci. Kombinirana terapija lijekom Ribavirin Mylan i interferonom alfa-2b povećala je trajan virološki odgovor koji je bio 10 puta viši nego kod liječenja samo interferonom alfa-2b (49 % u odnosu na 5 %, $p < 0,0001$). Ovo je poboljšanje održano bez obzira na standardne pretkazatelje odgovora na interferon alfa-2b kao što su razina virusa, HCV genotip i histološki stadij.

Podaci o dugoročnoj djelotvornosti – odrasli

Dva su velika ispitivanja dugotrajnog praćenja uključila 1071 bolesnika nakon liječenja u prethodnim ispitivanjima s nepegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez lijeka Ribavirin Mylan) i 567 bolesnika iz ispitivanja s pegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez lijeka Ribavirin Mylan). Svrha ispitivanja bila je procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora (SVR) i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod. Najmanje 5 godina dugotrajnog praćenja nakon liječenja dovršila su ukupno 462 bolesnika liječena interferonom alfa-2b (sa ili bez lijeka Ribavirin Mylan) i 327 bolesnika liječenih pegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez lijeka Ribavirin Mylan). U ovim je ispitivanjima relaps nastupio u 12 od 492 bolesnika s trajnim odgovorom liječenih interferonom alfa-2b (sa ili bez lijeka Ribavirin Mylan) i u samo 3 od

366 bolesnika s trajnim odgovorom liječenih pegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez lijeka Ribavirin Mylan).

Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 97 % (uz 95 % CI: 95-99 %) za bolesnike koji su dobivali nepegilirani interferon alfa-2b (sa ili bez lijeka Ribavirin Mylan) odnosno 99 % (uz 95 % CI: 98-100 %) za bolesnike koji su dobivali pegilirani interferon alfa-2b (sa ili bez lijeka Ribavirin Mylan).

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C interferonom alfa-2b (pegiliranim ili nepegiliranim, sa ili bez lijeka Ribavirin Mylan) rezultira dugotrajnim klirensom virusa, što omogućuje rezoluciju jetrene infekcije i kliničko “ozdravljenje” od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

Pedijatrijska populacija:

Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina s kompenziranom kroničnim hepatitisom C i mjerljivom razinom HCV-RNK uključeni su u multicentrično ispitivanje i liječeni lijekom Ribavirin Mylan u dozi od 15 mg/kg na dan i pegiliranim interferonom alfa-2b u dozi od 60 µg/m² jedanput na tjedan tijekom 24 ili 48 tjedana, ovisno o HCV genotipu i početnom virusnom opterećenju. Sve se bolesnike moralo pratiti 24 tjedna nakon završetka liječenja. Ukupno je liječeno 107 bolesnika, među kojima je bilo 52 % ženskog spola, 89 % bijelaca, 67 % s HCV genotipom 1 i 63 % mlađih od 12 godina. Populacija uključena u ispitivanje uglavnom se sastojala od djece s blagim do umjerenim hepatitisom C. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresivnom bolešću i mogućih nuspojava, omjer koristi i rizika kombinacije lijeka Ribavirin Mylan i pegiliranog interferona alfa-2b u ovoj se populaciji mora pažljivo razmotriti (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8). Rezultati ispitivanja sažeti su u **Tablica 12**.

Tablica 12 Stope trajnog virološkog odgovora (n ^{a,b} (%)) u djece i adolescenata koji nisu bili prethodno liječeni, prema genotipu i trajanju liječenja – svi ispitanici n = 107		
	24 tjedna	48 tjedana
Svi genotipovi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotip 1	-	38/72 (53 %)
Genotip 2	14/15 (93 %)	-
Genotip 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotip 4	-	4/5 (80 %)

a: Odgovor na liječenje definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon liječenja, donja granica detekcije = 125 IU/ml

b: n = broj ispitanika koji su odgovorili na liječenje/broj ispitanika s određenim genotipom i dodijeljenim trajanjem liječenja.

c: Bolesnici s genotipom 3 i malim virusnim opterećenjem (<600 000 IU/ml) liječeni su 24 tjedna, a bolesnici s genotipom 3 i velikim virusnim opterećenjem (≥600 000 IU/ml) liječeni su 48 tjedana.

Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 16 godina s kompenziranom kroničnim hepatitisom C i mjerljivom razinom HCV-RNK (određenom u centralnom laboratoriju primjenom na istraživanju utemeljenog testa lančane reakcije polimeraze u stvarnom vremenu, RT-PCR) uključeni su u dva multicentrična ispitivanja u kojima su godinu dana primali Ribavirin Mylan u dozi od 15 mg/kg na dan i interferon alfa-2b u dozi od 3 MIU/m² triput na tjedan te su praćeni tijekom 6 mjeseci po završetku liječenja. Ukupno je uključeno 118 bolesnika: 57 % muškog spola, 80 % bijelaca i 78 % s genotipom 1, 64 % u dobi od ≤ 12 godina. Populaciju uključenih bolesnika pretežno su činila djeca s blagim do umjerenim hepatitisom C. U ta su dva multicentrična ispitivanja stope trajnog virološkog odgovora u djece i adolescenata bile slične onima u odraslih. Zbog nedostatka podataka iz ta dva multicentrična ispitivanja za djecu s teškom progresivnom bolešću i mogućih nuspojava, u ovoj populaciji se mora pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika primjene kombinacije lijeka Ribavirin

Mylan i interferona alfa-2b (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8). Rezultati ispitivanja sažeti su u **Tablica 13**).

Tablica 13 Trajan virološki odgovor u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni	
	Ribavirin Mylan 15 mg/kg/dan + interferon alfa-2b 3 MIU/m² triput na tjedan
Ukupan odgovor ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Broj (%) bolesnika.

^a Definiran je kao razina HCV-RNK ispod razine detekcije na kraju liječenja i tijekom perioda praćenja izmjerena pomoću RT-PCR testa utemeljenog na istraživanju.

Podaci o dugoročnoj djelotvornosti – pedijatrijska populacija

Ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

U petogodišnje dugoročno opservacijsko ispitivanje praćenja uključena su 94 pedijatrijska bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja u multicentričnom ispitivanju. Šezdeset i troje njih imalo je trajan odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 24-tjednog ili 48-tjednog liječenja peginterferonom alfa 2b i ribavirinom. Nakon 5 godina ispitivanje je završilo 85% (80/94) svih uključenih bolesnika te 86% (54/63) ispitanika s trajnim odgovorom. Tijekom 5 godina praćenja ni u jednog pedijatrijskog bolesnika s trajnim virološkim odgovorom nije došlo do relapsa

Ribavirin u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

U petogodišnju opservacijsku studiju praćenja uključeno je 97 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja u dva prethodno spomenuta multicentrična ispitivanja. 70 % (68/97) svih uključenih ispitanika završilo je ovo ispitivanje, od kojih je 75 % (42/56) imalo trajni odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 48-tjednog liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. Svi, osim jednog pedijatrijskog ispitanika ostali su bolesnici s trajnim virološkim odgovorom tijekom dugotrajnog praćenja nakon završetka liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog odgovora tijekom 5 godina iznosi 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] za pedijatrijske bolesnike liječene interferonom alfa-2b i ribavirinom. Nadalje, 98 % bolesnika (51/52) s normalnim razinama ALT-a u 24. tjednu praćenja održalo je normalne razine ALT-a na zadnjoj posjeti.

