CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ribavirin Three Rivers, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg rybawiryny (*Ribavirinum*).

Substancja pomocnicza: każda tabletka zawiera 45 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Niebieska tabletka powlekana, bez linii podziału, z napisem 3RP po jednej stronie i „600” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Rybawiryna przeznaczona jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Nie stosować w monoterapii.

Podawanie rybawiryny w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a jest wskazane u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się w surowicy HCV-RNA, w tym u osób z wyrównaną marskością wątroby (patrz punkt 4.4). Leczenie skojarzone z peginterferonem alfa-2a jest również wskazane u pacjentów ze współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby (patrz punkt 4.3).Schematy leczenia skojarzonego są wskazane u pacjentów dotychczas nieleczonych oraz u pacjentów, u których wcześniej powiodło się leczenie interferonem alfa, ale nastąpił nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia.

Przed zastosowaniem leku w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a zaleca się także zapoznanie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) każdego z tych produktów.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Terapię powinien rozpocząć i nadzorować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Sposób podawania

Tabletki Ribavirin Three Rivers należy podawać doustnie w trakcie posiłku, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem). Ze względu na to, że rybawiryna może działać teratogennie, nie należy tabletek łamać ani kruszyć.

Dawkowanie

Rybawiryna jest stosowany w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Dokładna dawka i długość leczenia zależą od rodzaju podawanego interferonu.

Przed zastosowaniem peginterferonu alfa-2a lub interferonu alfa-2a w terapii skojarzonej z rybawiryną zaleca się także zapoznanie z ChPL każdego z tych produktów.

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2a

Zalecana dawka

Zalecana dawka rybawiryny w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a w postaci roztworu do wstrzykiwań zależy od genotypu wirusa oraz masy ciała pacjenta (patrz Tabela 1).

Czas leczenia

Czas leczenia w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a zależy od genotypu wirusa. U pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, którzy w 4 tygodniu mają wykrywalny HCV-RNA, niezależnie od wartości wiremii przed leczeniem, leczenie należy prowadzić przez 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie można rozważyć u pacjentów zakażonych wirusem o:

- genotypie 1 z niskim mianem wirusa przed leczeniem (INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≤ 800 000 j.m./ml) lub

- genotypie 4, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i pozostaje taki w 24 tygodniu. Jednakże leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów podejmując decyzję o czasie trwania leczenia, należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia. U pacjentów zakażonych genotypem 1 i z wysokim mianem wirusa przed leczeniem (>800 000 j.m./ml), u których w 4. i w 24. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny skrócenie czasu leczenia należy rozważyć z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

U pacjentów zakażonych wirusem typu C o genotypie 2 lub 3, z oznaczalnym HCV-RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wiremii przed leczeniem, leczenie należy prowadzić przez 24 tygodnie. Leczenie trwające 16 tygodni można rozważyć u wybranych pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3 z małym mianem wirusa przed leczeniem (≤800 000 j.m./ml), u których wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny w 4. tygodniu leczenia i pozostaje ujemny w tygodniu 16. Jednakże leczenie trwające 16 tygodni może być związane z mniejszą szansą odpowiedzi i większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie (patrz punkt 5.1). Rozważając odstępstwa od trwającego 24 tygodnie standardowego leczenia u tych pacjentów, należy brać pod uwagę tolerancję skojarzonego leczenia i występowanie dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników, takich jak stopień włóknienia. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa przed leczeniem (>800 000 j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny, należy rozważyć z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (patrz Tabela 1).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 5 lub 6, dlatego u tych pacjentów zalecane jest leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000 mg (1200 mg) na dobę.

Tabela 1. Dawkowanie rybawiryny w leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2a u pacjentów zakażonych wirusem HCV

Genotyp wirusa HCV	Dobowa dawka rybawiryny (mg)	Liczba tabletek		Moc tabletki (mg)	Okres leczenia (tygodnie)
		rano	wieczorem		
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	< 75kg: 1000	1	1	400	24 lub 48
		0	1	200	
	≥ 75kg: 1200	1	1	600	
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	< 75kg: 1000	1	1	400	48
		0	1	200	
	≥ 75kg: 1200	1	1	600	
Genotyp 4 z RVR	< 75kg: 1000	1	1	400	24 lub 48
		0	1	200	
	≥ 75kg: 1200	1	1	600	
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	< 75kg: 1000	1	1	400	48
		0	1	200	
	≥ 75kg: 1200	1	1	600	
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią i RVR**	800	1	1	400	16 lub 24
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią i RVR**	800	1	1	400	24
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią i RVR**	800	1	1	400	24

*RVR = szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu;
**RVR = szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA ujemny) w 4. tygodniu
niska wiremia= INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = > 800 000 j.m./ml

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni, zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie, nie jest znany, biorąc pod uwagę konieczność ponownego leczenia pacjentów z nawrotem choroby i pacjentów nieodpowiadających na leczenie.

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecaną dawką dobową rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z dawką 180 µg peginterferonu alfa-2a podawanego raz w tygodniu jest 800 mg przez okres 48 tygodni, niezależnie od genotypu wirusa. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia skojarzonego z rybawiryną w dawce większej niż 800 mg na dobę ani okresu leczenia krótszego niż 48 tygodni.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi i jej braku

Wykazano, że wczesna odpowiedź wirusologiczna przed 12. tygodniem leczenia (zdefiniowana jako spadek poziomu wiremii o 2 log lub nieoznaczalny poziom HCV-RNA) umożliwia przewidzenie uzyskania trwałej odpowiedzi(patrz Tabela 2).

Tabela 2. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej do 12. tygodnia terapii rybawiryną w terapii skojarzonej z peginterferonem, podawanymi zgodnie z zalecanym dawkowaniem

Genotyp	Negatywna			Pozytywna		
	Brak odpowiedzi do 12. tygodnia	Brak trwałej odpowiedzi	Prawdopodobieństwo	Odpowiedź w 12. tygodniu	Trwała odpowiedź	Prawdopodobieństwo
Genotyp 1 (N = 569)	102	97	**95%** (97/102)	467	271	**58%** (271/467)
Genotyp 2 i 3 (N = 96)	3	3	**100%** (3/3)	93	81	**87%** (81/93)

Podobną negatywną wartość prognostyczną obserwowano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV leczonych peginterferonem alfa-2a w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną [odpowiednio 100% (130/130) lub 98% (83/85)]. Pozytywną wartość prognostyczną wynoszącą 45% (50/110) i 70% (59/84) obserwowano dla genotypu 1 i genotypu 2/3 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone.

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym z interferonem alfa-2a

Zalecana dawka

Zalecana dawka rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem alfa-2a w postaci roztworu do wstrzykiwań zależy od masy ciała pacjenta (patrz Tabela 3).

Okres leczenia

Należy stosować u pacjentów terapię skojarzoną z interferonem alfa-2a przynajmniej przez 6 miesięcy. Pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 należy leczyć przez 48 tygodni. W przypadku pacjentów zakażonych HCV o innym genotypie decyzję o przedłużeniu leczenia do 48 tygodni należy podejmować na podstawie innych czynników prognostycznych (takich jak: wysoka początkowa wartość wiremii, płeć męska, wiek >40 lat i oznaki włóknienia mostkowego).

