

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ribavirin Aurobindo 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ριμπαβιρίνης 200 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ανοικτό ροζ, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο 'F' που στη μία επιφάνειά και '10' στην άλλη πλευρά. Το μέγεθος είναι 13,1 mm X 6,1 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ribavirin Aurobindo ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός πεγκιντερφερόνη άλφα-2a και πεγκιντερφερόνη άλφα-2b για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να συνεχίζεται κάτω από την παρακολούθηση γιατρού που διαθέτει εμπειρία στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Ανατρέξτε επίσης στην ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη Aurobindo για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C.

Τρόπος Χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Ribavirin Aurobindo χορηγούνται από το στόμα σε δύο διαιρημένες δόσεις με το φαγητό (πρωί και βράδυ). Λόγω της ενδεχόμενης τερατογένεσης της ριμπαβιρίνης τα δισκία δεν θα πρέπει να θραύονται ή να συνθλίβονται. Ribavirin Aurobindo διατίθενται σε 200 mg δισκίο, δεν υπάρχει ανάγκη για τη διαίρεση ή την κοπή του δισκίου 400 mg σε ένα δεύτερο.

Δοσολογία

Χορηγούμενη δόση

Η δόση του Ribavirin Aurobindo βασίζεται στο σωματικό βάρος του ασθενούς. Τα δισκία Ribavirin Aurobindo, πρέπει να χορηγούνται από του στόματος κάθε ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (πρωί και βράδυ) μαζί με το φαγητό.

Πίνακας 1. Συνιστώμενη δοσολογία ριμπαβιρίνης ανάλογα με το συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν		
Φαρμακευτικό προϊόν με το οποίο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό	Ημερήσια Δόση ριμπαβιρίνης	Αριθμός δισκίων 200/400mg
Αντιικά άμεσης δράσης (DAA)	<75kg=1000mg	5 x 200 mg (2 το πρωί, 3 το βράδυ)
	≥75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 το πρωί, 3 το βράδυ)
Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα 2a χωρίς λήψη αντι-ικτών άμεσης δράσης DAA	<75kg=1000mg	5 x 200 mg (2 το πρωί, 3 το βράδυ)
	≥75 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 το πρωί, 3 το βράδυ)

Διάρκεια θεραπείας:

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα και μπορεί να εξαρτάται από τον εκάστοτε ασθενή ή τα χαρακτηριστικά του ιού, συμπεριλαμβανομένου του γενότυπου, το προηγούμενο ιστορικό θεραπείας, και την απόκριση στη θεραπεία.

Ανατρέξτε στην ΠΧΠ του φαρμακευτικού προϊόντος που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη Aurobindo.

Τροποποίηση δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Η τροποποίηση της δόσης της ριμπαβιρίνης Aurobindo εξαρτάται από τα φάρμακα με τα οποία χορηγείται σε συνδυασμό.

Εάν ένας ασθενής εκδηλώσει μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που πιθανώς σχετίζεται με τη ριμπαβιρίνη, η δόση της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί, ανάλογα με την περίπτωση, έως την υποχώρηση ή τη μείωση της σοβαρότητας της ανεπιθύμητης ενέργειας. Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει τις κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν στις τροποποιήσεις της δόσης και στη διακοπή της θεραπείας βάσει της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης του ασθενούς και της καρδιακής του κατάστασης.

Πίνακας 2 Κατευθυντήριες Οδηγίες Τροποποίησης της Δοσολογίας για την Αντιμετώπιση της Αναιμίας που προκαλείται από την αγωγή		
Εργαστηριακές Τιμές	Μειώστε μόνο τη δόση της ριμπαβιρίνης σε [1] εάν:	Διακόψτε τη ριμπαβιρίνη εάν**:
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Αιμοσφαιρίνη: ασθενείς με ιστορικό σταθερής καρδιακής νόσου	μείωση της αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g/dl κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της θεραπείας (οριστική μείωση δόσης)	< 12 g/dl παρά τη χορήγηση μειωμένης δόσης για 4 εβδομάδες

[1] Για τους ασθενείς που λαμβάνουν δόση 1000mg (<75kg) ή 1200mg (> 75kg), η δόση της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να μειωθεί στα 600 mg/ημέρα (χορηγούμενη ως ένα δισκίο 200 mg το πρωί και δύο δισκία των 200 mg ή ένα δισκίο 400 mg το βράδυ). Εφόσον η διαταραχή αποκατασταθεί, η ριμπαβιρίνη μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου σε δόση των 600 mg ημερησίως και να αυξηθεί στα 800 mg ημερησίως, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος γιατρού. Εντούτοις, η επιστροφή σε υψηλά δοσολογικά σχήματα δεν συνιστάται.

Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της ιντερφερόνης άλφα για την τροποποίηση της δόσης ή/και τη διακοπή σε περίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που πιθανώς σχετίζονται με αυτά τα φάρμακα.”

Ειδικόι πληθυσμοί

Χρήση σε νεφρική δυσλειτουργία: Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα (προσαρμοσμένα με βάση το όριο σωματικού βάρους των 75 kg) της ριμπαβιρίνης οδηγούν σε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η συνολική ημερήσια δόση της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από ή ίση με 50 ml/λεπτό, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 (βλέπε επίσης παράγραφο 5.2).

Πίνακας 3 Τροποποίηση Δόσης για τη Νεφρική Ανεπάρκεια	
Κάθαρση κρεατινίνης	Δόση ριβαμπαρίνης (ημερησίως)
30 έως 50 ml/λεπτό	Εναλλάξ δόσεις, 200 mg και 400 mg κάθε δεύτερη ημέρα
Λιγότερο από 30 ml/λεπτό	200 mg ημερησίως
Αιμοκάθαρση	200 mg ημερησίως

Έτσι, η ριμπαβιρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σ' αυτούς τους ασθενείς μόνο όταν θεωρείται ότι είναι απαραίτητο. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει (ή να συνεχίζεται εάν εμφανιστεί νεφρική δυσλειτουργία όσο ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία) με εξαιρετική προσοχή και θα πρέπει να γίνεται εντατική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης και να εφαρμόζονται διορθωτικές ενέργειες εάν κρίνεται απαραίτητο, σε όλη την περίοδο της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εάν εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή εργαστηριακές ανωμαλίες, η χορήγηση της ριμπαβιρίνης θα πρέπει να διακόπτεται, εφόσον απαιτείται, έως ότου οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρήσουν ή μειωθούν σε σοβαρότητα. Εάν η δυσανεξία επιμένει μετά την εκ νέου χορήγηση της ριμπαβιρίνης, η θεραπεία με ριμπαβιρίνη θα πρέπει να διακοπεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Χρήση σε ηπατική δυσλειτουργία: Η ηπατική λειτουργία δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Γι' αυτό δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών: Δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική, σχετιζόμενη με την ηλικία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης. Ωστόσο, όπως και στους νεότερους ασθενείς, θα πρέπει να προσδιορίζεται η νεφρική λειτουργία πριν από τη χορήγηση της ριμπαβιρίνης.

Χρήση σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών: Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας μικρότερης των 18 ετών) λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C. Είναι διαθέσιμα περιορισμένα μόνο στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε παιδιά και εφήβους (6-18 ετών) σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α. Μια κατά περίπτωση αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου αναφορικά με τη χρήση της ριμπαβιρίνης σε παιδιά είναι απαραίτητη (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Η Ribavirin Aurobindo αντενδείκνυται σε περίπτωση:

- Υπερευαισθησία στη ριμπαβιρίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- έγκυες γυναίκες (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χορήγηση της ριμπαβιρίνης δεν πρέπει να αρχίζει μέχρις ότου έχει ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης ακριβώς πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- γυναίκες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.6).
- ιστορικό σοβαρών προϋπαρχουσών καρδιακών νόσων, συμπεριλαμβανομένης ασταθούς ή μη ελεγχόμενης καρδιακής νόσου, τους προηγούμενους έξι μήνες.