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C nepegiliranim interferonom alfa-2b i lijekom Ribavirin Mylan rezultira dugoročnim klirensom virusa, što omogućuje rezoluciju jetrene infekcije i kliničko „ozdravljenje” od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ribavirin se nakon peroralne primjene jedne doze brzo apsorbira (aritmetička sredina T_{max} = 1,5 sati), nakon čega slijedi brza distribucija i produljene faze eliminacije (nakon jedne doze poluvrijeme apsorpcije iznosi 0,05 sati, poluvrijeme distribucije 3,73 sata, a poluvrijeme eliminacije 79 sati). Apsorpcija je ekstenzivna, a otprilike 10 % radioaktivno označene doze izlučuje se fecesom. Međutim, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 45–65 %, što je, čini se, posljedica metabolizma prvog prolaza. Odnos između doze i AUC_{0-t} je linearan nakon primjene jednokratnih doza od 200 do 1200 mg ribavirina. Volumen distribucije iznosi oko 5000 litara. Ribavirin Mylan se ne veže na proteine u plazmi.

Distribucija

Prijenos ribavirina u neplazmatske odjeljke najopsežnije se istraživao na eritrocitima te je utvrđeno da se odvija prvenstveno putem ekvibracijskog nukleozidnog prijenosnika e_s -tipa. Ovaj tip prijenosnika prisutan je na gotovo svim tipovima stanica i može biti odgovoran za velik volumen distribucije ribavirina. Omjer koncentracije ribavirina u punoj krvi u odnosu na plazmu iznosi oko 60:1; višak ribavirina u punoj krvi postoji kao nukleotidi ribavirina sekvstrirani u eritrocitima.

Biotransformacija

Dva su puta metabolizma lijeka Ribavirin Mylan: 1) put reverzibilne fosforilacije; 2) put razgradnje koji uključuje deribozilaciju i hidrolizu amida, u kojem nastaje metabolit triazol karboksilna kiselina. I ribavirin i njegovi metaboliti triazol karboksiamid i triazol karboksilna kiselina izlučuju se putem bubrega.

Ribavirin dokazano dovodi do velike interindividualnu i intraindividualnu farmakokinetičke varijabilnosti nakon primjene jedne peroralne doze (intraindividualna varijabilnost iznosi otprilike 30 % za AUC i za C_{max}), što može biti posljedica opsežnog metabolizma prvog prolaza i prijelaza unutar i izvan krvnog odjeljka.

Eliminacije

Nakon primjene višekratnih doza ribavirin se opsežno nakuplja u plazmi, pri čemu je AUC_{12hr} nakon višekratnih doza šesterostruko veći nego nakon jedne doze. Nakon peroralne primjene doze od 600 mg dvaput na dan stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 4 tjedna, uz srednju vrijednost plazmatskih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od oko 2200 ng/ml. Nakon prekida primjene poluvijek je iznosio oko 298 sati, vjerojatno zbog spore eliminacije iz neplazmatskih odjeljaka.

Prijenos u sjemenu tekućinu: ispitivan je prijenos ribavirina u sjemenu tekućinu. Koncentracija ribavirina u sjemennoj tekućini je približno dva puta veća u usporedbi s koncentracijom u serumu. Međutim, procijenjena je sistemska izloženost ribavirinu partnerice nakon spolnog odnosa s liječenim bolesnikom, koja je i dalje iznimno mala u usporedbi s terapijskom koncentracijom ribavirina u plazmi.

Utjecaj hrane: Bioraspoloživost jedne peroralne doze ribavirina bila je povećana kod istodobne primjene punomasnog obroka (i AUC_{tr} i C_{max} su se povećali za 70 %). Moguće je da je povećana bioraspoloživost u ovom ispitivanju bila posljedica odgođenog tranzita ribavirina ili promijenjenog pH. Kliničko značenje rezultata ovog ispitivanja s primjenom jedne doze nije poznato. U pivotalnom kliničkom ispitivanju djelotvornosti, bolesnicima se savjetovalo da uzimaju ribavirin s hranom kako bi se postigle maksimalne koncentracije ribavirina u plazmi.

Funkcija bubrega: Farmakokinetika ribavirina nakon jedne doze bila je izmijenjena (povećani AUC_{tr} i C_{max}) u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (klirens kreatinina > 90 ml/min). Čini se da je to posljedica smanjenog klirensa u tih bolesnika. Koncentracije ribavirina nisu se bitno promijenile hemodijalizom.

Funkcija jetre: Farmakokinetika jedne doze ribavirina u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B ili C) bila je slična onoj u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom.

Stariji bolesnici (>65 godina): Nisu provedena posebna ispitivanja farmakokinetike ribavirina za starije bolesnike. Međutim, u ispitivanju populacijske farmakokinetike dob nije bila ključni čimbenik u kinetici ribavirina; odlučujući čimbenik bila je funkcija bubrega.

Populacijska farmakokinetička analiza učinjena je na temelju malog broja prikupljenih uzoraka vrijednosti serumskih koncentracija iz četiri kontrolirana klinička ispitivanja. Dobiveni model klirensa pokazao je da su tjelesna težina, spol, dob i serumski kreatinin bile glavne kovarijable.

U muškaraca je klirens bio oko 20 % viši nego u žena. Klirens se povećavao s povećanjem tjelesne težine, a bio je smanjen u bolesnika starijih od 40 godina. Čini se da učinci ovih kovarijabli na klirens ribavirina imaju ograničen klinički značaj zbog znatne rezidualne varijabilnosti koju model nije objasnio.

Pedijatrijska populacija:

Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

U kliničkom ispitivanju u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C procijenjena su farmakokinetička svojstva ponovljene doze lijeka Ribavirin Mylan i peginterferona alfa-2b nakon višestrukih doza. Predviđa se da će u djece i adolescenata koji primaju dozu peginterferona alfa-2b od 60 µg/m²/tjedan, prilagođenu prema tjelesnoj površini, logaritamski transformiran procijenjeni omjer izloženosti lijeku tijekom intervala doziranja biti 58 % (90 % CI: 141-177 %) veći od onog zabilježenog u odraslih koji primaju dozu od 1,5 µg/kg/tjedan. Farmakokinetika lijeka Ribavirin Mylan (normalizirana po dozi) u ovom je ispitivanju bila slična onoj iz prethodnog ispitivanja lijeka Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b u djece i adolescenata te slična farmakokinetici u odraslih bolesnika.

Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b

Farmakokinetička svojstva nakon višekratnih doza lijeka Ribavirin Mylan i interferona alfa-2b u djece i adolescenata u dobi od 5 do 16 godina s kroničnim hepatitisom C prikazana su u tablici (**Tablica 14**). Farmakokinetika lijeka Ribavirin Mylan i interferona alfa-2b (normalizirana po dozi) slična je u odraslih i djece ili adolescenata.