Tabela 3. Dawka rybawiryny w leczeniu skojarzonym z interferonem alfa-2a u pacjentów zakażonych wirusem HCV

Masa ciała (kg)	Dawka dobowa (mg)	Liczba tabletek		Moc tabletki (mg)	Okres leczenia (tygodnie)
		rano	wieczorem		
75	1000	1	1	400	24 lub 48
		0	1	200	
≥75	1200	1	1	600	

Dostosowanie dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych

Zaleca się także zapoznanie z informacjami dotyczącymi odpowiedniego dawkowania i zaprzestania leczenia, które są zamieszczone w ChPL peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a.

W razie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych lub odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych w trakcie terapii skojarzonej rybawiryną i peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, należy zmienić dawki leków, aż do momentu złagodzenia reakcji niepożądanych. Podczas badań klinicznych opracowano zasady dostosowania dawki (patrz: Tabela 4. Zasady dostosowania dawkowania w postępowaniu w niedokrwistości wywołanej leczeniem).

W razie dalszego utrzymywania się objawów nietolerancji, konieczne może okazać się odstawienie samej rybawiryny lub całkowite przerwanie terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a.

Tabela 4. Zasady dostosowania dawkowania w postępowaniu w niedokrwistości wywołanej leczeniem

Wartościlaboratoryjne	Zmniejszenie dawki samegj rybawiryny do 600 mg/dobę*, jeśli	Odstawienie rybawiryny, jeśli**
stężenie Hb u pacjentów bez chorób serca	<10g/dl	<8,5 g/dl
stężenie Hb u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie	zmniejszy się o > 2 g/dl w dowolnym 4-tygodniowym okresie leczenia (stałe zmniejszenie dawki)	<12 g/dl pomimo 4-tygodniowego leczenia zmniejszoną dawką

* Jeśli dawka rybawiryny jest zmniejszona do 600 mg/dobę, pacjenci otrzymują jedną tabletkę 200 mg rano i dwie tabletki 200 mg wieczorem lub jedną tabletkę 400 mg wieczorem.

**Jeśli zmiany się cofną, dopuszcza się ponowne rozpoczęcie leczenia rybawiryną w dawce 600 mg na dobę i jej dalsze zwiększenie do 800 mg na dobę, pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego. Nie zaleca się natomiast powrotu do

większych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek stosowanie zalecanych dawek dobowych leku (zależnych od masy ciała, z wartością graniczną 75 kg) prowadzi do znaczącego zwiększenia stężenia rybawiryny w osoczu krwi. Brak wystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności rybawiryny stosowanej u pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl lub klirens kreatyniny <50 ml/min, hemodializowanych czy nie, niemożliwe jest więc ustalenie ewentualnych zaleceń dotyczących dostosowania sposobu dawkowania. U tych pacjentów leczenie rybawiryną można zatem stosować jedynie po stwierdzeniu, że jest ono niezbędne. Leczenie można rozpocząć (lub kontynuować, jeśli zmiany czynności nerek wystąpiły w trakcie terapii) pod warunkiem zachowania szczególnej ostrożności przez cały okres leczenia oraz prowadzenia dokładnej kontroli stężenia hemoglobiny, aby w razie konieczności podjąć odpowiednie działania korygujące (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby. Nie stwierdzono wpływu czynności wątroby na farmakokinetykę rybawiryny (patrz punkt 5.2). U pacjentów z niewydolnością wątroby nie ma zatem konieczności modyfikacji dawki rybawiryny. Stosowanie peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a jest przeciwwskazane u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby lub innymi postaciami ciężkiej niewydolności wątroby.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat. Nie zaobserwowano istotnych zależności między wiekiem pacjentów a farmakokinetyką rybawiryny. Przed rozpoczęciem leczenia rybawiryną konieczne jest zbadanie czynności nerek, podobnie jak u pacjentów młodszych.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rybawiryny w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie były wystarczająco określone. W tej grupie wiekowej nie zaleca się stosowania rybawiryny.

4.3. Przeciwwskazania

Patrz także przeciwwskazania dotyczące stosowania peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a we właściwej dla każdego z tych leków Charakterystyce Produktu Leczniczego.

- Nadwrażliwość na rybawirynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Okres ciąży (patrz punkt 4.6). Nie należy rozpoczynać stosowania rybawiryny u kobiet przed uzyskaniem negatywnego wyniku próby ciążowej.
- Okres karmienia piersią(patrz punkt 4.6).
- Rozpoznana uprzednio ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niedostatecznie kontrolowana choroba serca w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie.
- Ciężka niewydolność lub niewyrównana marskość wątroby.
- Hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).
- Rozpoczęcie leczenia peginterferonem alfa-2a jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby lub zmianami stopnia 6 w skali Child-Pugh (patrz ocena w skali Child-Pugh w ChPL peginterferonu alfa-2a).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U niektórych pacjentów podczas terapii rybawiryną w skojarzeniu peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, a nawet po jego zakończeniu (głównie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia),

występowały ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresja oraz myśli i próby samobójcze. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób), splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Należy dokładnie obserwować, czy u pacjentów nie pojawiają się objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zaburzeniach psychicznych. W razie stwierdzenia takich objawów, lekarz prowadzący powinien ocenić potencjalny stopień ciężkości tych działań niepożądanych leku i rozważyć potrzebę zastosowania odpowiedniego leczenia. Jeśli objawy psychiczne utrzymują się lub nasilają albo też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie terapii rybawiryną wraz z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, obserwację pacjenta i zapewnienie mu właściwej pomocy psychiatrycznej.

Pacjenci chorujący obecnie lub w przeszłości na ciężkie choroby psychiczne. Jeśli terapia rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a u pacjenta chorującego obecnie lub w przeszłości na ciężką chorobę psychiczną jest w opinii lekarza niezbędna, można ją rozpocząć jedynie pod warunkiem zapewnienia pacjentowi odpowiedniej, indywidualnie dobranej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych.

Patrz także specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a zawarte w ich ChPL.

Wszyscy pacjenci przewlekle chorzy na zapalenie wątroby typu C mieli przed rozpoczęciem terapii przeprowadzoną biopsję wątroby, ale w szczególnych przypadkach (tzn. u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3) leczenie można rozpocząć bez potwierdzenia histopatologicznego. Na podstawie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia należy rozważyć, czy biopsja wątroby przed jego rozpoczęciem jest konieczna.

U pacjentów z prawidłową aktywnością A1AT progresja zwłóknienia przebiega wolniej niż u pacjentów z podwyższoną aktywnością A1AT. Dlatego należy przed podjęciem decyzji o leczeniu rozważyć inne kryteria, np. genotyp HVC, wiek pacjenta, objawy poza wątrobowe, ryzyko przeniesienia zakażenia itp.

Ryzyko działania teratogennego: patrz punkt 4.6 Ciąża i laktacja.

Przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie poinformować pacjenta o teratogennym działaniu rybawiryny, o konieczności stałego stosowania skutecznej antykoncepcji, o możliwości niezadziałania metod antykoncepcyjnych i potencjalnym zagrożeniu dla ciąży, jeśli rozpocznie się ona w trakcie leczenia rybawiryną. Laboratoryjne metody kontrolowania ciąży – patrz Badania laboratoryjne.

Rakotwórczość. Rybawiryna działała mutagennie w niektórych testach genotoksyczności in vivo i in vitro. Nie można wykluczyć działania rakotwórczego rybawiryny (patrz punkt 5.3).