- αιμοσφαιρινοπάθειες (π.χ. μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία)

Ανατρέξτε επίσης στην ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για τις αντενδείξεις που σχετίζονται με τα προϊόντα αυτά.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μονοθεραπεία με ριμπαβιρίνη

Θεραπεία συνδυασμού ριμπαβιρίνης με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα.

Υπάρχουν αρκετές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία συνδυασμού ριμπαβιρίνης και (πεγκ)ιντερφερόνης άλφα. Αυτές περιλαμβάνουν:

- Σοβαρές ψυχιατρικές επιδράσεις και επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (όπως λ.χ. κατάθλιψη, αυτοκτονική ιδεοποίηση, απόπειρα αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά, κλπ)
- Σοβαρές οφθαλμικές διαταραχές
- Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές
- Αναστολή της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους που μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς

Παράκληση όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για την (πεγ)ιντερφερόνη άλφα για λεπτομέρειες σχετικά με τις συστάσεις για την παρακολούθηση και τη διαχείριση των προαναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών πριν την έναρξη της θεραπείας.

Κίνδυνος τερατογένεσης: Βλέπε παράγραφο 4.6.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριμπαβιρίνη, ο γιατρός θα πρέπει να ενημερώσει λεπτομερώς τον ασθενή για τον κίνδυνο τερατογένεσης από τη ριμπαβιρίνη, την αναγκαιότητα αποτελεσματικής και συνεχούς αντισύλληψης, την πιθανότητα αποτυχίας των αντισυλληπτικών μεθόδων και τις πιθανές επιπτώσεις εάν συμβεί εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριμπαβιρίνη. Για την εργαστηριακή παρακολούθηση της κύησης παρακαλούμε δείτε τους Εργαστηριακούς Ελέγχους.

Καρκινογένεση: Η ριμπαβιρίνη είναι μεταλλαξιογόνος σε μερικές *in vivo* και *in vitro* δοκιμασίες γενοτοξικότητας. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο καρκινογόνου δράσης της ριμπαβιρίνης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Αιμόλυση και Καρδιαγγειακό σύστημα: Μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε < 10 g/dl παρατηρήθηκε σε μέχρι και 15% των ασθενών που λάμβαναν 1000/1200 mg ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α για 48 εβδομάδες και σε μέχρι και 19% των ασθενών που λάμβαναν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α. Όταν χορηγήθηκαν 800 mg ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α για 24 εβδομάδες, ποσοστό 3% των ασθενών παρουσίασε μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε < 10 g/dl. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναιμίας είναι μεγαλύτερος στο γυναικείο πληθυσμό. Παρόλο που η ριμπαβιρίνη δεν έχει άμεσες επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, η σχετιζόμενη με ριμπαβιρίνη αναιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας ή επιδείνωση των συμπτωμάτων στεφανιαίας νόσου, ή και τα δύο. Έτσι, η ριμπαβιρίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο. Η κατάσταση της καρδιακής λειτουργίας θα πρέπει να εκτιμάται πριν από την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθείται κλινικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν εμφανιστεί οποιαδήποτε επιδείνωση, διακόψτε τη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου, και/ή παλαιότερες ή υπάρχουσες διαταραχές του ρυθμού. Σε αυτούς τους ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιολογικές διαταραχές συνιστάται να γίνονται ηλεκτροκαρδιογραφήματα πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στη συνήθη θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της αγωγής.

Πανκυτταροπενία και καταστολή του μυελού των οστών έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία να συμβαίνουν μέσα σε 3 έως 7 εβδομάδες από τη χορήγηση πεγκιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη. Αυτή η μυελοτοξικότητα ήταν αναστρέψιμη μέσα σε 4 έως 6 εβδομάδες από τη διακοπή της αντικής θεραπείας για λοίμωξη HCV και συγχορήγησης αζαθειοπρίνης και δεν επαναλήφθηκε με την επαναπρόσληψη κάθε αγωγής ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.5).

Η χρήση της θεραπείας συνδυασμού ριμπαβιρίνης και πεγκιντερφερόνης άλφα-2α σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C οι οποίοι απέτυχαν σε προηγούμενη αγωγή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς που διέκοψαν την προηγούμενη θεραπεία λόγω αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι θεράποντες γιατροί αυτών των ασθενών θα πρέπει να σταθμίζουν προσεκτικά τους κινδύνους έναντι των ωφελειών της χορήγησης εκ νέου θεραπευτικής αγωγής.

Οξεία υπερευαισθησία: Εάν παρουσιαστεί κάποια οξεία αντίδραση υπερευαισθησίας (πχ. κνίδωση, αγγειοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία), το η θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινάει η κατάλληλη θεραπεία. Δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας όταν εμφανισθούν παροδικά εξανθήματα.

Ηπατική λειτουργία: Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διακόπτεται η ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Όταν η αύξηση των επιπέδων της ALT είναι προοδευτική και κλινικά σημαντική, παρά τη μείωση της δόσης ή όταν η αύξηση συνοδεύεται από αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Νεφρική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία λόγω της μείωσης της φαινόμενης κάθαρσης σε αυτούς τους ασθενείς. Έτσι, συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της ριμπαβιρίνης, κατά προτίμηση με εκτίμηση της κάθαρσης κρεατινίνης. Διαπιστώθηκαν σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl ή με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min. συνιστώνται προσαρμογές των δόσεων σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2 η 5.2).

Οι συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και θα πρέπει να εφαρμόζονται διορθωτικές ενέργειες εφόσον κριθεί απαραίτητο (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μεταμόσχευση: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και ριμπαβιρίνη δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος και άλλες μεταμοσχεύσεις. Απορρίψεις ηπατικών και νεφρικών μοσχευμάτων έχουν αναφερθεί με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α, μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Συν-λοίμωξη HIV-HCV: Παρακαλείστε να διαβάσετε τις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία πρέπει να λαμβάνονται συγχρόνως με τη θεραπεία της λοίμωξης HCV, για λόγους επίγνωσης καθώς και για την αντιμετώπιση των ειδικών τοξικότητων του κάθε προϊόντος και για την πιθανότητα υπερκαλυπτόμενων τοξικότητων με ριμπαβιρίνη και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Στη μελέτη NR15961, η συχνότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας και/ή γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σταβουδίνη και ιντερφερόνη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, ήταν 3% (12/398).

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και συν-λοίμωξη από HIV που υποβάλλονται σε ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή (HAART) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (πχ. γαλακτική οξέωση, περιφερική νευροπάθεια, παγκρεατίτιδα).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση οι οποίοι λαμβάνουν ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή (HAART) μπορεί επίσης να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ηπατικής αντιρρόπησης, και πιθανόν θανάτου, εάν λαμβάνουν αγωγή με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνες. Οι

παράμετροι οι οποίες μπορεί να συσχετιστούν με ηπατική αντιρρόπηση σε κίρρωτικούς ασθενείς με συν-λοίμωξη πριν την έναρξη της αγωγής, περιλαμβάνουν: αυξημένη χολερυθρίνη ορού, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ή μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων και θεραπεία με διδανοσίνη (ddI). Ως εκ τούτου, πρέπει να εφιστάται η προσοχή όταν προστίθενται πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και ριμπαβιρίνη σε αγωγή HAART (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η σύγχρονη χρήση ριμπαβιρίνης και ζιδοβουδίνης δε συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ασθενείς με συν-λοίμωξη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ηπατικής αντιρρόπησης (συμπεριλαμβανομένων ασκίτη, εγκεφαλοπάθειας, κίρρωσης αιμορραγίας, έκπτωσης ηπατικής συνθετικής λειτουργίας, π.χ. βαθμολογία κατά Child-Pugh 7 ή μεγαλύτερη). Η βαθμολογία κατά Child-Pugh μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία (όπως έμμεση υπερχολερυθριναιμία, μειωμένη λευκοματίνη) και οι οποίοι δεν οφείλονται απαραίτητα στην ηπατική αντιρρόπηση. Η θεραπεία ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς με ηπατική αντιρρόπηση.