Tablica 14 Prosječne vrijednosti (% CV) farmakokinetičkih parametara nakon višekratnih doza interferona alfa-2b i lijeka Ribavirin Mylan primijenjenih u djece ili adolescenata s kroničnim hepatitisom C		
Parametar	Ribavirin Mylan 15 mg/kg/dan u 2 podijeljene doze (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIU/m ² 3 puta na tjedan (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Prividni klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nije određivan

* AUC₁₂ (ng.hr/ml) for Ribavirin Mylan; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) for interferon alfa-2b

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ribavirin Mylan: Ribavirin Mylan je pokazao embriotoksične ili teratogene učinke, ili oboje, u svih životinjskih vrsta u kojih su provedena istraživanja pri dozama koje su znatno niže od preporučene doze za ljude. Zabilježene su malformacije lubanje, nepca, oka, čeljusti, udova, kostura i gastrointestinalnog trakta. Incidencija i težina teratogenih učinaka povećavale su se s povećanjem doze. Preživljenje fetusa i potomaka bilo je smanjeno.

U ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima, mladunci su primali ribavirin u dozi od 10, 25 i 50 mg/kg od 7. do 63. dana po okotu. Pokazalo se smanjenje ukupnog rasta koje je ovisilo o dozi, a koje se kasnije manifestiralo kao blago smanjenje tjelesne težine, dužine od tjemena do trtice i dužine kostiju. Na kraju razdoblja oporavka tibijalne i femoralne promjene bile su minimalne, premda u pravilu statistički značajne u odnosu na kontrole, pri svim primijenjenim razinama doze u mužjaka te pri dvije najviše doze u ženki. Nisu opaženi histopatološki učinci na kost. Nije bilo zabilježenih učinaka ribavirina na neurološki ili reproduktivni razvoj. U mladim su štakora koncentracije u plazmi bile ispod koncentracija kakve se nalaze u ljudskoj plazmi pri terapijskim dozama.

U istraživanjima na životinjama toksični su učinci ribavirina prvenstveno usmjereni na eritrocite. Anemija se razvija ubrzo nakon početka primjene, ali se brzo povlači nakon prekida liječenja.

U istraživanjima učinaka ribavirina na testise i spermije u miševa u trajanju od 3 i 6 mjeseci, patološki su se poremećaji na spermijima dogodili pri dozama od 15 mg/kg i više. Ove doze u životinja dovode do sustavne izloženosti znatno manje od one koja se postiže pri terapijskim dozama u ljudi. Nakon prestanka liječenja dolazi do potpunog oporavka od testikularne toksičnosti izazvane ribavirinom unutar jednog ili dva ciklusa spermatogeneze (vidjeti dio 4.6).

Ispitivanja genotoksičnosti pokazala su da ribavirin ima određenu genotoksičnu aktivnost. Ribavirin Mylan je bio aktivan u Balb/3T3 *in vitro* transformacijskom testu. Genotoksična aktivnost opažena je u testu s mišjim limfomom te pri dozama od 20-200 mg/kg u mikronukleusnom testu na miševima. Dominantni letalni test u štakora je bio negativan, što znači da se mutacije, ako su se dogodile u štakora, nisu prenijele preko gameta mužjaka.

Konvencionalna ispitivanja kancerogenosti u glodavaca pri niskoj izloženosti u usporedbi s izloženosti u ljudi u terapijskim uvjetima (faktor 0,1 u štakora i 1 u miševa) nisu pokazala tumorogeničnost ribavirina. Osim toga, u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na heterozigotnom mišjem modelu p53(+/-) ribavirin nije prouzročio tumore pri maksimalnoj podnošljivoj dozi od 300 mg/kg (faktor plazmatske izloženosti bio je oko 2,5 puta veći u usporedbi s izloženošću u ljudi). Ova ispitivanja ukazuju na to da kancerogeni potencijal ribavirina u ljudi nije vjerojatan.

Ribavirin Mylan uz interferon: Kada se primjenjivao u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b, ribavirin nije prouzročio učinke koji već nisu bili opaženi prilikom zasebne primjene tih djelatnih tvari. Glavna promjena povezana s liječenjem bila je reverzibilna blaga do umjerena anemija, čija je težina bila veća od one izazvane svakom od tih djelatnih tvari posebno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
povidon.

Ovojnica kapsule:

želatina
titanijev dioksid (E171)

Oznaka na kapsuli:

šelak
propilenglikol
amonijak, koncentrirana otopina
željezov oksid, žuti (E172)
indigotin (E132)
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Bočice – 36 mjeseci
Blisteri – 36 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočice – ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Blisteri – nema posebnih uvjeta čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kapsule lijeka Ribavirin Mylan su pakirane u:

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE), zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu s navojem.

Pakovanja od 84, 112, 140 i 168 kapsula.

Blistere:

Kartonska kutija s 56 ili 168 tvrdih kapsula u blisterima od PVC/Aclar-aluminijske folije.

Blistere djeljive na jedinične doze:

Kartonska kutija s 56x1, 84x1 112x1, 140x1 ili 168x1 tvrdih kapsula u perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze od PVC/Aclar- aluminijske folije,

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Ujedinjeno Kraljevstvo.

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U 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 PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:10. lipnja 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranicama Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

- **Uvjeti ili ograničenja vezana uz opskrbu i primjenu lijeka zadani nositelju odobrenja**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Farmakovigilancijski sustav

Nositelj odobrenja mora osigurati da je farmakovigilancijski sustav prikazan u Modulu 1.8.1. Odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, ustrojen i funkcionalan prije i za vrijeme dok je lijek na tržištu.

PSUR-evi

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Ribavirin Mylan 200 mg tvrde kapsule
ribavirin

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg ribavirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 × 1 tvrda kapsula
84 × 1 tvrda kapsula
112 × 1 tvrda kapsula
140 × 1 tvrda kapsula
168 × 1 tvrda kapsula
56 tvrdih kapsula
84 tvrdih kapsula
112 tvrdih kapsula
140 tvrdih kapsula
168 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočice – ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Blisteri – nema posebnih uvjeta čuvanja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL
Ujedinjeno Kraljevstvo.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U 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. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ribavirin Mylan tvrde kapsule

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**Bočica****1. NAZIV LIJEKA**

Ribavirin Mylan 200 mg tvrde kapsule
ribavirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg ribavirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu
Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 tvrdih kapsula
112 tvrdih kapsula
140 tvrdih kapsula
168 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL
Ujedinjeno Kraljevstvo.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTERI DJELJIVI NA
JEDINIČNE DOZE**

PVC/Aclar® – aluminij

1. NAZIV LIJEKA

Ribavirin Mylan 200 mg tvrde kapsule
ribavirin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Generics [UK] Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Ribavirin Mylan 200 mg tvrde kapsule ribavirin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete uzimati lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ribavirin Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ribavirin Mylan
3. Kako uzimati Ribavirin Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ribavirin Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ribavirin Mylan i za što se koristi

Ribavirin Mylan sadrži djelatnu tvar ribavirin.

Ribavirin Mylan zaustavlja umnažanje mnogih vrsta virusa, uključujući i virus hepatitisa C.

Ribavirin Mylan ne smije se koristiti bez interferona alfa-2b, odnosno Ribavirin Mylan ne smije se uzimati sam.

