

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİRON 600 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ribavirin 600 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz) 10.80 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe renkli, oval-oblong, çift tarafı çentikli, film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

İkili tedavi:

VİRON peginterferon alfa-2b [erişkinler] veya interferon alfa-2b'den biri ile [erişkinler, çocuklar (3 yaş ve üzeri), ve adolesanlar] sadece kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kronik hepatit C tedavisinde endikedir. VİRON monoterapi şeklinde uygulanmamalıdır.

Bu ilaçlarla birlikte VİRON kullanırken peginterferon alfa-2b ve interferon alfa-2b kısa ürün bilgilerine bakınız.

VİRON'un, interferon alfa-2b dışındaki diğer interferon formları ile birlikte kullanımında etkili ve güvenli olduğuna dair bilgi yoktur.

Daha önce tedavi edilmemiş (naiv) hastalar

Erişkin hastalar (18 yaş ve üzeri): VİRON aşağıdaki durumlarda endikedir:

- İkili tedavi: Daha önce tedavi edilmemiş, karaciğer dekompanseasyonu olmayan, ALT seviyesi yüksek, HCV-RNA'sı pozitif olan erişkin kronik hepatit C hastalarının tedavisinde peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine olarak.
- İkili tedavi: Kompanse siroz ve/veya klinik yönden stabil HIV koenfeksiyonu olan hastalarda KHC enfeksiyonunun tedavisi için peginterferon alfa-2b ile kombine olarak (bkz. bölüm 4.4).

İkili tedavi:

Pediyatrik hastalar (3 yaş ve üzeri çocuklar ve adolesanlar): VİRON, daha önce tedavi edilmemiş, karaciğer dekompanseasyonu olmayan, HCV-RNA'sı pozitif ve kronik hepatit C'li 3 yaş ve üzeri çocukların ve adolesanların tedavisi için peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine olarak endikedir (bkz. bölüm 4.4).

Tedavinin erişkinlik çağına kadar ertelenmemesine karar verirken, kombine tedavinin büyüme inhibisyonuna yol açtığını dikkate almak önemlidir. Tedavi uygulama kararı her vakada ayrı ayrı değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Daha önce tedavi edilmiş hastalar

Erişkin hastalar: VİRON aşağıdaki durumlarda endikedir:

- İkili tedavi: Daha önce ribavirin ile kombine olarak veya tek başına interferon alfa (pegile veya pegile olmayan) tedavisinde başarısız olunmuş kronik hepatit C hastalarının tedavisinde peginterferon alfa-2b ile kombine olarak (bkz. bölüm 5.1)
- İkili tedavi: Daha önce interferon alfa monoterapisine yanıt vermiş (tedavi onunda ALT seviyeleri normale dönen) ancak daha sonra hastalığı nüks etmiş kronik hepatit C'li hastaların tedavisinde interferon alfa-2b ile kombine olarak.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kronik hepatit C hastalarının tedavisi deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

VİRON ikili tedavide peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine olarak kullanılmalıdır.

Lütfen peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b'nin reçeteleme bilgileri için bu ilaçların kısa ürün bilgilerine bakınız.

Uygulanacak doz

VİRON dozu hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanır. VİRON film kaplı tablet yemekle birlikte alınmalıdır.

Erişkin hastalar:

VİRON dozu hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanır (**Tablo 1**). VİRON peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogram/kg/hafta) veya interferon alfa-2b (haftada 3 kez 3 Milyon İnternasyonel Ünite [MIU]) ile kombine olarak kullanılmalıdır. Seçilecek kombinasyon rejimi hastanın özelliklerine bağlıdır. Uygulanacak rejim, kombine tedavinin her bir hasta için öngörülen etkililik ve güvenliliği esas alınarak seçilmelidir (bkz. bölüm 5.1).