Hemoliza i układ sercowo-naczyniowy. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do <10 g/dl obserwowano u mniej niż 15% pacjentów leczonych przez 48 tygodni rybawiryną w dawce 1000 lub 1200 miligramów w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a. W przypadku terapii skojarzonej z interferonem alfa-2a odsetek ten sięgał 19%, a gdy rybawiryna w dawce 800 miligramów była podawana w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a przez 24 tygodnie - 3% pacjentów. Ryzyko rozwoju niedokrwistości jest wyższe u kobiet. Mimo że rybawiryna nie działa bezpośrednio na układ sercowo-naczyniowy, niedokrwistość występująca podczas leczenia rybawiryną może powodować pogorszenie czynności serca i (lub) nasilenie objawów choroby wieńcowej. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. Konieczna jest ocena czynności serca przed rozpoczęciem terapii i monitorowanie stanu klinicznego w jej trakcie. W razie jakichkolwiek objawów pogorszenia należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.2). Ścisłe monitorowanie jest konieczne także u chorych z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytym zawale mięśnia sercowego i (lub) z zaburzeniami rytmu pracy serca obecnie lub w przeszłości. U pacjentów z uprzednio rozpoznanymi zaburzeniami czynności serca zaleca się badanie elektrokardiograficzne przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zazwyczaj reagują na standardowe leczenie, mogą jednak powodować konieczność przerwania terapii.

Ostra nadwrażliwość. W razie wystąpienia ostrej reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna) należy natychmiast odstawić rybawirynę i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie powoduje konieczności odstawienia leku.

Czynność wątroby. W razie wystąpienia objawów niewyrównanej niewydolności wątroby w trakcie terapii skojarzonej rybawiryną z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a należy przerwać leczenie. Leczenie należy przerwać w razie klinicznie znaczącego wzrostu aktywności AlAT, postępującego mimo zmniejszenia dawki lub wraz ze zwiększaniem się stężenia bilirubiny bezpośredniej.

Niewydolność nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek dochodzi do zmiany farmakokinetyki rybawiryny, w wyniku zmniejszenia się klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2). W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia rybawiryną zaleca się u wszystkich pacjentów zbadanie czynności nerek, przede wszystkim ocenę klirensu kreatyniny. Podczas stosowania leku w zalecanych dawkach, u pacjentów obserwowano istotny wzrost stężenia rybawiryny w osoczu krwi, jeśli stężenie kreatyniny wynosiło>2 mg/dl lub klirens kreatyniny wynosił <50 ml/min. Ze względu na brak wystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rybawiryny u tych pacjentów, niemożliwe jest ustalenie ewentualnych zaleceń dotyczących dostosowania dawkowania. W takich przypadkach, zarówno u chorych hemodializowanych, jak i nie, leczenie można rozpoczynać (lub kontynuować, jeśli zmiany czynności nerek wystąpiły w trakcie terapii) jedynie po stwierdzeniu, że jest ono konieczne. Niezbędne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Przez cały okres leczenia należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny, w razie konieczności podejmując odpowiednie działania korygujące (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zmiany w narządzie wzroku. Rybawiryna jest stosowany w leczeniu skojarzonym z interferonami alfa. Podczas leczenia skojarzonego z interferonami alfa sporadycznie donoszono o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, „kłębkach waty", obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty wzroku. Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy wykonać podstawowe badanie okulistyczne, a u każdej osoby zgłaszającej osłabienie lub utratę wzroku - właściwe pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii interferonami alfa u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), należy wykonywać okresowo badanie okulistyczne. Leczenie skojarzone z interferonami alfa należy przerwać w razie nasilenia się zaburzeń wzroku lub wystąpienia nowych.

Równoczesne zakażenia HIV i HCV. Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego leków przeciwretrowirusowych, które są stosowane jednocześnie w leczeniu zakażenia HCV, a zwłaszcza z działaniami niepożądanymi i objawami toksyczności każdego produktu i ewentualną możliwością nakładania się toksyczności peginterferonu alfa-2a stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną. W badaniu NR 15961 u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z rybawiryną lub bez, częstość zapalenia trzustki i (lub) kwasicy mleczanowej wynosiła 3% (12/398).

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz zakażeniem HIV poddani terapii HAART (ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych (np.: kwasica mleczanowa, neuropatia obwodowa, zapalenie trzustki).

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby poddawanych terapii HAART może wystąpić również zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i możliwość zgonu podczas leczenia skojarzonego interferonami i rybawiryną. Zmienne początkowe u pacjentów z marskością wątroby i współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompensacją czynności wątroby, obejmują: zwiększenie stężenia bilirubiny, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddI). Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podając dodatkowo peginterferon alfa-2a i rybawiryny pacjentom poddawanym terapii HAART(patrz punkt 4.5.).

Pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV należy dokładnie obserwować, z oceną czynności wątroby w skali Child-Pugh podczas leczenia; leczenie należy natychmiast przerwać, jeżeli wystąpi progresja zmian do stopnia 7 lub wyższego.

Jednoczesne stosowanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane ze względu na ryzyko toksyczności mitochondrialnej (patrz punkt 4.5) Należy również unikać jednoczesnego stosowania rybawiryny ze stawudyną, aby ograniczyć ryzyko nakładania się objawów toksyczności mitochondrialnej.

U pacjentów leczonych rybawiryną w skojarzeniu z interferonem alfa (standardowym lub pegylowanym) jednoczesne stosowanie zydowudyny zwiększa ryzyko rozwoju niedokrwistości.

Badania laboratoryjne. Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy wykonać standardowy zestaw badań hematologicznych i biochemicznych (morfologię krwi z rozmazem i liczbą płytek, stężenie elektrolitów, stężenie kreatyniny w surowicy, próby wątrobowe, stężenie kwasu moczowego). Można rozpocząć terapię skojarzoną rybawiryną z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a, jeśli wyniki odpowiednich badań laboratoryjnych są następujące:

Stężenie hemoglobiny INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 12g/dl (kobiety); INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 13 g/dl (mężczyźni)

Liczba płytek krwi INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 90 000/mm^3

Liczba granulocytów obojętnochłonnych INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 500/mm^3

Dla pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV dostępne są tylko ograniczone dane (n=5l) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, gdy liczba limfocytów CD4 jest mniejsza niż 200 komórek/µl. Dlatego podczas leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4 należy zachować ostrożność.

Badania laboratoryjne należy powtórzyć po 2 i 4 tygodniach leczenia, a następnie wykonywać je okresowo, zgodnie z praktyką kliniczną.

Kobiety w wieku rozrodczym przez cały okres leczenia i 4 miesiące po jego zakończeniu powinny rutynowo raz w miesiącu wykonywać standardową próbę ciążową. Partnerki leczonych mężczyzn powinny rutynowo raz w miesiącu wykonywać standardową próbę ciążową przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

W czasie leczenia rybawiryną może nastąpić wzrost stężenia kwasu moczowego w wyniku hemolizy. Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów zagrożonych rozwojem dny moczanowej.

Zaburzenia zębów i okołozębowe. U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone rybawiryną i peginterferonem alfa-2a obserwowano choroby zębów i okołozębowe, mogące prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca u tych osób suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego leczenia. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W takim przypadku należy poradzić pacjentom, aby dokładnie płukali jamę ustną po zwymiotowaniu.

Laktoza. Lek zawiera laktozę. Pacjenci, cierpiący na rzadkie dziedziczne schorzenia, związane z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozo-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania nad interakcjami dotyczyły stosowania rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a, interferonem alfa-2b i lekami zobojętniającymi sok żołądkowy. W terapii skojarzonej z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2a uzyskiwano podobne stężenia rybawiryny, jak w przypadku podawania samej rybawiryny.