Η συγχορήγηση ριμπαβιρίνης και διδανοσίνης δε συνιστάται λόγω του κινδύνου μιτοχονδριακής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.5). Επιπροσθέτως, η συγχορήγηση ριμπαβιρίνης και σταβουντίνης θα πρέπει να αποφεύγεται για τον περιορισμό του κινδύνου αλληλεπικαλυπτόμενης μιτοχονδριακής τοξικότητας.

Εργαστηριακοί έλεγχοι: Πριν από την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να διεξάγονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και βιοχημικοί έλεγχοι (γενική αίματος και τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, αριθμός αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, γλυκόζη, κρεατινίνη ορού, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, ουρικό οξύ) σε όλους τους ασθενείς. Αποδεκτές αρχικές τιμές πριν από την έναρξη της ριμπαβιρίνης:

Αιμοσφαιρίνη ≥ 12 g/dl (γυναίκες), ≥ 13 g/dl (άνδρες)

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV, περιορισμένα στοιχεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας είναι διαθέσιμα σε άτομα με αριθμό κυττάρων CD4 μικρότερο των 200/μL. Κατά συνέπεια, απαιτείται προσοχή στη θεραπεία ασθενών με χαμηλό αριθμό κυττάρων CD4.

Πρέπει να διεξάγονται εργαστηριακοί έλεγχοι τις εβδομάδες 2 και 4 της θεραπείας, και κατόπιν περιοδικά ανάλογα με την κλινική εικόνα.

Για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία: Οι γυναίκες πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασία κύησης κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και για 4 μήνες μετά από αυτή. Οι γυναίκες σύντροφοι των άρρενων ασθενών πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασία κύησης κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά.

Το ουρικό οξύ μπορεί να αυξηθεί με τη ριμπαβιρίνη λόγω αιμόλυσης και έτσι, ασθενείς με σχετική προδιάθεση πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανάπτυξη ουρικής αρθρίτιδας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με τη ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και ιντερφερόνη άλφα-2β και αντιόξινα. Οι συγκεντρώσεις της ριμπαβιρίνης είναι παρόμοιες όταν χορηγείται μόνη ή ταυτόχρονα με ιντερφερόνη άλφα-2β ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2α.

Οποιαδήποτε πιθανότητα αλληλεπιδράσεων μπορεί να επιμείνει για μέχρι και 2 μήνες (5 χρόνοι ημιζωής για τη ριμπαβιρίνη) μετά τη διακοπή της θεραπείας με ριμπαβιρίνη λόγω του μακρού χρόνου ημιζωής.

Αποτελέσματα *in vitro* μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ηπατικά μικροσωματικά παρασκευάσματα ανθρώπου και αρουραίου δεν έδειξαν μεταβολισμό της ριμπαβιρίνης μέσω του ενζυμικού κυτοχρώματος P450. Η ριμπαβιρίνη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Δεν υπάρχει ένδειξη από τις μελέτες τοξικότητας ότι η ριμπαβιρίνη επάγει τα ηπατικά ένζυμα. Παρόλα αυτά, υπάρχει μικρή πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις εξαρτώμενες από το ενζυμικό σύστημα P450.

Αντιόξινα: Η βιοδιαθεσιμότητα 600 mg ριμπαβιρίνης μειώθηκε με συγχορήγηση με ένα αντιόξινο που περιείχε μαγνήσιο, αργίλιο και σιμεθικόνη. Η AUC₀₋₂₄ μειώθηκε κατά 14%. Είναι πιθανό η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα σ' αυτή τη μελέτη να οφειλόταν σε καθυστερημένη διάβαση της ριμπαβιρίνης ή στο τροποποιημένο pH. Αυτή η αλληλεπίδραση δε θεωρείται κλινικά σημαντική.

Νουκλεοσιδικά ανάλογα: Η ριμπαβιρίνη έδειξε *in vitro* ότι αναστέλλει τη φωσφορυλίωση της ζιδοβουδίνης και της σταβουδίνης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων, είναι άγνωστη. Ωστόσο, αυτά τα *in vitro* ευρήματα υποδηλώνουν την πιθανότητα η ταυτόχρονη χρήση της ριμπαβιρίνης είτε με ζιδοβουδίνη είτε με σταβουδίνη να οδηγεί σε αυξημένη ιαμμία του HIV στο πλάσμα. Για το λόγο αυτό, συνιστάται να παρακολουθούνται στενά τα επίπεδα του RNA του HIV στο πλάσμα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με οποιοδήποτε από τους δύο αυτούς παράγοντες. Εάν τα επίπεδα του RNA του HIV αυξηθούν, πρέπει να αναθεωρείται η χρήση της ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Διδανοσίνη (ddl): Δεν συνιστάται σύγχρονη χορήγηση ριμπαβιρίνης και διδανοσίνης. Η έκθεση στη διδανοσίνη ή στον ενεργό μεταβολίτη αυτής (5'-τριφωσφορική διδεοξυαδενοσίνη) αυξάνεται *in vitro* όταν η διδανοσίνη συγχορηγείται με ριμπαβιρίνη. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατικής ανεπάρκειας με μοιραία έκβαση, καθώς και περιφερική νευροπάθεια, παγκρεατίτιδα και συμπτωματική εμφάνιση αυξημένων επιπέδων γαλακτικού οξέος στο αίμα/γαλακτική οξέωση, με τη χρήση ριμπαβιρίνης.

Αζαθειοπρίνη: Η ριμπαβιρίνη, έχοντας ανασταλτική δράση στη μονοφωσφορική αφυδρογονάση της ινωσηςίνης, μπορεί να παρέμβει στο μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης οδηγώντας ενδεχομένως σε μία συσσώρευση της μονοφωσφορικής 6-μεθυλοθειοίνωσης (6-mentylthioinosine monophosphate, 6-MTIMP), η οποία έχει συσχετισθεί με μυελοτοξικότητα σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αζαθειοπρίνη. Η χρήση ριμπαβιρίνης και πεγκιντερφερόνης άλφα-2α ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Σε μεμονωμένα περιστατικά στα οποία το όφελος της χορήγησης ριμπαβιρίνης ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο, συνιστάται η στενή αιματολογική παρακολούθηση να γίνεται κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με αζαθειοπρίνη για να προσδιορισθούν τα σημάδια της μυελοτοξικότητας, στα οποία πρέπει να σταματήσει η αγωγή με αυτά τα φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Δεν παρατηρήθηκε εμφανής απόδειξη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε 47 ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV οι οποίοι ολοκλήρωσαν μια φαρμακοκινητική υπομελέτη 12 εβδομάδων για να εξετάσουν τα αποτελέσματα της ριμπαβιρίνης στην ενδοκυττάρια φωσφορυλίωση κάποιων νουκλεοσιδικών αναστολέων ανάστροφης μεταγραφάσης (λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη ή σταβουδίνη). Ωστόσο, λόγω της υψηλής μεταβλητότητας τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν αρκετά ευρεία. Η έκθεση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα δεν εμφανίστηκε να επηρεάζεται από τη σύγχρονη χορήγηση των νουκλεοσιδικών αναστολέων ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs),

Έχει αναφερθεί επιδείνωση της αναιμίας εξαιτίας της ριμπαβιρίνης όταν η ζιδοβουδίνη αποτελεί μέρος του σχήματος της αντιρετροϊκής αγωγής παρόλο που πρέπει να εξακριβωθεί ο ακριβής μηχανισμός. Η σύγχρονη χρήση ριμπαβιρίνης και ζιδοβουδίνης δε συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται η αντικατάσταση της ζιδοβουδίνης με νέο σχήμα συνδυασμού αντιρετροϊκής αγωγής αν αυτό έχει ήδη καθιερωθεί. Αυτό θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αναιμίας προκαλούμενης από τη ζιδοβουδίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Προκλινικά στοιχεία: Έχει δειχθεί σημαντικό δυναμικό τερατογένεσης και εμβρυοκτονίας για τη ριμπαβιρίνη σε όλα τα ζωικά είδη στα οποία έχουν διενεργηθεί κατάλληλες μελέτες, σε δόσεις πολύ χαμηλότερες της συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο. Διαπιστώθηκαν δυσμορφίες του κρανίου, της υπερώας, των οφθαλμών, της σιαγόνας, των άκρων, του σκελετού και του γαστρεντερικού σωλήνα. Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των τερατογόνων δράσεων αυξάνει με την κλιμάκωση της δόσης της ριμπαβιρίνης. Η επιβίωση των εμβρύων και των απογόνων μειώθηκε.