Bolesnici koji prethodno nisu liječeni:

Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b koristi se za liječenje bolesnika u dobi od 3 godine ili više od infekcije kroničnim hepatitisom C (HCV). Za djecu i adolescente tjelesne težine manje od 47 kg ovaj je lijek dostupan u obliku oralne otopine.

Prethodno liječeni odrasli bolesnici:

Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b koristi se pri liječenju odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su prethodno odgovorili na liječenje jedino alfa interferonom, ali je nakon toga došlo do ponovne pojave bolesti.

Nema podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka Ribavirin Mylan s pegiliranim ili drugim oblicima interferona (tj. onima koji ne pripadaju skupini alfa-2b).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ribavirin Mylan

Nemojte uzimati Ribavirin Mylan:

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili dijete o kojem skrbite, **nemojte uzimati** Ribavirin Mylan i **obavijestite svog liječnika:**

- ako ste **alergični** (preosjetljivi) na ribavirin ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)

- ako ste **trudni ili planirate trudnoću** (pogledajte dio “Trudnoća, dojenje i plodnost”)- ako **dojite**
- ako ste imali **srčanih** tegoba tijekom proteklih 6 mjeseci.
- ako imate tešku bolest zbog koje ste jako oslabili
- ako imate tešku bolest **bubrega** i/ili ste na hemodijalizi
- ako imate teških tegoba s **jetrom** osim kroničnog hepatitisa C
- ako imate neki **poremećaj krvi**, kao što je anemija (malen broj crvenih krvnih stanica), talasemija, anemija srpastih stanica
- ako imate autoimuni hepatitis ili neku drugu bolest **imunološkog sustava**.
- ako uzimate lijek koji oslabljuje Vaš imunološki sustav (koji Vas štiti od infekcija i nekih bolesti).

Djeca i adolescenti ne smiju uzimati kombiniranu terapiju lijekom Ribavirin Mylan i alfa interferonom ako imaju ili su imali teške živčane ili psihičke poremećaje, kao što su teška depresija, misli o samoubojstvu ili su pokušali izvršiti samoubojstvo.

Podsjetnik: Pročitajte i dio „Nemojte uzimati” u Uputi o lijeku za interferon alfa-2b prije nego započnete kombinirano liječenje ovim lijekom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Ribavirin Mylan.

Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete simptome teške alergijske reakcije (kao što je otežano disanje, piskanje pri disanju ili koprivnjača) dok uzimate ovo liječenje.

Djeca i adolescenti težine manje od 47 kg:

Ne preporučuje se upotreba lijeka Ribavirin Mylan u tvrdim kapsulama. Oralna otopina dostupna je za djecu starosti 3 godine i više i adolescente težine manje od 47 kg.

Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete o kojem skrbite:

- odrasla osoba koja ima ili je imala teške **živčane ili psihičke poremećaje**, smetenost, nesvjesticu, ili ste **razmišljali o samoubojstvu ili pokušali samoubojstvo**, ili ste u **prošlosti zlorabili tvari poput alkohola ili droga**
- ikada imali **depresiju** ili razvili simptome povezane s depresijom (npr. osjećaj tuge, potištenosti i sl.) dok ste se liječili ovim lijekom (pogledajte dio 4. “Moguće nuspojave”) žena u **reproduktivnoj** dobi (pogledajte dio “Trudnoća, dojenje i plodnost”).
- **muškarac**, a Vaša partnerica je reproduktivne dobi (pogledajte dio “Trudnoća, dojenje i plodnost”)
- ranije imali ozbiljnih **srčanih** tegoba ili imate srčanu bolest
- stariji od **65 godina** ili imate tegoba s **bubrežima**
- imate ili ste imali bilo koju **ozbiljnu bolest**.
- imate tegoba sa **štitnjačom**

Tijekom liječenja lijekom Ribavirin Mylan u kombiniranoj terapiji s alfa interferonom, prijavljeni su **poremećaji zuba i desni** koji mogu dovesti do gubitka zuba. Nadalje je tijekom dugotrajne kombinirane terapije lijekom Ribavirin Mylan i alfa interferonom prijavljena je i **suhoća usta** koja može štetno djelovati na zube i sluznicu usta. Zube morate temeljito prati dvaput dnevno i redovito obavljati stomatološke preglede. Osim toga neki bolesnici mogu i **povraćati**. Ako povraćate, vodite računa o tome da svaki put nakon toga temeljito isperete usta.

Za vrijeme liječenja kombiniranom terapijom lijekom Ribavirin Mylan s alfa interferonom bolesnici mogu imati **tegobe s očima** ili, u rijetkim slučajevima, doživjeti gubitak vida. Ako primete ribavirin u kombinaciji s alfa interferonom, morate obaviti očni pregled prije početka liječenja. Svaki bolesnik koji se žali na slabljenje ili gubitak vida mora obaviti hitan i temeljit očni pregled. Bolesnici koji već imaju bolesti oka (npr. retinopatiju zbog šećerne bolesti ili povišenog krvnog tlaka) moraju za vrijeme uzimanja kombinirane terapije ribavirinom i alfa interferonom povremeno obavljati očne preglede. Kombinirano liječenje ribavirinom i interferonom alfa treba prekinuti u bolesnika u kojih se razviju novi ili pogoršaju postojeći očni poremećaji.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Ribavirin Mylan ne preporučuje se za bolesnike mlađe od 63 godine. Za djecu od 3 godine i adolescente koji teže manje od 47 kg dostupna je oralna otopina ribavirina.

Podsjetnik: Molimo pročitajte i dio „Upozorenja i mjere opreza” u Uputi o lijeku za interferon alfa-2b prije nego započnete kombinirano liječenje.

Drugi lijekovi i Ribavirin Mylan

Molimo obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete o kojem skrbite uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove i/ili:

- primete azatioprin u kombinaciji s ribavirinom i pegiliranim alfa interferonima te stoga možete biti izloženi povećanom riziku za razvoj teških poremećaja krvi.
- imate infekciju i **virusom humane imunodeficijencije** (HIV-pozitivni) i **virusom hepatitisa C** (HCV) i liječite se lijekom ili lijekovima protiv HIV-a [nukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (engl. Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, **NRTI**) i/ili visokoaktivnom antiretrovirusnom terapijom (engl. Highly Active Antiretroviral Therapy **HAART**)]:
 - Uzimanje lijeka Ribavirin Mylan u kombinaciji s alfa interferonom i lijekom/lijekovima protiv HIV-a može povećati rizik od laktacidoze, zatajenja jetre i razvoja poremećaja krvni (smanjenja broja crvenih krvnih stanica koje prenose kisik, određenih bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije i krvnih pločica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi).
 - Kod primjene sa **zidovudinom** ili **stavudinom** nije sigurno hoće li Ribavirin Mylan promijeniti njihovo djelovanje. Stoga ćete redovito obavljati krvne pretrage kako bi se potvrdilo da se HIV infekcija ne pogoršava. Ako se infekcija pogoršava, liječnik će odlučiti treba li promijeniti liječenje lijekom Ribavirin Mylan ili ne. Osim toga, bolesnici koji se liječe **zidovudinom i ribavirinom** u kombinaciji s **alfa interferonima** mogu imati povećan rizik za razvoj anemije (malen broj crvenih krvnih stanica). Stoga se ne preporučuje primjena zidovudina i ribavirina u kombinaciji s alfa interferonima.
 - Zbog rizika od laktacidoze (nakupljanja mliječne kiseline u tijelu) i upale gušterače, ne preporučuje se istodobna primjena **ribavirina i didanozina**, a istodobnu primjenu **ribavirina i stavudina** treba izbjegavati.
 - Bolesnici koji imaju uznapredovalu bolest jetre i primaju HAART mogu imati povećan rizik od pogoršanja jetrene funkcije. Uvođenje liječenja samo interferonima ili u kombinaciji s ribavirinom može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika.