Ze względu na długi okres półtrwania rybawiryny ryzyko interakcji występuje jeszcze przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia rybawiryną (5 okresów półtrwania rybawiryny).

Rezultaty badań in vitro z wykorzystaniem preparatów mikrosomalnych z ludzkiej i szczurzej wątroby dowodzą, że izoenzymy cytochromu P450 nie biorą udziału w metabolizmie rybawiryny. Rybawiryna nie hamuje izoenzymów cytochromu P450. W badaniach nad toksycznością nie uzyskano dowodów, że rybawiryna indukuje enzymy wątrobowe. Świadczy to o minimalnym ryzyku interakcji na poziomie cytochromu P450.

Leki zobojętniające. Biodostępność rybawiryny w dawce 600 miligramów była zmniejszona podczas jednoczesnego podawania z lekami zobojętniającymi zawierającymi magnez, glin i metykon wartość AUCtf zmniejszyła się o 14%. Możliwe, że w badaniu tym zmniejszenie biodostępności było wynikiem opóźnienia pasażu rybawiryny lub zmienionego pH. Interakcja ta nie jest uważana za klinicznie znaczącą.

Analogi nukleozydowe. W badaniach in vitro rybawiryna hamowała fosforylację zydowudyny i stawudyny. Kliniczne znaczenie tego odkrycia nie jest znane. Niemniej jednak wskazuje ono na prawdopodobieństwo, że stosowanie rybawiryny równocześnie z zydowudyną lub stawudyną może prowadzić do zwiększonej wiremii u pacjentów z HIV. Z tego względu zaleca się ścisłe monitorowanie stężenia RNA HIV w surowicy u chorych leczonych rybawiryną jednocześnie z którymkolwiek z wymienionych leków. W razie wzrostu stężenia RNA HIV, należy rozważyć celowość dalszego podawania rybawiryny wraz z inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

Dydanozyna (ddI). Jednoczesne stosowanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. Narażenie na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5-trójfosforan dideoksyadenozyny) zwiększa się in vitro podczas jednoczesnego podawania rybawiryny. Podczas jednoczesnego stosowania rybawiryny zgłaszano śmiertelne przypadki niewydolności wątroby, jak również występowanie neuropatii obwodowej, zapalenia trzustki oraz objawowej kwasicy mleczanowej.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

U 47 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV przeprowadzono trwające 12 tygodni badanie farmakokinetyczne, mające na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforylacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny). Jednak, ze względu na dużą różnorodność przedziały ufności były dość szerokie. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) nie wydaje się wpływać na narażenie na rybawirynę znajdującą się w osoczu.

4.6. Ciąża i laktacja

Dane przedkliniczne. U wszystkich gatunków zwierząt, u których prowadzono odpowiednie badania, obserwowano znaczne działania teratogenne i (lub) embriotoksyczne rybawiryny podawanej w dawkach znacznie mniejszych niż zalecane u ludzi. Odnotowano przypadki wad rozwojowych czaszki, podniebienia, oczu, żuchwy, kończyn, układu kostnego i przewodu pokarmowego. Występowanie i nasilenie działań teratogennych zwiększało się wraz z dawką leku. Stosowanie rybawiryny związane było ze zmniejszoną przeżywalnością płodów i potomstwa badanych zwierząt.

Pacjentki. Rybawiryny nie należy stosować u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4.). Należy zachować szczególną ostrożność, aby pacjentka uniknęła ciąży. Nie rozpoczynać leczenia przed uzyskaniem ujemnego wyniku próby ciążowej, przeprowadzonej tuż przed planowanym rozpoczęciem terapii rybawiryną. Każda metoda antykoncepcji może zawieść, z tego względu jest szczególnie ważne, by kobiety w wieku rozrodczym leczone rybawiryną i ich partnerzy stosowali jednocześnie dwie skuteczne metody antykoncepcji przez cały okres leczenia i 4 miesiące po jego zakończeniu. Przez cały ten okres należy także co miesiąc wykonywać rutynowe testy ciążowe. Jeśli mimo to w czasie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu pacjentka zajdzie w ciążę, lekarz ma obowiązek poinformować pacjentkę o znaczącym ryzyku działania teratogennego rybawiryny na płód.

Pacjenci i ich partnerki. W celu uniknięcia ciąży u partnerek pacjentów leczonych rybawiryną, niezbędne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Rybawiryna kumuluje się wewnątrz komórek i usuwana jest z organizmu bardzo wolno. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że rybawiryna powoduje zmiany w plemnikach nawet po podaniu w dawkach mniejszych od dawki klinicznej. Nie wiadomo, czy to właśnie rybawiryna zmagazynowana w plemnikach działa teratogennie w zapłodnionych komórkach jajowych. Lekarz musi poinformować pacjenta leczonego rybawiryną oraz jego partnerkę o konieczności równoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku próby ciążowej u kobiety przed rozpoczęciem leczenia jej partnera rybawiryną. Jeśli kobieta jest w ciąży, niezbędne jest poinformowanie jej leczonego partnera o konieczności stosowania prezerwatywy w celu uniknięcia wprowadzenia rybawiryny do organizmu partnerki.

Karmienie piersią. Nie wiadomo, czy rybawiryna przenika do mleka u ludzi. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Rybawiryna nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych lub jego wpływ jest nieznaczący. Wpływ taki może jednak wystąpić, jeśli rybawirynę stosuje się w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Należy zapoznać się także z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa-2a i interferonu alfa-2a.

4.8. Działania niepożądane

Patrz także informacje dotyczące działań niepożądanych peginterferonu alfa-2a lub interferonu alfa-2a.

Działania niepożądane notowane u pacjentów otrzymujących rybawirynę w skojarzeniu z interferonem alfa-2a są takie same jak zgłaszane podczas leczenia rybawiryną i peginterferonem alfa-2a.

Częstość działań niepożądanych przedstawiono według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

<u>Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C</u>

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące podczas leczenia skojarzonego rybawiryną i peginterferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów miały nasilenie małe do średniego i udawało się je opanować bez konieczności przerwania terapii.

Przewlekle wirusowe zapalenie wątroby typu C i zespół nabytego niedoboru odporności

U pacjentów z współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, profil kliniczny działań niepożądanych zgłoszony dla peginterferonu alfa-2a stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną był podobny do obserwowanego u pacjentów zakażonych tylko HCV. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone rybawiryną i peginterferonem alfa-2a zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z częstościąINCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1% do INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≤ 2%: zwiększenie stężenia kwasu mlekowego (kwasica mleczanowa), grypa, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalna, apatia, szumy uszne, ból krtaniowo-gardłowy, zapalenie czerwieni wargowej, nabyta lipodystrofia i chromaturia. Leczenie peginterferonem alfa-2a było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4+ w okresie pierwszych 4 tygodni bez zmniejszenia odsetka procentowego limfocytów CD4+. Zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ było odwracalne po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu terapii. Stosowanie peginterferonu alfa-2a nie miało ujemnego wpływu na wartości kontrolne wiremii HIV podczas leczenia lub w okresie obserwacji po jego zakończeniu. Dostępne są ograniczone dane (n=51) dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ <200/µl (patrz ChPL peginterferonu alfa-2a).