Γυναίκες ασθενείς: Η ριμπαβιρίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από έγκυες γυναίκες (βλέπε παράγραφο 4.3 και βλέπε παράγραφο 4.4) Πρέπει να λαμβάνεται εξαιρετική προσοχή ώστε να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη σε γυναίκες ασθενείς. Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη δε θα πρέπει να ξεκινάει μέχρις ότου ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης ακριβώς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οποιαδήποτε μέθοδος ελέγχου γεννήσεων μπορεί να αποτύχει. Για το λόγο αυτό, είναι άκρως σημαντικό για τις γυναίκες οι οποίες δύνανται να τεκνοποιήσουν να χρησιμοποιούν κάποιο τύπο αποτελεσματικής αντισύλληψης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες αφότου έχει ολοκληρωθεί η θεραπεία. Κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος θα πρέπει να γίνονται τακτικές δοκιμασίες εγκυμοσύνης σε μηνιαία βάση. Αν όντως συμβεί κύηση κατά τη διάρκεια της αγωγής ή κατά τους 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για το σημαντικό κίνδυνο τερατογένεσης που μπορεί να προκαλέσει η ριμπαβιρίνη στο έμβryo.

Άρρενες ασθενείς και οι γυναίκες σύντροφοί τους: Απαιτείται εξαιρετική προσοχή ώστε να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη σε συντρόφους άρρενων ασθενών που λαμβάνουν τη ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη συσσωρεύεται ενδοκυτταρίως και απομακρύνεται από τον οργανισμό πολύ αργά. Σε μελέτες σε πειραματόζωα, η ριμπαβιρίνη προκάλεσε αλλοιώσεις στο σπέρμα σε δόσεις μικρότερες από την κλινική δόση. Δεν είναι γνωστό εάν η ριμπαβιρίνη που περιέχεται στο σπέρμα θα ασκήσει την τερατογόνο δράση της μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου. Πρέπει επομένως, να συνιστάται στους άνδρες ασθενείς ή στις γυναίκες συντρόφους τους που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν κάποιο τύπο αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να διενεργείται δοκιμασία κύησης. Οι άνδρες των οποίων οι σύντροφοι είναι έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό για να ελαχιστοποιήσουν τη «μεταφορά» ριμπαβιρίνης στη σύντροφο.

Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν η ριμπαβιρίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του δυναμικού ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα νεογνά, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ribavirin Aurobindo δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Παρόλα αυτά, η πεγκιντερφερόνη άλφα ή η ιντερφερόνη άλφα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη μπορεί να έχουν κάποια επίδραση. Να ανατρέξετε στην ΠΧΠ φαρμακευτικού προϊόντος που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη Aurobindo για περαιτέρω πληροφορίες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το ζωτικής σημασίας ζήτημα ασφαλείας της ριμπαβιρίνης είναι η αιμολυτική αναιμία που συντελείται εντός των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Η προκαλούμενη από τη ριμπαβιρίνη αιμολυτική αναιμία μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας ή/και σε επιδείνωση της προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου. Μία αύξηση στις τιμές του ουρικού οξέος και έμμεσες τιμές χολερυθρίνης που σχετίζονται με αιμόλυση παρατηρήθηκαν επίσης σε ορισμένους ασθενείς (βλέπε ακολούθως και παράγραφο 4.4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγράφονται στην παρούσα ενότητα αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή/και ως ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές όταν, κατά κύριο λόγο, η ριμπαβιρίνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2α.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ασθενείς που λαμβάνουν ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α είναι βασικά οι ίδιες με αυτές που αναφέρονται με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανατρέξτε επίσης στην ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των προϊόντων.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με 180 μg πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ήταν ως επί το πλείστον ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα. Οι περισσότερες από αυτές ήταν αντιμετωπίσιμες χωρίς την ανάγκη διακοπής της θεραπείας.

Χρόνια ηπατίτιδα C σε ασθενείς μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία

Συνολικά, η εικόνα ασφάλειας της ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α σε ασθενείς μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία ήταν παρόμοια με αυτή σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς. Σε μια κλινική δοκιμή μη ανταποκριθέντων ασθενών σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β/ ριμπαβιρίνη, στην οποία εκτέθηκαν ασθενείς σε 48 ή 72 εβδομάδες θεραπείας, η συχνότητα αποσύρσεων λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών λόγω της θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και ριμπαβιρίνης ήταν 6% και 7% αντίστοιχα, στο σκέλος θεραπείας των 48 εβδομάδων και 12% και 13% αντίστοιχα, στο σκέλος θεραπείας των 72 εβδομάδων. Ομοίως για ασθενείς με κίρρωση ή μετάπτωση προς κίρρωση, οι συχνότητες απόσυρσης από τη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α και ριμπαβιρίνης ήταν υψηλότερες στα σκέλη θεραπείας των 72 εβδομάδων (13% και 15%) έναντι αυτών στα σκέλη θεραπείας των 48 εβδομάδων (6% και 6%). Οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη λόγω αιματολογικής τοξικότητας αποκλείστηκαν από την ένταξή τους σ' αυτή τη δοκιμή.

Σε μια άλλη κλινική δοκιμή, μη ανταποκριθέντες ασθενείς με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση (βαθμολογία κατά Ishak 3 έως 6), και αριθμό αιμοπεταλίων πριν από την έναρξη της αγωγής 50.000/mm³ έλαβαν αγωγή για 48 εβδομάδες. Οι μη φυσιολογικές αιματολογικές εργαστηριακές τιμές που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 20 εβδομάδων της δοκιμής συμπεριελάμβαναν αναιμία (26% των ασθενών εμφάνισαν αιμοσφαιρίνη μικρότερη των 10g/dL), ουδετεροπενία (30% των ασθενών εμφάνισαν τιμή ANC < 750/ mm³), και θρομβοπενία (13% των ασθενών εμφάνισαν αριθμό αιμοπεταλίων < 50.000/ mm³) (βλ. παράγραφο 4.4).

Χρόνια ηπατίτιδα C και Συν-λοίμωξη από τον Ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV, η κλινική εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε για την πεγκιντερφερόνη άλφα – 2α, μόνης ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HCV μόνο. Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV που λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α έχουν αναφερθεί άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες σε > 1% έως < 2% των ασθενών: αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα / γαλακτική οξέωση, γρίπη, πνευμονία, ασταθές συναίσθημα, απάθεια, εμβοές, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, χειλίτιδα, επίκτητη λιποδυστροφία και χρωματουρία. Η θεραπεία με την πεγκιντερφερόνη άλφα – 2α συσχετίστηκε με μειώσεις του απόλυτου αριθμού κυττάρων CD4+ μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες χωρίς μείωση του ποσοστού κυττάρων CD4+. Η μείωση του αριθμού των κυττάρων CD4+ ήταν αναστρέψιμη με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας. Η χρήση της πεγκιντερφερόνης άλφα – 2α δεν είχε αισθητή αρνητική επίδραση στον έλεγχο της ιαμίας από HIV κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της περιόδου παρακολούθησης. Περιορισμένα δεδομένα

ασφάλειας είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με αριθμό κυττάρων CD4+ < 200/μL (βλέπε Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκιντερφερόνης άλφα-2α).