Podsjetnik: Prije nego započnete s kombiniranim liječenjem, molimo pročitajte i dio „Drugi lijekovi” u Uputi o lijeku za interferon alfa-2b.

Ribavirin Mylan s hranom i pićem

Ribavirin Mylan se mora uzimati s hranom. Pogledajte dio 3

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ako ste **trudni**, ne smijete uzimati Ribavirin Mylan. Ribavirin Mylan može biti vrlo štetan za Vaše nerođeno dijete (embrij).

I ženski i muški bolesnici moraju poduzeti **posebne mjere opreza** pri seksualnoj aktivnosti ako postoji ikakva mogućnost za trudnoću:

- **Djevojke** ili **žene** u reproduktivnoj dobi:
Morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec tijekom liječenja i tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom.
- **Muškarci**
Ne smijete imati spolne odnose s trudnicom bez **uporabe prezervativa**. To će umanjiti mogućnost da ribavirin ostane u ženinom tijelu.
Ako Vaša partnerica nije trudna, ali je reproduktivne dobi, mora obavljati test na trudnoću svakog mjeseca za vrijeme Vašeg liječenja te tijekom sedam mjeseci nakon prestanka liječenja. Vi ili Vaša partnerica morate koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme Vašeg liječenja ribavirinom i tijekom sedam mjeseci nakon prestanka liječenja. O ovome morate razgovarati sa svojim liječnikom (pogledajte dio „Nemojte uzimati Ribavirin Mylan”).

Dojenje

Ako **dojite**, ne smijete uzimati Ribavirin Mylan. Prekinite dojenje prije početka uzimanja lijeka Ribavirin Mylan.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ribavirin Mylan ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima, međutim, interferon alfa-2b može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Stoga, nemojte voziti niti rukovati strojevima ako postanete umorni, pospani ili smeteni od ovog liječenja.

Ribavirin Mylan sadrži laktozu

Svaka Ribavirin Mylan kapsula sadrži malu količinu **laktoze**. Ako Vam je liječnik rekao da **ne podnosite neke šećere**, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Ribavirin Mylan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Nemojte uzeti više od preporučene doze i uzimajte lijek onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

Liječnik je odredio točnu dozu lijeka Ribavirin Mylan na temelju Vaše tjelesne težine, odnosno tjelesne težine djeteta o kojem skrbite.

Standardnim pretragama krvi provjerit će se krvna slika, funkcija bubrega i jetre.

- Krvne pretrage će se obavljati redovito kako bi liječnik znao djeluje li ovo liječenje.
- Ovisno o rezultatima tih pretraga, liječnik može promijeniti/prilagoditi broj tvrdih kapsula koje uzimate Vi ili dijete o kojem skrbite, propisati drugu veličinu pakovanja lijeka Ribavirin Mylan i/ili promijeniti duljinu trajanja liječenja.
- Ako imate ili razvijete teške tegobe s bubrezima ili jetrom, ovo liječenje će se prekinuti.

Preporučena doza, ovisno o tjelesnoj težini bolesnika, prikazana je u sljedećoj tablici:

1. Pronađite redak koji pokazuje tjelesnu težinu odrasle osobe ili djeteta/adolescenta.
Podsjetnik: Ako je dijete mlađe od 3 godine, nemojte mu dati ovaj lijek.
2. Pročitajte u istom retku koliko tvrdih kapsula treba uzeti.
Podsjetnik: Ako se upute Vašeg liječnika razlikuju od broja kapsula u donjoj tablici, slijedite upute svog liječnika.

3. Ako imate bilo kakvih pitanja o dozi, obratite se svom liječniku.

Ribavirin Mylan za peroralnu primjenu – doza određena prema tjelesnoj težini		
Ako je tjelesna težina odrasle osobe (kg)	Uobičajena dnevna doza lijeka Ribavirin Mylan	Broj kapsula od 200 mg
< 65	800 mg	2 kapsule ujutro i 2 kapsule navečer
65 – 80	1000 mg	2 kapsule ujutro i 3 kapsule navečer
81 – 105	1200 mg	3 kapsule ujutro i 3 kapsule navečer
> 105	1400 mg	3 kapsule ujutro i 4 kapsule navečer
Ako je tjelesna težina djeteta/adolescenta (kg)	Uobičajena dnevna doza lijeka Ribavirin Mylan	Broj kapsula od 200 mg
47 – 49	600 mg	1 kapsula ujutro i 2 kapsule navečer
50 – 65	800 mg	2 kapsule ujutro i 2 kapsule navečer
> 65	vidjeti dozu i odgovarajući broj tvrdih kapsula za odrasle	

Uzmite propisanu dozu lijeka kroz usta, uz čašu vode, tijekom obroka. Nemojte žvakati tvrde kapsule. Za djecu ili adolescente koji ne mogu progutati tvrdu kapsulu ribavirin je dostupan u obliku peroralne otopine.

Podsjetnik: Ribavirin Mylan moguće je koristiti jedino u kombinaciji s interferonom alfa-2b za virusnu infekciju hepatitisom C. Za cjelovite informacije obavezno pročitajte i dio „Kako uzimati” u Uputi o lijeku za interferon alfa-2b.

Interferoni koji se daju u kombinaciji s lijekom Ribavirin Mylan mogu prouzročiti neuobičajeni umor; ako sebi ili djetetu sami dajete injekciju interferona, učinite to prije spavanja.

Ako uzmete više lijeka Ribavirin Mylan nego što ste trebali

Što prije obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili uzeti Ribavirin Mylan

Ako sami uzimate lijek ili ako skrbite o djetetu koje uzima Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b, uzmite/primijenite propuštenu dozu što prije istoga dana. Ako je prošao cijeli dan, provjerite s liječnikom što da učinite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Molimo, pročitajte i dio „Moguće nuspojave” u Uputi o lijeku za interferon alfa-2b.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek korišten u kombinaciji s alfa interferonom može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti u svakoga. Premda se ne moraju pojaviti sve ove nuspojave, ako se pojave, možda će Vam biti potrebna liječnička pomoć.