W tabeli 5 wyszczególniono działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, których leczono rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a

Tabela 5. Działania niepożądane występujące podczas leczenia skojarzonego rybawiryną i peginterferonem alfa-2a u pacjentów zakażonych wirusem HCV

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
	INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥1 /10	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥1 / 100 do < 1 /10**	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥1 / 1000 do < 1 /100**	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥1 /10 000 do < 1 /1000**	**<1/10 000**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka	zakażenie dolnych dróg oddechowych, dróg moczowych i skóry	zapalenie wsierdzia, zapalenie ucha zewnętrznego	
Nowotwory łagodne i złośliwe			złośliwy nowotwór wątroby		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		pancytopenia	niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego			sarkoidoza zapalenie tarczycy	anafilaksja, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalanie stawów	samoistna lub zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy, nadczynność	cukrzyca		

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
	INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 /10	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 / 100 do < 1 /10**	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 / 1000 do < 1 /100**	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 /10 000 do < 1 /1000**	**<1/10 000**
		tarczycy			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja		odwodnienie		
Zaburzenia psychiczne	depresja, bezsenność	zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja, nerwowość, obniżenie popędu płciowego	myśli samobójcze, omamy, gniew	samobójstwo, zaburzenia psychotyczne	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji	zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary senne, senność	utrata słuchu, obwodowa neuropatia	śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzowego	
Zaburzenia oka		zaburzenia ostrości wzroku,	krwotok do siatkówki,	neuropatia nerwu wzrokowego,	utrata wzroku

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
	INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 /10	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 / 100 do < 1 /10**	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 / 1000 do < 1 /100**	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 /10 000 do < 1 /1000**	**<1/10 000**
		ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek		obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki	
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, ból uszu			
Zaburzenia serca		tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe		zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dławica, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia	
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienie twarzy	nadciśnienie	krwotok mózgowy	

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
	INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥1 /10	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥1 /100 do < 1 /10**	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥1 /1000 do < 1 /100**	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥1 /10 000 do < 1 /1000**	**<1/10 000**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła	świszczący oddech	śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, ból brzucha	wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej	krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie czerwieni warg, zapalenie dziąseł	wrzód trawienny, zapalenie trzustki	
Zaburzenia			zaburzenia	niewydolność	

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
	INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 /10	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 / 100 do < 1 /10**	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 / 1000 do < 1 /100**	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 /10 000 do < 1 /1000**	**<1/10 000**
wątroby i dróg żółciowych			czynności wątroby	wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, zapalenie skóry, świąd, suchość skóry	wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne pocenie się			martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej i kości	ból mięśni, ból stawów	ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe		zapalenie mięśni	
Zaburzenia		impotencja			

Układ, narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
	INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 /10	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 / 100 do < 1 /10**	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 / 1000 do < 1 /100**	**INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/GREATER-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≥ 1 /10 000 do < 1 /1000**	**<1/10 000**
układu rozrodczego i piersi					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość	ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie			
Badania diagnostyczne		zmniejszenie masy ciała			
Urazy i zatrucia				przedawkowanie leku	

Badania laboratoryjne. W badaniach klinicznych, w których stosowano rybawirynę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a w większości przypadków nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych powróciły do wartości prawidłowych po dostosowaniu dawki (patrz punkt 4.2). Podczas terapii peginterferonem alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną u mniej niż 2% pacjentów wzrastała aktywność AlAT, co oznaczało konieczność dostosowania dawki lub przerwania leczenia.

Objawem toksycznego działania rybawiryny jest hemoliza zależna od dawki leku. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej10g/dl obserwowano u nie więcej niż 15% pacjentów leczonych przez 48 tygodni rybawiryną w dawce 1000 lub 1200 miligramów w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a oraz u nie więcej niż 19% pacjentów leczonych skojarzeniem z interferonem alfa-2a. W sytuacji, gdy rybawiryna w dawce 800 miligramów była skojarzona z peginterferonem alfa-2a przez 24 tygodnie u 3% pacjentów zanotowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 10 g/dl. Nie przewiduje się konieczności zaprzestania leczenia pacjentów wyłącznie z powodu spadku stężenia hemoglobiny. W większości przypadków stężenie hemoglobiny zmniejsza się w początkowym etapie leczenia i stabilizuje się wraz z kompensacyjnym zwiększeniem liczby retikulocytów.

W większości przypadków niedokrwistość, leukopenia i małopłytkowość były umiarkowane (1. stopień według WHO). Zmiany 2. stopnia według WHO dotyczyły wyników badań laboratoryjnych stężenia hemoglobiny (4% pacjentów), liczby krwinek białych (24% pacjentów) i płytek krwi (2% pacjentów). Neutropenię umiarkowaną (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych: 0,749-0,5x109/l) i ciężką (<0,5x109/l) obserwowano odpowiednio u 24% (216/887) i 5% (41/887) pacjentów leczonych przez 48 tygodni rybawiryną w dawce 1000 lub 1200 miligramów w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a.

U niektórych pacjentów leczenie rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a powodowało związane z hemoliza zwiększenie stężenia kwasu moczowego i bilirubiny pośredniej, a nieprawidłowe wartości wracały do poziomu wyjściowego w ciągu 4 tygodni po zakończeniu leczenia. W rzadkich przypadkach (2/755) występowały równocześnie objawy kliniczne (ostry napad dny moczanowej).

Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Chociaż objawy hematologiczne, takie jak neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość występowały częściej u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, większość z nich można było opanować przez modyfikację dawkowania lub stosowanie czynników wzrostowych, rzadko trzeba było przedwcześnie zakończyć leczenie. Obserwowano zmniejszenie ANC (ang. absolute neutrophil count - całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych) poniżej 500 komórek/mm3 u 13% pacjentów otrzymujących peginterferon alfa-2a w monoterapii oraz u 11% otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 50 000/mm3 stwierdzono u 10% pacjentów otrzymujących peginterferon alfa-2a w monoterapii oraz 8% otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <10 g/dl) obserwowano u 7% i 14% pacjentów leczonych peginterferonem alfa-2a odpowiednio w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

4.9. Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków przedawkowania rybawiryną. U osób, które przyjmowały dawki czterokrotnie wyższe niż dawki maksymalnie zalecane, obserwowano hipokalcemię i hipomagnezemię. W wielu tych przypadkach rybawiryna była podawana dożylnie.
Hemodializa nie jest skuteczna w usuwaniu rybawiryny z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy), kod ATC: J05A B04.

Mechanizm działania. Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydu o potwierdzonym w badaniach in vitro działaniu przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nie wiadomo jaki jest mechanizm przeciwwirusowego działania rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a przeciwko HCV.

Poziom HCV-RNA maleje w sposób dwufazowy u pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu C leczonych peginterferonem alfa-2a w dawce 180 µg. Pierwsza faza spadku występuje w 24 do 36 godzin po

podaniu pierwszej dawki peginterferonu alfa-2a i następuje po niej druga faza spadku, która u pacjentów, którzy osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną trwa przez następnych 4 do 16 tygodni. Rybawiryna nie ma żadnego znaczącego wpływu na początkową kinetykę wirusa przez pierwszych 4 do 6 tygodni u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa.

Doustna postać rybawiryny stosowanej w monoterapii przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C była obiektem kilku badań klinicznych. Badania te wykazały, że monoterapia rybawiryną nie prowadzi do eliminacji wirusa zapalenia wątroby (HCV-RNA) z surowicy ani do poprawy wyników badania histologicznego wątroby po 6 do 12 miesiącach leczenia i kolejnych 6 miesiącach po jego zakończeniu.

Wyniki badań klinicznych

Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2a

Możliwość prognozowania odpowiedzi na leczenie

Patrz punkt 4.2, Tabela 2.