Ο πίνακας 4 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες Ενέργειες που Αναφέρθηκαν με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α σε Ασθενείς με HCV						
Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥1/1000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥1/10.000 έως < 1/1000	Πολύ σπάνιες ≤ 1/10.000	Συχνότητα μη γνωστή*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα, καντιντίαση του στόματος, έρπης απλός	Λοιμώξη του κατώτερου αναπνευστικού, ουρολοίμωξη, λοίμωξη του δέρματος	Ενδοκαρδίτιδα, Εξωτερική ωτίτιδα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	Αναιμία, ουδετεροπενία	Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια		Πανκυτταροπενία	Απλαστική αναιμία	Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Σαρκοείδωση, θυρεοειδίτιδα	Αναφυλαξία, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα	ιδιοπαθής ή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα	Απόρριψη ηπατικού και νεφρικού μοσχεύματος, νόσος Vogt-Koyanagi-Harada
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός	Διαβήτης			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία		Αφυδάτωση			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη, αϋπνία	Μεταβολή της διάθεσης, συναισθηματικές διαταραχές, άγχος, επιθετικότητα, νευρικότητα, μειωμένη γενετήσια ορμή	Ίδεασμός αυτοκτονίας, παραισθήσεις, οργή	Αυτοκτονία, ψυχωτική διαταραχή		Μανία, διπολικές διαταραχές, ιδεασμός ανθρωποκτονίας

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη, διαταραχή της συγκέντρωσης	Διαταραχή της μνήμης, συγκοπή, αδυναμία, ημικρανία, υπαισθησία, υπεραισθησία, παραισθησία, τρόμος, διαταραχή της γεύσης, εφιάλτες, υπνηλία	Περιφερική νευροπάθεια	Κώμα, σπασμοί, παράλυση προσωπικού νεύρου	εγκεφαλικές ισχαιμίες	
Οφθαλμικές διαταραχές		Θολή όραση, οφθαλμικό άλγος, φλεγμονή των οφθαλμών, ξηροφθαλμία	Αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς	Οπτική νευροπάθεια, οίδημα της οπτικής θηλής, αγγειακή διαταραχή του αμφιβληστροειδούς, αμφιβληστροειδοπάθεια, έλκος κερατοειδούς	Απώλεια όρασης	Σοβαρή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος, ωτικό άλγος, εμβοές	Απώλεια ακοής			
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, οίδημα περιφερικό		Έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στηθάγχη, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, περικαρδίτιδα		
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη, υπόταση	Υπέρταση	Εγκεφαλική αιμορραγία, αγγειίτιδα		

Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια, βήχας	Δύσπνοια μετά κόπωση, επίσταξη, ρινοφαρυγγίτιδα, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, ρινική συμφόρηση, ρινίτιδα, πονόλαιμος	Συριγμός	Διάμεση πνευμονίτιδα με μοιραία έκβαση, πνευμονική εμβολή		κολίτιδα ισχαιμικό, κολίτιδα ελκώδης, μελάγχρωση γλώσσας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος	Έμετος, δυσπεψία, δυσφαγία, στοματική εξέλκωση, ουλορραγία, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία	Γαστρεντερική ή αιμορραγία, χειλίτιδα, ουλίτιδα	Πεπτικό έλκος, παγκρεατίτιδα		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική δυσλειτουργία	Ηπατική ανεπάρκεια, χολαγγειίτιδα, λιπώδες ήπαρ		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, δερματίτιδα, κνησμός, ξηροδερμία	Έξάνθημα, αυξημένη εφίδρωση, ψωρίαση, κνίδωση, έκζεμα, διαταραχή του δέρματος, αντίδραση φωτοευαισθησίας, νυκτερινοί ιδρώτες			Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και συνδετικού ιστού	Μυαλγία, αρθραλγία	Οσφυαλγία, αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία, οστικό άλγος, αυχεναλγία, μυοσκελετικό άλγος, μυϊκές κράμπες		Μυοσίτιδα		Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών						Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Ανικανότητα				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, ρίγη, άλγος, εξασθένηση, κόπωση, ευερεθιστότητα	Θωρακικό άλγος, γριπώδης συνδρομή, κακουχία, λήθαργος, θερμές εξάψεις, δίψα				
Παρακλινικές εξετάσεις		Μειωμένο βάρος				
Κακώσεις και δηλητηριάσεις				Υπερδοσολογία με ουσία		

*** Ανιχνεύθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου**

Εργαστηριακές τιμές: Σε κλινικές δοκιμές η ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή με ιντερφερόνη άλφα-2α, η πλειονότητα των περιστατικών μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών αντιμετωπίστηκε με τροποποιήσεις της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2). Στη θεραπεία συνδυασμού πεγκιντερφερόνης άλφα-2α με ριμπαβιρίνη, έως 2% των ασθενών ανέπτυξαν αυξημένα επίπεδα ALT, τα οποία οδήγησαν σε τροποποίηση της δόσης ή σε διακοπή της αγωγής.

Η αιμόλυση είναι η τοξικότητα που περιορίζει τη δόση της θεραπείας με ριμπαβιρίνη. Παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε < 10g/dl σε ποσοστό μέχρι και 15% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με 1000/1200 mg ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α για 48 εβδομάδες και μέχρι και σε ποσοστό 19% των ασθενών σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α. Όταν χορηγήθηκε συνδυασμός 800 mg ριμπαβιρίνη με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α για 24 εβδομάδες, ποσοστό 3% των ασθενών είχε μία μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε <10 g/dl. Στις περισσότερες περιπτώσεις η μείωση της αιμοσφαιρίνης εμφανίστηκε πρώιμα στη θεραπευτική περίοδο και σταθεροποιήθηκε ταυτόχρονα με αντισταθμιστική αύξηση των δικτυερυθροκυττάρων.

Οι περισσότερες περιπτώσεις αναιμίας, λευκοπενίας και θρομβοπενίας ήταν ήπιες (βαθμού 1 κατά WHO). Αναφέρθηκαν βαθμού 2 κατά WHO μεταβολές των εργαστηριακών τιμών για την αιμοσφαιρίνη (4% των ασθενών), τα λευκοκύτταρα (24% των ασθενών) και τα θρομβοκύτταρα (2% των ασθενών). Παρατηρήθηκε μέτρια (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC): $0,749-0,5 \times 10^9/l$) και σοβαρή (ANC): $<0,5 \times 10^9/l$ ουδετεροπενία σε 24% (216/887) και 5% (41/887) των ασθενών που λάμβαναν επί 48 εβδομάδες 1000/1200 mg ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α.

Παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών του ουρικού οξέος και της έμμεσης χολερυθρίνης σχετιζόμενη με αιμόλυση σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α και οι τιμές επανήλθαν στα επίπεδα πριν από την έναρξη της αγωγής, μέσα σε 4 εβδομάδες από το πέρας της θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις (2/755) αυτό συσχετίστηκε με κλινική εκδήλωση (οξεία ουρική αρθρίτιδα).

Εργαστηριακές τιμές για ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV

Παρόλο που οι αιματολογικές τοξικότητες ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας, και αναιμίας αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV-HCV, η πλειοψηφία αυτών ήταν δυνατόν να αντιμετωπιστεί με τροποποίηση της δόσης και με τη χρήση αυξητικών παραγόντων και δεν απαιτήθηκε συχνά η πρόωγη διακοπή της θεραπείας. Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων του

αριθμού των ουδετερόφιλων (ANC) κάτω των 500 κυττάρων/mm³ σε ποσοστό 13% και 11% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία πεγκιντερφερόνης άλφα-2α και θεραπεία συνδυασμού, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε μείωση των αιμοπεταλίων κάτω των 50.000/mm³ σε ποσοστό 10% και 8% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία πεγκιντερφερόνης άλφα – 2α και θεραπεία συνδυασμού, αντίστοιχα. Αναφέρθηκε αναιμία (αιμοσφαιρίνη <10g/dl) σε ποσοστό 7% και 14% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία πεγκιντερφερόνης άλφα – 2α ή θεραπεία συνδυασμού αυτής αντίστοιχα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται πιο κάτω:

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με ριμπαβιρίνη σε κλινικές δοκιμές. Παρατηρήθηκε υπασβεστιαμία και υπομαγνησιαιμία, σε ασθενείς που έλαβαν δόσεις μεγαλύτερες των τετραπλάσιων των μέγιστων συνιστώμενων δόσεων. Σε αρκετές από αυτές τις περιπτώσεις η ριμπαβιρίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως. Εξαιτίας του μεγάλου όγκου κατανομής της ριμπαβιρίνης, σημαντικές ποσότητες ριμπαβιρίνης δεν απομακρύνονται αποτελεσματικά με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Νουκλεοσιδία και νουκλεοτιδία (εξαιρουμένων των αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης), κωδικός ATC: J05AP01

Μηχανισμός δράσης: Η ριμπαβιρίνη είναι ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο το οποίο δείχνει in vitro δραστηριότητα ενάντια κάποιων RNA και DNA ιών. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η ριμπαβιρίνη ασκεί τις δράσεις της κατά του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) δεν είναι γνωστός.