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji središnjeg živčanog sustava:

Neki su bolesnici postali depresivni za vrijeme uzimanja lijeka Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom, a u nekim su slučajevima razmišljali o ugrožavanju života drugih ljudi, o samoubojstvu ili su iskazivali agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih). Neki bolesnici su stvarno počinili samoubojstvo. Obavezno zatražite hitnu liječničku pomoć ako

primijetite da postajete depresivni ili razmišljate o samoubojstvu ili primijetite promjene u svom ponašanju. Možda biste trebali razmotriti mogućnost da zatražite pomoć člana obitelji ili bliskog prijatelja koji će Vas upozoriti na znakove depresije ili promjene ponašanja.

Djeca i adolescenti osobito su skloni razvoju depresije tijekom liječenja ribavirinom i interferonom alfa. Odmah se obratite liječniku ili zatražite hitnu pomoć ako primijetite bilo koje simptome neuobičajenog ponašanja, ako su depresivni ili osjećaju da žele nauditi sebi ili drugima.

Rast i razvoj (djeca i adolescenti):

Tijekom godine dana liječenja lijekom Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b, neka djeca i adolescenti nisu narasli niti dobili na težini koliko se očekivalo. Neka djeca nisu dostigla svoju planiranu visinu unutar 1–12 godina nakon završetka liječenja.

Ako se za vrijeme uzimanja kombiniranog liječenja s alfa interferonom pojavi neka od sljedećih nuspojava, **odmah se javite svom liječniku:**

- bol u prsima ili uporan kašalj; promjene načina otkucaja srca, nesvjestica,
- smetenost, depresivnost; razmišljanje o samoubojstvu ili agresivno ponašanje, pokušaj, samoubojstva, razmišljanje o ugrožavanju života drugih ljudi,
- osjećaj utrnulosti ili trnci,
- poteškoće sa spavanjem, razmišljanjem ili koncentriranjem,
- jaki bolovi u trbuhu, crna ili katranasta stolica, krv u stolici ili mokraći, bol u križima ili slabinama,
- bolno ili otežano mokrenje,
- jako krvarenje iz nosa,
- vrućica ili zimica koje se pojave nakon nekoliko tjedana liječenja,
- problemi s vidom ili sluhom,
- jak osip ili crvenilo kože.

Sljedeće su nuspojave prijavljene kod primjene kombinacije lijeka Ribavirin Mylan i alfa interferona **u odraslih:**

Vrlo često: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (to može uzrokovati umor, nedostatak zraka, omaglicu), smanjenje broja neutrofila (zbog čega možete biti osjetljiviji na razne infekcije),
- poteškoće s koncentracijom, osjećaj tjeskobe ili nervoze, promjene raspoloženja, depresivnost ili razdražljivost, umor, poteškoće s uspavlivanjem ili održavanjem sna,
- kašalj, suha usta, faringitis (upala grla),
- proljev, omaglica, vrućica, simptomi nalik gripi, glavobolja, mučnina, tresavica zbog zimice, virusna infekcija, povraćanje, slabost,
- gubitak teka, gubitak tjelesne težine, bol u trbuhu,
- suha koža, iritacija, bol ili crvenilo na mjestu injiciranja, gubitak kose, svrbež, bol u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, osip.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) koje sudjeluju u zgrušavanju krvi, što može imati za posljedicu lako stvaranje modrica i spontano krvarenje; smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti, koje pomažu u borbi protiv infekcije; smanjenje aktivnosti štitnjače (zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno te biti osjetljiviji na hladnoću ili imati druge simptome), povišena razina šećera ili mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), niska razina kalcija u krvi, teška anemija,

- gljivične ili bakterijske infekcije, plačljivost, uznemirenost, gubitak pamćenja, oštećenje pamćenja, nervoza, neuobičajeno ponašanje, agresivno ponašanje, ljutnja, smetenost, manjak interesa, psihički poremećaj, promjene raspoloženja, neuobičajeni snovi, želja za samoozljeđivanjem, pospanost, poteškoće sa spavanjem, gubitak spolnog nagona ili impotencija, vrtoglavica (osjećaj vrtnje),
- zamagljen vid ili poremećaj vida, nadraženosť, bol ili infekcija oka, suhe ili suzne oči, promjene sluha ili glasa, zvonjenje u ušima, infekcija uha, bol u uhu, pojava herpetičnih mjehurića (herpes simpleks), promjene osjeta okusa, gubitak osjeta okusa, krvarenje iz desni ili ranice u ustima, osjećaj pečenja na jeziku, ranice na jeziku, upaljene desni, problemi sa zubima, migrena, infekcija dišnog sustava, upala sinusa, krvarenje iz nosa, neproduktivan kašalj, brzo ili otežano disanje, začepljen nos ili curenje iz nosa, žeđ, poremećaj zuba,
- šum na srcu (neuobičajeni zvuk kucanja srca), bol ili osjećaj nelagode u prsištu, osjećaj nesvjestice, opće loše osjećanje, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, pojačano znojenje, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, nizak ili visok krvni tlak, osjećaj lupanja srca , ubrzano kucanje srca,
- nadutost, zatvor, loša probava, crijevni plinovi (vjetrovi), pojačan tek, iritacija debelog crijeva, iritacija prostate, žutica (žuta koža), mekana stolica, bol pod desnim rebrenim lukom, povećana jetra, želućane smetnje, česta potreba za mokrenjem, obilnije mokrenje, infekcija mokraćnih puteva, neuobičajena mokraća,
- teške, neredovite mjesećnice ili gubitak mjesećnice, neuobičajeno obilne i dugotrajne mjesećnice, bolne mjesećnice, poremećaj jajnika ili rodnice, bol u dojka, tegobe s erekcijom,
- promijenjena kvaliteta kose, akne, artritis, stvaranje modrica, ekcem (upaljena, crvena i suha koža koja svrbi, ponekad s ranicama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), koprivnjaća, pojaćana ili smanjena osjetljivost na dodir, poremećaj nokti, grćevi mišića, osjećaj utrnutosti ili trnaca, bol u udovima, bol na mjestu injiciranja, bol u zglobovima, drhtanje ruku, psorijaza, otećene ili nabrekle šake i nožni zglobovi, osjetljivost na sunćevu svjetlost, osip s mjestimićnim uzdignućima, crvenilo kože ili promjene na koži, otećeno lice, otećene žlijezde (otećeni limfni ćvorovi), napetost mišića, tumor (nespecificiran), nesiguran hod, narušena ravnoteža vode u organizmu.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- opažanje zvukova ili predmeta koji nisu stvarni,
- srćani udar, napad panike,
- reakcija preosjetljivosti na lijek,
- upala gušćeraće, bol u kostima, šećerna bolest,
- mišićna slabost.

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba:

- napadaji (konvulzije),
- upala pluća,
- reumatoidni artritis, tegobe s bubrežima,
- tamne ili krvave stolice, jaka bol u trbuhu,
- sarkoidoza (bolest koju prati stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i povećanje limfnih ćvorova),
- vaskulitis.

Vrlo rijetke: mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- samoubojstvo,
- moždani udar (cerebrovaskularni događaji).