Wyniki badań

Skuteczność i bezpieczeństwo podawania rybawiryny w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a były oceniane w dwóch głównych badaniach (NV15801 i NV15942), w których w sumie brało udział 2405 pacjentów. Badaniem objęto pacjentów nieleczonych wcześniej interferonem, z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, potwierdzonym przez wykrywalne poziomy HCV-RNA, podwyższoną aktywnością AIAT oraz wynikami biopsji wątroby wskazującymi na przewlekle zapalenie wątroby typu C. Do badania NR 15961 zakwalifikowano tylko pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV (patrz tabela 12). Pacjenci ci byli w fazie stabilnej zakażenia HIV i ze średnią liczbą limfocytów T CD4 wynoszącą około 500 komórek/µl.

W badaniu NV15801 (z udziałem 1121 pacjentów) porównywano skuteczność 48 tygodniowej terapii peginterferonem alfa-2a (180 mikrogramów w jednej dawce raz na tydzień) i rybawiryną (1000 lub 1200 mg na dobę), monoterapii peginterferonem alfa-2a albo terapii skojarzonej z interferonem alfa-2b i rybawiryną. Skojarzenie peginterferonu alfa-2a i rybawiryny było skuteczniejsze w porównaniu zarówno z terapią skojarzoną interferonem alfa-2b i rybawiryną, jak i z monoterapią peginterferonem alfa-2a.

W badaniu NV15942 (z udziałem 1284 pacjentów) porównywano skuteczność czasu trwania leczenia (24 tygodni i 48 tygodni) i dwóch wielkości dawek rybawiryny (800 mg z 1000 mg lub 1200 mg).

Dla pacjentów zakażonych tylko HCV i pacjentów ze współistniejącą infekcją HIV-HCV warunki dotyczące dawkowania i okresu leczenia oraz wyniki badań przedstawiono odpowiednio w tabelach 6, 7, 8 i10. Odpowiedź wirusologiczną definiowano jako brak wykrywalnych HCV-RNA, w teście COBAS AMPLICOR™ HCV, wersja 2.0 (granica wykrywalności 100 kopii/ml = 50 j.m./ml), a trwałą odpowiedź jako jeden ujemny wynik po około 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Tabela 6. Odpowiedź wirusologiczna w całej populacji (w tym u pacjentów z marskością wątroby i bez marskości wątroby)

	Badanie NV15942	**Badanie NV15801**	
	Rybawiryna 1000 lub 1200mg w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a 180 mikrogramów	**Rybawiryna 1000 lub 1200mg w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a 180 mikrogramów**	**Rybawiryna 1000 lub 1200mg w terapii skojarzonej z interferonem alfa-2b 3 mln j.m.**
	(N = 436) 48 tygodni	**(N = 453) 48 tygodni**	**(N = 444) 48 tygodni**
Odpowiedź po ukończeniu leczenia	68%	69%	52%
Całkowita trwała	63%	54%*	45%*

odpowiedź			

*95%CI dla różnicy: 3% do 16% wartość p (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV leczonych rybawiryną i peginterferonem alfa -2a w zależności od genotypu i wartości wiremii przed leczeniem oraz w zależności od genotypu, wartości wiremii przed leczeniem i szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu zestawiono odpowiednio w tabeli 7 i 8. Wyniki badania NV15942 dostarczyły podstawę dla zaleceń dotyczących schematów dawkowania w oparciu o genotyp, wartość wiremii przed leczeniem i odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu (patrz tabele 1, 7 i 8).

Różnice między schematami dawkowania nie były na ogól uzależnione od występowania lub niewystępowania marskości wątroby, dlatego zalecenia dotyczące terapii dla genotypu wirusa 1,2 lub 3 są niezależne od tych podstawowych czynników.

Tabela 7. Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu i miana wirusa przed rozpoczęciem leczenia, po leczeniu rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a

	Badanie NV15942				**Badanie NV15801**	
	Rybawiryna 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg 24 tygodnie	**Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg 24 tygodnie**	**Rybawiryna 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tygodni**	**Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tygodni**	**Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tygodni**	**Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + interferon alfa-2b 3 mln j.m. 48 tygodni**
Genotyp 1	29% (29/101)	42% (49/118)†	41% (102/250)*	52% (142/271)*†	45% (134/298)	36% (103/285)
Niska wiremia	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Wysoka wiremia	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotyp 2 lub 3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Niska wiremia	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Wysoka wiremia	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotyp 4	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

Niska wiremia = INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = > 800 000 j.m./ml

* Rybawiryna 1000 mg lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg przez48 tygodni vs. rybawiryna 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg przez 48 tygodni: iloraz szans (95% CI) = 1,52 (1,07 do 2,17) wartość P(stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

† Rybawiryna 1000 mg lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg przez48 tygodni vs. rybawiryna 1000 mg lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg przez24 tygodnie: iloraz szans (95% CI) = 2,12 (1,30 do 3,46) wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002

Możliwość skrócenia leczenia do 24 tygodni u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i 4 badano na podstawie utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy w 4. Tygodniu leczenia uzyskali szybką odpowiedź wirusologicznąw badaniach NV15942 i ML17131 (patrz tabela 8).

Tabela 8. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 i 4 po terapii rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a

	Badanie NV15942		**Badanie ML17131**
	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 mikrogramów 24 tygodnie	**Rybawiryna 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 mikrogramów 48 tygodni**	**Rybawiryna 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 mikrogramów 24 tygodnie**
Genotyp 1 z RVR Niskia wiremia Wysoka wiremia	90% (28/31) 93% (25/27) 75% (3/4)	92% (47/51) 96% (26/27) 88% (21/24)	77% (59/77) 80% (52/65) 58% (7/12)
Genotyp 1 bez RVR Niska wiremia Wysoka wiremia	24% (21/87) 27% (12/44) 21% (9/43)	43% (95/220) 50% (31/62) 41% (64/158)	- - -
Genotyp 4 z RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotyp 4 bez RVR	(3/6)	(4/6)	-

Niska wiremia = INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = > 800 000 j.m./ml
RVR = szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

Jakkolwiek ograniczone, wyniki wskazują, że skrócenie czasu leczenia do 24 tygodni może być związane z większym ryzykiem nawrotu (patrz tabela 9).

Tabela 9. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów, u których uzyskano szybką odpowiedź wirusologiczną

	Badanie NV15942		**Badanie NV15801**
	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 mikrogramów 24 tygodnie	**Rybawiryna 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 mikrogramów 48 tygodni**	**Rybawiryna 1000 lub 1200 mg i peginterferon alfa-2a 180 mikrogramów 48 tygodni**
Genotyp 1 z RVR Niska wiremia Wysoka wiremia	6,7% (2/30) 3,8% (1/26) 25% (1/4)	4,3% (2/47) 0% (0/25) 9,1% (2/22)	0% (0/24) 0% (0/17) 0% (0/7)
Genotyp 4 z RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Możliwość skrócenia leczenia do 16 tygodni u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3 badano na podstawie utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z szybką odpowiedzią wirusologiczną w tygodniu 4. w badaniu NV17317 (patrz Tabela 10).

W badaniu NV17317 z udziałem pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3, wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie peginterferon alfa-2a w dawce 180 µg raz w tygodniu wraz z rybawiryną w dawce 800 miligramów i byli przydzielani losowo do grup leczonych przez 16 tygodni lub 24 tygodnie. Leczenie trwające 16 tygodni powodowało słabszą trwałą odpowiedź wirusologiczną (65%) niż leczenie trwające 24 tygodnie (76%) ($p<0,0001$).