Τα επίπεδα του RNA του HCV μειώνονται με διφασικό τρόπο στους αποκρινόμενους ασθενείς με ηπατίτιδα C, οι οποίοι έχουν λάβει αγωγή με 180 mg πεγκιντερφερόνη άλφα-2α. Η πρώτη φάση της πτώσης συμβαίνει 24-36 ώρες μετά την πρώτη δόση της πεγκιντερφερόνης άλφα-2α και ακολουθείται από τη δεύτερη φάση της πτώσης η οποία συνεχίζεται κατά τη διάρκεια των επόμενων 4-16 εβδομάδων σε ασθενείς που επιτυγχάνουν παραμένουσα απόκριση. Η ριμπαβιρίνη δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στην αρχική κινητική του ιού κατά τη διάρκεια των πρώτων 4-6 εβδομάδων σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με τον συνδυασμό ριμπαβιρίνη και πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α ή ιντερφερόνης άλφα-2α.

Από του στόματος χορηγούμενες μορφές ριμπαβιρίνης σε μονοθεραπεία έχουν διερευνηθεί ως θεραπεία για τη χρόνια ηπατίτιδα C σε αρκετές κλινικές δοκιμές. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών έδειξαν ότι η μονοθεραπεία ριμπαβιρίνης δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στην εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας (HCV-RNA) ή στη βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος μετά από 6 έως και 12 μήνες θεραπείας και 6 μήνες παρακολούθησης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με αντι-ικα άμεσης δράσης

Ανατρέξτε στην ΠΧΠ του αντίστοιχου άμεσου αντι-ικικού παράγοντα για μια πλήρη περιγραφή των κλινικών δεδομένων με ένα τέτοιο συνδυασμό. Στην υπάρχουσα ΠΧΠ αναφέρεται λεπτομερώς μόνο η περιγραφή της χρήσης της ριμπαβιρίνης με ιντερφερόνη.

Αποτελέσματα μελετών σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

Η μελέτη NV15801 (1121 ασθενείς υπό αγωγή) σύγκρινε την αποτελεσματικότητα της διάρκειας 48 εβδομάδων αγωγής με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α (180 μg μία φορά εβδομαδιαίως) και ριμπαβιρίνη (1000/1200 mg ημερησίως) είτε με τη μονοθεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α είτε με τη θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη. Ο συνδυασμός πεγκιντερφερόνης άλφα-2α και ριμπαβιρίνη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματικός και από τον συνδυασμό ιντερφερόνης άλφα-2β με ριμπαβιρίνη, καθώς και από τη μονοθεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2α.

Για ασθενείς με λοίμωξη HCV μόνο, για θεραπευτικά σχήματα, διάρκεια της αγωγής και έκβαση της μελέτης βλέπε Πίνακες 5 και 6 αντίστοιχα. Η ιολογική απόκριση ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV RNA όπως μετρήθηκε με το COBAS AMPLICOR™ HCV Test, έκδοση 2.0 (όριο ανίχνευσης 100 αντίγραφα/ml ισοδύναμα με 50 Διεθνείς Μονάδες/ml) και η παραμένουσα απόκριση ως ένα αρνητικό δείγμα ορού περίπου 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Πίνακας 5 Ιολογική απόκριση στον συνολικό πληθυσμό (συμπεριλαμβανομένων μη κίρρωτικών και κίρρωτικών ασθενών)			
		Μελέτη NV15801	
		Ριμπαβιρίνη 1000/1200 mg & Πεγκιντερφερόνη άλφα-2α 180 μg	Ριμπαβιρίνη 1000/1200 mg & Ιντερφερόνη άλφα-2β 3 MIU
		(N=453) 48 εβδομάδες	(N=444) 48 εβδομάδες
Απόκριση στο τέλος της θεραπείας		69%	52%
Συνολική παραμένουσα απόκριση		54%*	45%*

*95% Διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για διαφορά: 3% έως 16% τιμή p (διαστρωματοποιημένο Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0,003

Οι ιολογικές ανταποκρίσεις των ασθενών με λοίμωξη HCV μόνο που λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα-2α ή ιντερφερόνη άλφα-2α σε σχέση με το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε σχέση με το γονότυπο, το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής και την ταχεία ιολογική ανταπόκριση την 4η εβδομάδα συνοψίζονται στον Πίνακα 5 και Πίνακα 6 αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της μελέτης NV 15942 παρέχουν την αιτιολογία σύστασης δοσολογικού σχήματος με βάση το γονότυπο, το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη της αγωγής και την ιολογική ανταπόκριση την 4η εβδομάδα (βλ. Πίνακες 5 και 6).

Η διαφορά μεταξύ των θεραπευτικών σχημάτων δεν επηρεάστηκε σε γενικές γραμμές από την παρουσία/απουσία κίρρωσης. Ως εκ τούτου, οι συστάσεις για τον γονότυπο 1, 2 ή 3 είναι ανεξάρτητες από αυτά τα χαρακτηριστικά πριν από την έναρξη της αγωγής.

Πίνακας 6. Παραμένουσα ιολογική απόκριση με βάση το γονότυπο και το ιικό φορτίο πριν από την έναρξη

της αγωγής μετά από θεραπεία συνδυασμού ριμπαβιρίνη με πεγκιντεροφερόνη άλφα-2α						
					Μελέτη NV15801	
					Ριμπαβιρίνη 1000/1200 mg & Πεγκιντεροφε ρόνη άλφα- 2α 180 μg 48 εβδομάδες	Ριμπαβιρίνη 1000/1200 mg & Ιντερφερόνη άλφα-2β 3 MIU 48 εβδομάδες
Γονότυπος 1					45% (134/298)	36% (103/285)
Χαμηλό ιικό φορτίο					53% (61/115)	44% (41/94)
Υψηλό ιικό φορτίο					40% (73/182)	33% (62/189)
Γονότυπος 2/3					71% (100/140)	61% (88/145)
Χαμηλό ιικό φορτίο					76% (28/37)	65% (34/52)
Υψηλό ιικό φορτίο					70% (72/103)	58% (54/93)
Γονότυπος 4					77% (10/13)	45% (5/11)