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- misli o ugrožavanju života drugih,
- manija (pretjerano ili bezrazložno ushićenje),

- perikarditis (upala srčane ovojnice), perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između srčane ovojnice i samog srca),
- promjena boje jezika.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Sljedeće su nuspojave prijavljene tijekom liječenja kombinacijom lijeka Ribavirin Mylan i interferona alfa-2b u **djece i adolescenata**:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (koje može uzrokovati umor, nedostatak zraka, omaglicu), smanjenje broja neutrofila (zbog čega možete biti osjetljiviji na razne infekcije),
- smanjenje aktivnosti štitnjače (zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno te biti osjetljiviji na hladnoću ili imati druge simptome),
- depresivnost ili razdražljivost, osjećaj mučnine u želucu, opće loše osjećanje, promjene raspoloženja, umor, poteškoće s uspavlivanjem ili održavanjem sna, virusna infekcija, slabost,
- proljev, omaglica, vrućica, simptomi nalik gripi, glavobolja, gubitak ili povećanje teka, gubitak težine, smanjenje brzine rasta (visina i težina), bol pod desnim rebrenim lukom, faringitis (upala grla), zimica i drhtavica, bol u trbuhu, povraćanje,
- suha koža, gubitak kose, iritacija, bol ili crvenilo na mjestu injiciranja, svrbež, bol u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, osip.

Često: mogu se javiti u do jedne na 10 osoba

- smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) koje sudjeluju u zgrušavanju krvi (što može imati za posljedicu lako stvaranje modrica i spontano krvarenje),
- povišena razina triglicerida u krvi, povišena razina mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), povećana aktivnost štitnjače (što može uzrokovati nervozu, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, gubitak tjelesne težine, osjećaj lupanja srca, drhtanje),
- uznemirenost, ljutnja, agresivno ponašanje, poremećaj ponašanja, poteškoće s koncentracijom, emocionalna nestabilnost, nesvjestica, tjeskoba ili nervoza, osjećaj hladnoće, smetenost, nemir, pospanost, gubitak interesa ili pažnje, promjene raspoloženja, bol, slaba kvaliteta sna, mjesečarenje, pokušaj samoubojstva, poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, želja za samoozljeđivanjem,
- bakterijske infekcije, obična prehlada, gljivične infekcije, poremećaj vida, suhe ili suzne oči, infekcija uha, nadražnost, bol ili infekcija oka, promjena osjeta okusa, promjene u glasu, groznice, kašalj, upaljene desni, krvarenje iz nosa, iritacija nosa, bol u ustima, faringitis (upala grla), ubrzano disanje, infekcija dišnih puteva, ljuštenje usana i pucanje kutova usana, nedostatak zraka, upala sinusa, kihanje, ranice u usnoj šupljini, ranice na jeziku, začepljen nos ili curenje iz nosa, bol u grlu, zubobolja, gnojna upala zuba, poremećaj zuba, vrtoglavica (osjećaj vrtnje), slabost,
- bol u prsima, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, osjećaj lupanja srca, ubrzano kucanje srca,
- poremećena funkcija jetre,
- povrat (refluks) želučane kiseline, bol u leđima, mokrenje u krevet, zatvor, poremećaj jednjaka i želuca ili poremećaj rektuma, inkontinencija, pojačan tek, upala želučane i crijevne sluznice, želučane smetnje, mekana stolica,
- poremećaji mokrenja, infekcija mokraćnih puteva,
- teške, neredovite mjesečnice ili gubitak mjesečnice, obilne i dugotrajne mjesečnice, poremećaji rodnice, upala rodnice, bol u testisima, razvoj muških obilježja na tijelu,
- akne, stvaranje modrica, ekcem (upaljena, crvena i suha koža koja svrbi, ponekad s ranicama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), povećana ili smanjena osjetljivost na dodir, pojačano znojenje, pojačani pokreti mišića, napetost mišića, nadražnost ili svrbež na mjestu injiciranja, bol u udovima, poremećaj nokti, utrnulost ili trnci, blijeda koža, osip s točkastim

uzdignućima, drhtanje šaka, crvenilo kože ili kožne promjene, promjena boje kože, koža osjetljiva na sunčevu svjetlost, rana na koži, oticanje zbog prekomjernog nakupljanja vode, otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), nevoljno drhtanje, tumor (nespecificiran).

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- neuobičajeno ponašanje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more,
- krvarenje iz sluznice koja oblaže unutaraju površinu kapaka, zamagljen vid, omamljenost, nepodnošenje svjetla, svrbež očiju, bol lica, upaljene desni,
- osjećaj nelagode u prsištu, otežano disanje, infekcija pluća, osjećaj nelagode u nosu, upala pluća, piskanje u plućima,
- nizak krvni tlak,
- povećana jetra,
- bolne mjesečnice,
- svrbež analnog područja (dječje gliste ili askaridi), mjehurićasti pojasasti osip (herpes zoster), smanjena osjetljivost na dodir, trzanje mišića, bol u koži, bljedilo, ljuštenje kože, crvenilo, oticanje.

U odraslih bolesnika, djece i adolescenata prijavljen je i pokušaj samoozljeđivanja.

Ribavirin Mylan u kombinaciji s alfa interferonom također može prouzročiti:

- aplastičnu anemiju, izoliranu aplaziju crvene krvne loze (stanje u kojem organizam prestaje stvarati ili smanjeno stvara crvene krvne stanice); to uzrokuje tešku anemiju čiji simptomi uključuju neuobičajeni umor i manjak energije,
- deluzije (umišljanje netočnih stvari),
- infekciju gornjih i donjih dišnih puteva,
- upalu gušterače,
- teške osipe koji mogu biti popraćeni mjehurima u ustima, nosu, očima i drugim sluznicama (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom), toksičnu epidermalnu nekrolizu (mjehurići i ljuštenje gornjeg sloja kože).

Kada se Ribavirin Mylan uzimao u kombinaciji s alfa interferonom, prijavljene su i ove druge nuspojave:

- neuobičajene misli, opažanje zvukova ili slika koji nisu stvarni, promjena psihičkog stanja, dezorijentiranost,
- angioedem (oticanje šaka, stopala, nožnih zglobova, lica, usana, usta ili grla, što može uzrokovati poteškoće pri gutanju ili disanju),
- sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (autoimuni upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu te ušne, moždane i ovojnice kralježnične moždine),
- bronhokonstrikcija i anafilaksija (teška alergijska reakcija cijelog organizma), uporan kašalj,
- tegobe s očima koje uključuju oštećenje mrežnice, opstrukciju mrežnične arterije, upalu očnog živca, oticanje oka i pamučasta krvarenja u mrežnici (bjele nakupine na mrežnici),
- povećan trbuh, žgaravica, poteškoće kod pražnjenja crijeva ili bolno pražnjenje crijeva,
- akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju (koprivnjaču), stvaranje modrica, jaka bol u udovima, bol u nozi ili bedru, smanjen opseg pokreta, ukočenost, sarkoidoza (bolest koju prati stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i oticanje limfnih čvorova).

Ribavirin Mylan u kombinaciji s interferonom alfa-2b također može prouzročiti:

- tamnu, zamućenu ili neuobičajeno obojenu mokraću,
- otežano disanje, promjene srčanog ritma, bol u prsištu, bol duž lijeve ruke, bol u čeljusti,
- gubitak svijesti,
- gubitak odnosno smanjenje funkcije ili snage mišića lica, gubitak osjeta,
- gubitak vida.