Trwała odpowiedź wirusologiczna, uzyskana w trakcie leczenia trwającego 16 tygodni i w trakcie 24 tygodni leczenia, była również badana w retrospektywnej analizie grupy pacjentów, których wyniki oznaczeń HCV-RNA w 4. tygodniu leczenia były ujemne i u których początkowe miana wirusa były niskie (patrz tabela 10).

Tabela 10. Całkowita trwała odpowiedź wirusologiczna i uzyskana w oparciu o szybką odpowiedź wirusologiczną w tygodniu 4. u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 po leczeniu produktem Rybawiryna w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a

Badanie NV17317				
	Rybawiryna 800 mg i peginterferon alfa-2a 180 mikrogramów 16 tygodni	**Rybawiryna 800 mg i peginterferon alfa-2a 180 mikrogramów 24 tygodnie**	**Różnica w leczeniu 95% przedział ufności (CI)**	**Wartość p**
Genotyp 2 lub 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% (-15,5%; -0,06%)	p<0,0001
Genotyp 2 lub 3 z RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% (-12,8%; -3,7%)	p=0,0006
Niska wiremia	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% (-12%; 0,9%)	p=0,11
Wysoka wiremia	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% (-15,9%; -3,6%)	p=0,002

Niska wiremia = ≤800 000 j.m./ml na początku leczenia
Wysoka wiremia = >800 000 j.m./ml na początku leczenia
RVR = szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA ujemny) w 4. tygodniu

Dane wskazują, że skrócenie leczenia do 16 tygodni jest związane z wyższym ryzykiem nawrotu (patrz tabela 11).

Tabela 11. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3, u których uzyskano szybką odpowiedź wirusologiczną

Badanie NV17317				
	Rybawiryna 800 mg i peginterferon alfa-2a 180 mikrogramów 16 tygodni	**Rybawiryna 800 mg i peginterferon alfa-2a 180 mikrogramów 24 tygodnie**	**Różnica w leczeniu 95% przedział ufności (CI)**	**Wartość p**
Genotyp 2 lub 3 z RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% (5,2%; 13,6%)	p<0,0001
Niska wiremia	6% (10/155)	1% (2/141)	5% (0,6%; 10,3%)	p=0,04
Wysoka wiremia	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% (5,6%; 17,4%)	p=0,0002

Pacjenci zakażeni HCV z prawidłową aktywnością AlAT
W badaniu NR16071, pacjentów zakażonych HCV z prawidłową aktywnością AlAT przydzielono losowo do grupy otrzymującej peginterferon alfa-2a w dawce 180 µg tygodniowo wraz z rybawiryną w dawce 800 miligramów i leczono przez 24 lub 48 tygodni, a następnie obserwowano przez 24 tygodnie, lub do grupy kontrolnej nieotrzymującej żadnego leczenia przez 72 tygodnie. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) uzyskana w obu grupach otrzymujących leczenie była podobna do uzyskanej w badaniu NV 15942.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem HIV- HCV
W tabeli 12 przedstawiono odpowiedź wirusologiczną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, leczonych skojarzoną terapią rybawiryną i peginterferonem alfa-2a w zależności od genotypu wirusa i wartości wiremii przed leczeniem.

Tabela 12. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowego miana wirusa po leczeniu rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

	Badanie NR15961		
	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. i rybawiryna 800 mg 48 tygodni	**Peginterferon alfa-2a 180 mikrogramów i Placebo 48 tygodni**	**Peginterferon alfa-2a 180 mikrogramów i rybawiryna 800 mg 48 tygodni**
Wszyscy pacjenci	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotyp 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Niska wiremia	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Wysoka wiremia	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotyp 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Niska wiremia	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Wysoka wiremia	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Niska wiremia = INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayImage.asp?Ref=11700/11755/SPC.11755.8.xml&Key=/emc/assets/o/images/entities/LESS-THAN_OR_EQUAL_TO.gif" * MERGEFORMATINET ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia = > 800 000 j.m./ml

* peginterferon alfa-2a 180 µg i lek Rybawiryna 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 mln j.m. i rybawiryna 800 mg: iloraz szans (95% CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* peginterferon alfa-2a 180 µg i lek Rybawiryna 800 mg vs. peginterferon alfa-2a 180 µg: iloraz szans (95% CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001.

* interferon alfa-2a 3 mln j.m. i lek Rybawiryna 800 mg vs. peginterferon alfa-2a 180 µg: iloraz szans (95% CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084.

Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z interferonem alfa-2a

Przedmiotem badań klinicznych było porównanie skuteczności interferonu alfa-2a stosowanego w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z rybawiryna podawaną doustnie u pacjentów z rozpoznanym w badaniu wirusologicznym, biochemicznym i histologicznym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, uprzednio nieleczonych lub po nawrocie. W 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oceniano zarówno trwałą odpowiedź wirusologiczną, parametry biochemiczne, jak również poprawę histologiczną.

Wśród pacjentów z nawrotem choroby wystąpił statystycznie znaczący 10-krotny wzrost (z 4% do 43%; p < 0,01) liczby przypadków trwałej odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej (M23136; N = 99). Korzystniejszy profil terapii skojarzonej potwierdzały także wskaźniki pozytywnej odpowiedzi zależne od genotypu HCV i początkowego miana RNA HCV. Wskaźnik trwałej odpowiedzi u pacjentów z HCV o genotypie 1. wyniósł 28% w terapii skojarzonej i 0% w monoterapii interferonem; w przypadku innych genotypów było to odpowiednio 58% i 8%. Terapia skojarzona dała jednocześnie lepsze wyniki potwierdzone w badaniu histopatologicznym. Rezultaty te znalazły również potwierdzenie w niewielkim badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów uprzednio nieleczonych (N = 40), u których zastosowano leczenie skojarzone rybawiryną i interferonem alfa-2a w dawce 3 mln j.m. 3 razy w tygodniu (monoterapia i terapia skojarzona: 6% i 48%; p<0,04).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki leku Rybawiryna, rybawiryna jest szybko wchłaniana (średni Tmax = 1-2 godziny). Średni końcowy okres półtrwania rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki rybawiryny mieści się w przedziale 140 -160 godzin. Dane uzyskane w badaniach wskazują na intensywne wchłanianie rybawiryny; z kałem wydalane jest około 10% znakowanej radioaktywnie dawki. Niemniej jednak całkowita biodostępność wynosi 45-65%, co ma prawdopodobnie związek z procesami metabolicznymi pierwszego przejścia. Istnieje prawie liniowa zależność między wielkością pojedynczej dawki z zakresu 200–1200

miligramów a wartością AUCtf. Średni klirens rybawiryny po podaniu doustnym pojedynczej dawki 600 miligramów rybawiryny wynosi od 22 do 29 litrów/godzinę. Po podaniu rybawiryny objętość dystrybucji wynosi około 4500 l. Rybawiryna nie wiąże się z białkami osocza.

Wykazano, że parametry farmakokinetyczne rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki mogą być różne u różnych osób, a także u tej samej osoby (różnica wartości zarówno AUC jak i Cmax u tej samej osoby wynosiła ≤25%), co może wiązać się z intensywnym metabolizmem pierwszego przejścia i rozmieszczeniem zarówno w kompartmencie krwi, jak i poza nim.

Transport rybawiryny w kompartmentach poza osoczem badano głównie w krwinkach czerwonych. Stwierdzono, że odbywa się on głównie z udziałem nośników nukleozydowych typu es. Ten typ nośnika występuje we wszystkich rodzajach komórek, co może tłumaczyć duża objętość dystrybucji rybawiryny. Stosunek stężenia rybawiryny we krwi do jej stężenia w osoczu wynosi około 60:1; nadmiar rybawiryny poza osoczem występuje w postaci nukleotydów gromadzonych w erytrocytach.