Χαμηλό ιικό φορτίο: = <800.000 IU/ml, Υψηλό ιικό φορτίο: = >800.000 IU/ml,

Ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α

Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της ιντερφερόνης άλφα-2α ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με από του στόματος χορηγούμενη ριμπαβιρίνη συγκρίθηκε σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή και σε ασθενείς που υποτροπίασαν και είχαν ιολογικά, βιοχημικά και ιστολογικά τεκμηριωμένα χρόνια ηπατίτιδα C. Έξι μήνες μετά το τέλος της αγωγής αξιολογήθηκε η παραμένουσα βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση καθώς και η ιστολογική βελτίωση.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική, 10πλάσια αύξηση (από 4% σε 43%, $p < 0,01$) στην παραμένουσα ιολογική και βιοχημική απόκριση σε ασθενείς που υποτροπίασαν (M23136, N=99). Το ευνοϊκό προφίλ της θεραπείας συνδυασμού αντικατοπτρίστηκε επίσης στο σχετιζόμενο με το γονότυπο HCV ή με το ιικό φορτίο πριν την έναρξη της αγωγής, ποσοστό απόκρισης. Στους βραχίονες συνδυασμού και μονοθεραπείας με ιντερφερόνη αντίστοιχα, τα ποσοστά παραμένουσας απόκρισης σε ασθενείς με γονότυπο-1 HCV ήταν 28% έναντι 0% και με γονότυπο μη-1 ήταν 58% έναντι 8%. Επιπροσθέτως, η ιστολογική βελτίωση ευνόησε τη θεραπεία συνδυασμού. Αναφέρθηκαν υποστηρικτικά ευνοϊκά αποτελέσματα (μονοθεραπείας έναντι συνδυασμού: 6% έναντι 48%, $p < 0,04$) αναφέρθηκαν και σε μία μικρή δημοσιευμένη μελέτη με ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή (N=40) με χρήση ιντερφερόνης άλφα-2α (3 MIU 3 φορές την εβδομάδα) και ριμπαβιρίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ριμπαβιρίνη απορροφάται ταχέως μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης ριμπαβιρίνη από το στόμα (διάμεση τιμή T_{max} =1-2 ώρες). Ο μέσος χρόνος ημιζωής τελικής φάσης της ριμπαβιρίνης μετά από εφάπαξ δόση ριμπαβιρίνη κυμαίνεται από 140 έως 160 ώρες. Δεδομένα από τη βιβλιογραφία για τη

ριμπαβιρίνη καταδεικνύουν ότι η απορρόφηση είναι εκτεταμένη, με περίπου το 10% μιας ραδιοσημασμένης δόσης να απεκκρίνεται στα κόπρανα. Ωστόσο, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 45-65%, που φαίνεται να οφείλεται σε μεταβολισμό πρώτης δόδου. Υπάρχει μια περίπου γραμμική σχέση μεταξύ δόσης και AUC_{0-t} κατόπιν εφάπαξ δόσεων 200-1.200 mg ριμπαβιρίνης. Η μέση φαινόμενη κάθαρση της από στόματος χορηγούμενης ριμπαβιρίνης κατόπιν εφάπαξ δόσεων ριμπαβιρίνη 600 mg κυμαίνεται από 22 έως 29 λίτρα/ώρα. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 4.500 λίτρα μετά από χορήγηση ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη δεν δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η ριμπαβιρίνη έχει δειχθεί ότι παράγει υψηλή δι- και ενδο-ατομική φαρμακοκινητική μεταβλητότητα κατόπιν εφάπαξ από του στόματος δόσεων ριμπαβιρίνη (ενδο-ατομική μεταβλητότητα $\leq 25\%$ τόσο για την AUC όσο και τη C_{max}), η οποία μπορεί να οφείλεται σε εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης δόδου και μεταφορά εντός και εκτός του κυκλοφορικού συστήματος.

Η μεταφορά της ριμπαβιρίνης σε διαμερίσματα εκτός του πλάσματος έχει μελετηθεί πολύ εκτεταμένα σε ερυθρά αιμοσφαίρια και έχει αναγνωριστεί ότι γίνεται κυρίως μέσω ενός εξισορροπητικού νουκλεοσιδικού μεταφορέα τύπου e_s . Αυτός ο τύπος μεταφορέα υπάρχει σε όλους σχεδόν τους τύπους κυττάρων και μπορεί να ευθύνεται για το μεγάλο όγκο κατανομής της ριμπαβιρίνης. Η αναλογία των συγκεντρώσεων της ριμπαβιρίνης στο πλήρες αίμα/πλάσμα είναι περίπου 60:1. Η περίσσεια της ριμπαβιρίνης στο πλήρες αίμα υπάρχει ως νουκλεοτίδια ριμπαβιρίνης εντός των ερυθροκυττάρων ή εντοπιζόμενα στα ερυθροκύτταρα.

Η ριμπαβιρίνη έχει δύο μεταβολικές οδούς: 1) μια οδό αναστρέψιμης φωσφορυλίωσης, 2) μία οδό διασπάσεως που περιλαμβάνει αποριβοζυλίωση και υδρόλυση του αμιδίου προς τριαζολικό καρβοξικό μεταβολίτη. Η ριμπαβιρίνη καθώς και οι τριαζολο-καρβοξαμιδικοί μεταβολίτες και οι μεταβολίτες τριαζολο-καρβοζυλικού οξέος απεκκρίνονται από τους νεφρούς.

Μετά από χορήγηση επανειλημμένων δόσεων, η ριμπαβιρίνη συσσωρεύεται σε μεγάλο βαθμό στο πλάσμα με την αναλογία των AUC_{12} ωρών επανειλημμένων δόσεων προς AUC_{12} ωρών εφάπαξ δόσης να ισούται προς 6, με βάση βιβλιογραφικά στοιχεία. Κατόπιν από στόματος χορήγησης 600 mg δύο φορές ημερησίως, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε περίπου σε 4 εβδομάδες, με μέση τιμή συγκεντρώσεων σταθεροποιημένης κατάστασης περίπου 2200 ng/ml. Με τη διακοπή της χορήγησης ο χρόνος ημιζωής ήταν περίπου 300 ώρες, γεγονός που πιθανόν αντικατοπτρίζει την αργή αποβολή από τα λοιπά πλην του πλάσματος διαμερίσματα.

Επίδραση της τροφής: Η βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης 600 mg ριμπαβιρίνη αυξήθηκε με τη συγχορήγηση ενός πολύ λιπαρού γεύματος. Οι παράμετροι έκθεσης $AUC_{(0-192h)}$ και C_{max} της ριμπαβιρίνης αυξήθηκαν κατά 42% και 66% αντίστοιχα, όταν η ριμπαβιρίνη ελήφθη μαζί με ένα πολύ λιπαρό πρόγευμα συγκριτικά με τη λήψη του σε κατάσταση νηστείας. Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης εφάπαξ δόσης δεν είναι γνωστή. Η έκθεση στη ριμπαβιρίνη κατόπιν επανειλημμένης δοσολογίας όταν ελήφθη μαζί με τροφή ήταν συγκρίσιμη σε ασθενείς που λάμβαναν πεγκιντεροφρόνη άλφα-2α και ριμπαβιρίνη και ιντεροφρόνη άλφα-2β και ριμπαβιρίνη. Συνιστάται η λήψη της ριμπαβιρίνης με τροφή έτσι ώστε να επιτυγχάνονται οι βέλτιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα.

Νεφρική λειτουργία: Η φαινομενική κάθαρση της ριμπαβιρίνης είναι μειωμένη σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/min, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) σε χρόνια αιμοκάθαρση, εμφανίζοντας περίπου 30% της τιμής που βρέθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Με βάση μια μικρή μελέτη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/min) που λάμβαναν ημερησίως μειωμένες δόσεις ριμπαβιρίνης 600 mg και 400 mg, τα επίπεδα της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα (AUC) βρέθηκαν αντίστοιχα να είναι 20 to 30% υψηλότερα σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης >80 ml/min) που λάμβαναν την καθιερωμένη δοσολογία ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) σε χρόνια αιμοκάθαρση και οι οποίοι έλαβαν 200 mg ριμπαβιρίνης ημερησίως, εμφάνισαν μέση τιμή ριμπαβιρίνης στο πλάσμα (AUC) θρέθηκε να είναι περίπου 20% της τιμής που βρέθηκε με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική

λειτουργία που λάμβαναν την καθιερωμένη δοσολογία ριμπαβιρίνης 1000/1200 mg ημερησίως. Η ριμπαβιρίνη στο πλάσμα απομακρύνεται με αιμοκάθαρση με ποσοστό απομάκρυνσης περίπου 50%. Ωστόσο, εξαιτίας του μεγάλου όγκου κατανομής της ριμπαβιρίνης, σημαντικές ποσότητες ριμπαβιρίνης δεν απομακρύνονται αποτελεσματικά από τον οργανισμό με αιμοκάθαρση. Αυξημένα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που λάμβαναν δόσεις που αξιολογήθηκαν σε αυτή τη μελέτη.