Ako imate neki od tih simptoma, Vi ili osoba koja skrbi o Vama mora odmah nazvati liječnika.

Za pacijente koji su istodobno inficirani HCV-om i HIV-om, a uzimaju Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, postoji povećani rizik od laktacidoze, zatajenja jetre i poremećaja krvne slike (smanjenja broja eritrocita i leukocita koji se bore protiv infekcije i trombocita koji sudjeluju u zgrušavanju krvi).

Sljedeće su se nuspojave pojavile u bolesnika istodobno inficiranih HCV-om i HIV-om koji su primali Ribavirin Mylan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b: oralna kandidijaza, promjene u količini i rasporedu tjelesnog masnog tkiva, smanjenje broja leukocita, smanjen apetit, povećanje gama-glutamyl transferaze (enzima kojeg stvara jetra, a vezan je za rano oštećenje stanica jetre), bol u leđima, povećane količine amilaze (enzima prisutnog u krvi) i laktatne kiseline, hepatitis, povišena lipaza (enzim neophodan za apsorpciju i probavljanje hranjivih tvari u crijevima) i bol u udovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V*.

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ribavirin Mylan

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici ili blisteru nakon EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati bočice na temperaturi iznad 30 °C.

Za kapsule u blisterima nema posebnih uvjeta čuvanja.

Nemojte koristiti ovaj lijek bez savjetovanja s liječnikom ili ljekarnikom ako primijetite bilo kakvu promjenu u izgledu kapsula.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ribavirin Mylan sadrži

- Djelatna tvar je ribavirin. Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg ribavirina.
- Drugi sastojci su umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, povidon. Ovojnica kapsule sadrži želatinu i titanijev dioksid (E171). Oznake otisnute na kapsuli sadrže šelak, propilenglikol, jaku otopinu amonijaka i boje (E172, E132, E171).

Kako Ribavirin Mylan izgleda i sadržaj pakovanja

Tvrda kapsula lijeka Ribavirin Mylan je bijela, neprozirna tvrda kapsula s oznakama otisnutima zelenom bojom.

Tvrda kapsula lijeka Ribavirin Mylan dostupna je u više različitih pakovanja:

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu s navojem. Pakiranja od 84, 112, 140 i 168 kapsula.

Blisteri:

Kartonska kutija s 56 ili 168 tvrdih kapsula u blisterima od PVC/Aclar-aluminijske folije,

Blisteri djeljivi na jedinične doze:

Kartonska kutija s 56 × 1, 84 × 1, 112 × 1, 140 × 1 ili 168 × 1 tvrdih kapsula u perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze od PVC/Aclar-aluminijske folije,

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Liječnik će propisati veličinu pakovanja koja je najbolja za Vas.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL
Ujedinjeno Kraljevstvo.

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien Mylan bvba/sprl Tél/Tel: + 0032 02 658 61 00	Lietuva Generics [UK] Ltd Tel: +44 1707 853000 (United Kingdom)
България Generics [UK] Ltd Тел.: +44 1707 853000 (United Kingdom)	Luxembourg/Luxemburg Generics [UK] Ltd Tél/Tel: +44 1707 853000 (United Kingdom)
Ceská republika Mylan Pharmaceuticals s.r.o. Tel: +420 274 770 201	Magyarország Generics [UK] Ltd Tel: +44 1707 853000 (United Kingdom)
Danmark Mylan AB Tlf: + 46 8-555 227 50	Malta George Borg Barthet Ltd Tel: +356 21244205

(Sweden)	
Deutschland Mylan dura GmbH Tel: + 49-(0) 6151 9512 0	Nederland Mylan B.V Tel: + +31 (0)33 2997080
Eesti Generics [UK] Ltd Tel: +44 1707 853000 (United Kingdom)	Norge Mylan AB Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sweden)
Ελλάδα Generics Pharma Hellas ΕΠΕ Τηλ: +30 210 9936410	Österreich Arcana Arzneimittel GmbH Tel: ++43 1 416 24 18
España Mylan Pharmaceuticals, S.L. tel: +34 93 378 6400	Polska Mylan Sp. z o.o. Tel: +48 22 5466400
France Mylan SAS Tel: + 33 4 37 25 75 00	Portugal Mylan Lda. Tel: + 351 21 412 72 00
Hrvatska Generics [UK] Ltd Tel: +44 1707 853000 (United Kingdom)	România Generics [UK] Limited Tel: + 44 1707 853000 (United Kingdom)
Ireland Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories Tel: 1800 272 272 or +353 (0)1 832 2250	Slovenija Generics [UK] Ltd Tél: +44 1707 853000 (United Kingdom)
Ísland Mylan AB Sími: + 46 8-555 227 50 (Sweden)	Slovenská republika Mylan s r. o Tel: + 421 2 32 604 901
Italia Mylan S.p.A Tel: + +39/02-61246921	Suomi/Finland Mylan OY Puh/Tel: + 358 9-46 60 03
Κύπρος Pharmaceutical Trading Co Ltd Τηλ: +357 24656165	Sverige Mylan AB Tel: + 46 8-555 227 50
Latvija Generics [UK] Ltd Tel: +44 1707 853000 (United Kingdom)	United Kingdom Generics [UK] Ltd Tel: +44 1707 853000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Dodatak IV

Znanstveni zaključci i osnove za preporuku izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni Periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) za lijekove koji sadrže ribavirin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Ova jedinstvena ocjena Periodičkog izvješće o neškodljivosti (PSUSA) pokriva razdoblje od jedne godine, s datumom zaključavanja baze podataka do 24. srpnja 2013.

Sukladno zahtjevu iz prethodnog PSUR-a za Ribavirin, nositelj odobrenja je podnio ocjenu signala za hiperpigmentaciju jezika. Broj do sada prijavljenih slučajeva pigmentacije jezika kod primjene ribavirina i/ili peginterferona alfa 2b je značajan, iako neki od njih nisu dovoljno dokumentirani. U prikazima slučajeva u stručnoj literaturi općenito je prijavljen pozitivan *dechallenge* (uz polagano povlačenje simptoma) nakon obustave antivirusne terapije, što govori u prilog uzročnoj povezanosti s primjenom lijeka. Takva je ocjena dovela do zaključka da dvojna terapija ribavirinom i peginterferonom može izazvati pigmentaciju jezika. PRAC stoga preporučuje da se spomenuta nuspojava uvrsti u dio 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka za oralne oblike lijekova koji sadrže ribavirin. Sukladno tome treba ažurirati i Uputu o lijeku.

Nadalje, primijećeno je da bi u informacije o lijeku za sve lijekove koji sadrže ribavirin trebalo uvrstiti i sljedeće nuspojave: tinitus, hipotenziju, vaskulitis i cerebrovaskularnu ishemiju. Sukladno tome, PRAC je preporučio da se spomenute nuspojave uvrste u informacije o lijeku za one lijekove kod kojih još nisu navedene.

Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) slaže se sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Osnove za preporuku izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za lijekove koji sadrže ribavirin, mišljenje je CHMP-a da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar ribavirin povoljan pod uvjetom da se provedu predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.