Metabolizm rybawiryny odbywa się dwoma szlakami: 1) szlakiem odwracalnej fosforylacji i 2) szlakiem degradacji przez derybozylację i hydrolizę amidów, prowadzącymi do powstania metabolitów triazoli karboksyamidowych. Rybawiryna jak i jej oba metabolity, triazol karboksyamidu i triazol kwasu karboksylowego, wydalane są przez nerki.

Wielokrotne podanie rybawiryny prowadzi do jej kumulacji w osoczu. Z danych z literatury wynika, że wartość AUC12godzpo podaniu wielokrotnym jest 6-krotnie większa od wartości tego parametru po podaniu dawki pojedynczej. Rybawiryna podawana doustnie w dawce 600 miligramów 2 razy na dobę osiąga w ciągu 4 tygodni stałe stężenie w osoczu krwi wynoszące około 2 200 ng/ml. Po przerwaniu leczenia, okres półtrwania wynosił około 300 godzin, co prawdopodobnie jest skutkiem powolnej eliminacji z kompartmentów poza osoczem.

Wpływ pokarmu. Doustne podanie pojedynczej dawki 600 mg rybawiryny z posiłkiem wysokotłuszczowym zwiększało biodostępność leku. W porównaniu z podaniem na czczo, podanie rybawiryny z wysokotłuszczowym śniadaniem prowadziło do wzrostu wartości AUC(0-192godz) i Cmax odpowiednio o 42% i 66%. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane. Narażenie na rybawirynę po podaniu wielokrotnym podczas posiłków było podobne u pacjentów leczonych zarówno peginterferonem alfa-2a i rybawiryną, jak i interferonem alfa2b i rybawiryną. W celu osiągnięcia optymalnego stężenia w osoczu zaleca się przyjmowanie rybawiryny wraz z posiłkiem.

Czynność nerek. Farmakokinetyka rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki była zmieniona (zwiększone AUCtf i Cmax) u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek w porównaniu do grupy kontrolnej, z klirensem kreatyniny >90 ml/minutę. U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy >2 mg/dl lub klirensem kreatyniny <50 ml/min występuje znaczące zmniejszenie klirensu rybawiryny. Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności rybawiryny w tej grupie pacjentów, aby można było zalecać dostosowanie dawkowania. Hemodializa zasadniczo nie ma wpływu na stężenie rybawiryny w osoczu.

Czynność wątroby. Wartości parametrów farmakokinetycznych rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (Child-Pugh A, B lub C) nie odbiegają od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat. Nie przeprowadzano szczegółowej oceny farmakokinetyki w grupie osób w podeszłym wieku. W opublikowanych badaniach dotyczących farmakokinetyki nie stwierdzono jednak, aby wiek pacjentów miał znaczący wpływ na kinetykę leku; czynnikiem istotnym była natomiast czynność nerek.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat. Nie oceniono w pełni farmakokinetyki rybawiryny w tej grupie pacjentów. Rybawiryna w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a przeznaczony jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wyłącznie u pacjentów w wieku 18 lat lub starszych.

Farmakokinetyka populacyjna. Analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzono na podstawie pięciu badań klinicznych, w których mierzono wartości stężenia w osoczu. Podczas gdy masa ciała i rasa pacjentów były istotnymi statystycznie współczynnikami w modelu klirensu, tylko dla masy ciała zaobserwowano kliniczną istotność. Klirens wzrastał jako funkcja masy ciała i zmieniał się od 17,7 do 24,8 l/h dla zakresu masy ciała od 44 do 155 kg. Klirens kreatyniny (tak niski jak 34 ml/min) nie miał wpływu na klirens rybawiryny.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U wszystkich gatunków zwierząt, u których przeprowadzono odpowiednie badania, rybawiryna, w dawkach wyraźnie niższych od zalecanych u ludzi, okazała się embriotoksyczna i (lub) teratogenna. Odnotowano przypadki deformacji czaszki, podniebienia, oczu, żuchwy, kończyn, układu kostnego i przewodu pokarmowego. Częstość i nasilenie działań teratogennych zwiększały się ze wraz ze wzrostem dawki. Zmniejszona była przeżywalność płodów i potomstwa badanych zwierząt.
Rybawiryna w badaniach prowadzonych na zwierzętach, w tym na psach i małpach, działa toksycznie głównie na krwinki czerwone. Niedokrwistość rozwijała się wkrótce po rozpoczęciu podawania leku i szybko ustępowała po jego przerwaniu. Objawy niedokrwistości hipoplastycznej obserwowano wyłącznie u szczurów, podczas podawania wysokich dawek wynoszących 160 miligramów/kg m.c./dobę w ramach badania nad toksycznością podostrą.

Notowano trwałe zmniejszenie liczby leukocytów i (lub) limfocytów u gryzoni i psów w badaniach nad toksycznością rybawiryny po podaniu wielokrotnym, a przemijające u małp w badaniach nad toksycznością podostrą rybawiryny. W badaniach nad toksycznością po podaniu wielokrotnym u szczurów wykazano ubytek limfoidalnej tkanki grasicy i (lub) zmniejszenie śledziony (okołotętnicze osłonki limfoidalne, miazga biała śledziony) oraz limfatycznych węzłów krezkowych w obszarach zależnych od grasicy. W badaniach z wielokrotnym podaniem rybawiryny u psów notowano poszerzenie lub martwicę krypt w obrębie dwunastnicy, jak również przewlekły stan zapalny jelita cienkiego i nadżerki w obrębie jelita krętego.

W badaniach oceniających wpływ wielokrotnych wyraźnie niższych od terapeutycznych dawek rybawiryny na jądra i plemniki u myszy wykazano zaburzenia dotyczące plemników. Po przerwaniu leczenia w ciągu jednego lub dwóch cykli spermatogenezy dochodziło do prawie całkowitego ustąpienia zmian spowodowanych toksycznym działaniem rybawiryny.

W badaniach wykazano również pewne właściwości genotoksyczne rybawiryny. Rybawiryna była aktywna w teście transformacji in vitro. Obserwowano także działanie genotoksyczne u myszy w teście jąderkowym in vivo. Negatywny wynik testu u szczurów na dominującą cechę letalną wskazuje, że jeśli dojdzie u nich do mutacji, nie jest ona przekazywana przez gamety męskie. Rybawiryna jest potencjalnym czynnikiem rakotwórczym u ludzi.

Podczas leczenia skojarzonego rybawiryna i peginterferonem alfa-2a u małp nie obserwowano żadnych niespodziewanych objawów toksyczności. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym była przemijająca niedokrwistość, lekka do umiarkowanej; jej nasilenie było jednak większe, niż po zastosowaniu każdego z leków w monoterapii.

6. DANEFARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K27-33
Magnezu stearynian

Otoczka
Wosk Carnauba

Opadry II Blue 85F90553:
- Alkohol poliwinylowy
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Makrogol 3350
- Talk
- Błękit brylantowy FCF (E133), lak

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym, szczelnie zamkniętym pojemniku.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 56 tabletek powlekanych.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Ze względu na to, że rybawiryna może działać teratogennie, tabletek nie należy łamać ani kruszyć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Three Rivers Global Pharma Limited
20-22 Bedford Row, London
WC1R4JS Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 17776

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 19.01.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 19.01.2011