Με βάση τη φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και προσομοίωση, προσαρμογές της δόσης συνιστώνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Αυτές οι προσαρμοσμένες δόσεις αναμένεται να παρέχουν έκθεση ριμπαβιρίνης στο πλάσμα συγκρίσιμη με εκείνη που επιτυγχάνεται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που έλαβαν την κανονική δόση της ριμπαβιρίνης. Οι περισσότερες από τις συνιστώμενες δόσεις προέρχονται από τη φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και προσομοίωση και δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Ηπατική λειτουργία: Η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ταξινόμηση A, B ή C κατά Child-Pugh) είναι παρόμοια με την αντίστοιχη σε φυσιολογικούς μάρτυρες.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών: Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές φαρμακοκινητικές αξιολογήσεις σε ηλικιωμένα άτομα. Ωστόσο, σε μία δημοσιευμένη φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού, η ηλικία δεν ήταν παράγοντας-κλειδί στην κινητική της ριμπαβιρίνης. Η νεφρική λειτουργία είναι ο καθοριστικός παράγοντας.

Ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών: Ανατρέξτε στην ΠΧΠ των συνιστώμενων φαρμακευτικών προϊόντων συνδυασμού με ριμπαβιρίνη για αυτόν τον πληθυσμό.

Δεν έχει πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητική ανάλυση της ριμπαβιρίνης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Φαρμακοκινητική σε πληθυσμιακές ομάδες: Διενεργήθηκε φαρμακοκινητική ανάλυση με βάση τον πληθυσμό χρησιμοποιώντας τιμές συγκεντρώσεων στο πλάσμα από πέντε κλινικές δοκιμές. Ενώ το σωματικό βάρος και η φυλή ήταν στατιστικά σημαντικές συνμεταβλητές στο πρότυπο κάθαρσης μόνο η επίδραση του σωματικού βάρους ήταν κλινικά σημαντική. Η κάθαρση αυξανόταν ως συνάρτηση του σωματικού βάρους και προβλέφθηκε ότι ποικίλλει μεταξύ 17,7 και 24,8 L/h σε σωματικό βάρος κυμαινόμενο από 44 έως 155 κιλά. Η κάθαρση της κρεατινίνης (σε χαμηλά επίπεδα των 34 ml/min) δεν επηρέασε την κάθαρση της ριμπαβιρίνης.

Μεταφορά στο σπερματικό υγρό: Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης μέσω του σπέρματος. Οι συγκεντρώσεις ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί ότι η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη γυναίκας συντρόφου, μετά από σεξουαλική επαφή με ασθενή υπό θεραπεία, παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ριμπαβιρίνη είναι εμβρυοτοξική και/ή τερατογόνος, σε δόσεις αρκετά χαμηλότερες της συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο σε όλα τα ζωικά είδη στα οποία έχουν διεξαχθεί επαρκείς μελέτες. Σημειώθηκαν δυσμορφίες του κρανίου, της υπερώας, των οφθαλμών, της σιαγόνας, των άκρων, του σκελετού και του γαστρεντερικού σωλήνα. Η συχνότητα εμφάνισης και η βαρύτητα των τερατογόνων δράσεων αυξήθηκε με την αύξηση της δόσης. Η επιβίωση των εμβρύων και των απογόνων μειώθηκε.

Τα ερυθροκύτταρα είναι ο πρωταρχικός στόχος της τοξικότητας της ριμπαβιρίνης σε μελέτες σε πειραματόζωα συμπεριλαμβανομένων μελετών σε σκυλιά και πιθήκους. Η αναιμία εμφανίζεται σύντομα μετά την έναρξη της δοσολογίας, αλλά είναι ταχύτατα αναστρέψιμη με τη διακοπή της

θεραπείας. Παρατηρήθηκε υποπλαστική αναιμία μόνο σε επίμυς στην υψηλή δόση των 160 mg/kg/ημέρα στην υποχρόνια μελέτη.

Επανειλημμένα σημειώθηκε μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων και/ή λεμφοκυττάρων στις μελέτες με επαναληπτική δόση ριμπαβιρίνης τόσο σε τρωκτικά όσο και σε σκύλους και παροδικά σε πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε ριμπαβιρίνη στην υποχρόνια μελέτη. Μελέτες τοξικότητας επαναληπτικών δόσεων σε επίμυς έδειξαν ελάττωση του λεμφικού ιστού του θύμου αδένος και/ή ελάττωση εξαρτώμενων από το θύμο αδένος περιοχών του σπληνός (περιαρτηριακά λεμφοειδή έλκτρα, λευκός πολφός) και των μεσεντερικών λεμφαδένων. Κατόπιν χορήγησης επανειλημμένων δόσεων ριμπαβιρίνης σε σκύλους, σημειώθηκε αυξημένη διάταση / νέκρωση των εντερικών κρυπτών του δωδεκαδάκτυλου, καθώς και χρόνια φλεγμονή του λεπτού εντέρου και διάβρωση του ειλεού.

Σε μελέτες επαναληπτικής δοσολογίας σε μύς, για τη διερεύνηση προκαλούμενων από τη ριμπαβιρίνη δράσεων στους όρχεις και το σπέρμα, εμφανίστηκαν διαταραχές στο σπέρμα των πειραματόζωων σε δόσεις αρκετά χαμηλότερες των θεραπευτικών. Με τη διακοπή της θεραπείας, επήλθε ουσιαστικά πλήρης ανάκαμψη από την προκαλούμενη από τη ριμπαβιρίνη τοξικότητα στους όρχεις, μέσα σε ένα ή δύο κύκλους σπερματογένεσης.

Μελέτες τοξικότητας στο γενετικό υλικό έχουν τεκμηριώσει ότι η ριμπαβιρίνη ασκεί όντως κάποια τοξική δράση στο γενετικό υλικό. Η ριμπαβιρίνη ήταν δραστική σε μια *in vitro* δοκιμασία μετατροπής (transformation). Παρατηρήθηκε τοξική δράση στο γενετικό υλικό σε *in vivo* δοκιμασίες μικροπυρήνος σε μύς. Η κυρίαρχη θανατηφόρος δοκιμασία ήταν αρνητική σε επίμυς, υποδηλώνοντας ότι αν εμφανίζονται μεταλλάξεις σε επίμυς, αυτές δεν μεταβιβάζονται δια μέσου των αρρένων γαμετών. Η ριμπαβιρίνη είναι δυνητικώς καρκινογόνος στον άνθρωπο.

Η χορήγηση συνδυασμού ριμπαβιρίνης και πεγκιντερφερόνης άλφα-2α δεν επέφερε καμία μη αναμενόμενη τοξικότητα σε πιθήκους. Η κύρια σχετιζόμενη με τη θεραπεία μεταβολή ήταν αναστρέψιμη ήπια έως μέτρια αναιμία, η βαρύτητα της οποίας ήταν μεγαλύτερη αυτής που προκαλείται από καθεμία από τις δραστικές ουσίες, μόνη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου (άμυλο αραβοσίτου)
Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατριούχο (Τύπος Α)
Ποβιδόνη (Κ - 30)
Πυριτία, κολλοειδής άνυδρη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

ΗΡΜC 2910/ Υπρομελόση (15cP) (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τριακετίνη (E1518)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Αιθυλοκυτταρίνης (10cP) (E462)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν χρειάζεται ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ribavirin Aurobindo επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε διαφανές PVC, Αλουμίνιο αλουμινοφύλλο συσκευασίες κυψέλης από και HDPE φιάλη συσκευασίες με πόμα πολυπροπυλαινίου.

Μεγέθη συσκευασίας:

Συσκευασία κυψέλης: 14, 20, 28, 42, 56, 84, 112, 140 και 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Συσκευασία φιάλης HDPE: 28, 42, 56, 112, 168 και 500 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Μάλτα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

M.L. 022274

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11/3/2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11/11/2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11/11/2019