Tablo 1 – Herhangi bir genotipte bağımsız olarak sadece HCV enfeksiyonu veya HCV/HIV koenfeksiyonu olan hastalarda vücut ağırlığına göre VİRON dozu	
Hasta ağırlığı (kg)	Günlük VİRON dozu
< 65	800 mg
65 - 85	1.000 mg
86-105	1.200 mg
>105	1.400 mg

VİRON film kaplı tabletlerin peginterferon alfa-2b ile kombine kullanımı:

Tedavi süresi- Naiv hastalar

Peginterferon alfa-2b ile ikili tedavi:

Kalıcı virolojik yanıtın öngörülmesi: Genotip 1 virüs ile enfekte olmuş, 4 haftada en az 1 log veya 12 haftada en az 2 log veya daha fazla düşüş göstermeyen veya saptanmayan

HCV-RNA düzeylerine ulaşmakta başarısız olan virüs genotip 1 ile enfekte hastaların kalıcı virolojik yanıt verme olasılıkları oldukça düşüktür ve bu hastalar tedavinin durdurulması yönünden değerlendirilmelidir (ayrıca bkz. bölüm 5.1).

- **Genotip 1:**

- Tedavinin 12 haftasında saptanmayan HCV-RNA düzeylerine sahip hastalarda tedavi dokuz ay daha sürdürülmelidir (toplam 48 hafta).
- Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA düzeyi saptanabilen ancak başlangıca göre 2 log veya daha fazla düşüş olan hastalar tedavinin 24. haftasında tekrar değerlendirilmeli ve HCV-RNA saptanmıyorsa, bu hastalar tam tedavi süresini tamamlamalıdır (toplam 48 hafta). Ancak tedavinin 24. haftasında HCV-RNA hala saptanıyorsa, tedavi kesilmelidir.
- Tedavinin 4. haftasında HCV RNA negatif olan ve 24. haftada HCV RNA negatif kalan genotip 1 enfeksiyonu bulunan ve viral yükü düşük (<600,000 IU/ml) olan hastalarda 24 haftalık tedaviden sonra tedavi kesilebilir veya 24 hafta daha tedaviye devam edilebilir (toplam 48 haftalık tedavi süresi). Ancak, toplam 24 haftalık tedavi süresi, 48 haftalık tedavi süresine göre daha yüksek bir relaps riskiyle bağlantılı olabilir (bkz. bölüm 5.1)

- **Genotip 2 veya 3:** HCV/HIV koenfeksiyonu olan ve 48 hafta süreyle tedavi edilmesi gereken hastaların dışında tüm hastaların 24 hafta ikili tedavi ile tedavi edilmesi önerilmektedir.

- **Genotip 4:** Genel olarak, genotip 4 ile enfekte olan hastalar tedavisi daha zor hastalar olarak değerlendirilmektedir ve sınırlı çalışma verileri (n=66) genotip 1 hastalarına uygulanan tedavi süresinin bu hastalar için de geçerli olduğunu göstermektedir.

Tedavi süresi- daha önce tedavi almamış HCV/ HIV koenfeksiyonlu hastalar

İkili tedavi:

HCV/HIV koenfeksiyonunun mevcut olduğu hastalarda vücut ağırlığına dayalı VIRON dozu için önerilen süre, genotip ne olursa olsun 48 haftadır (bkz. Tablo 1).

HCV/HIV koenfekte hastalarda, yanıt alınıp alınmayacağının öngörülebilmesi:

12 haftalık tedavi sonunda erken virolojik yanıt elde edilmesinin (viral yükte 2 log azalma kaydedilmesi veya HCV RNA düzeylerinin ölçülemeyecek değerlere inmesinin), kalıcı yanıt alınacağını öngören bir faktör olduğu gösterilmiştir. HCV/HIV koenfeksiyonu olan ve peginterferon alfa-2b + Ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda kalıcı yanıt için negatif öngörü değeri %99 olarak saptanmıştır (67/68; çalışma 1) (bkz. bölüm 5.1). İkili tedavi alan HCV/HIV koenfekte hastalarda pozitif öngörü değeri %50 (52/104; çalışma 1) bulunmuştur.

Tedavi Süresi –Yeniden tedavi edilen hastalar

Peginterferon alfa-2b ile ikili tedavi:

Kalıcı virolojik yanıtın öngörülebilirliği: 12. haftada serum HCV-RNA düzeyi saptama sınırlarının altında olan tüm hastalar genotipleri ne olursa olsun 48 hafta süreyle tedavi edilmelidir. Tekrar tedavi edilen ve 12. haftada virolojik yanıt (HCV- RNA saptama sınırlarının altında) ulaşamayan hastalarda 48 haftalık tedaviden sonra da kalıcı yanıt elde edilme ihtimali oldukça düşüktür. (bkz bölüm 5.1).

Tedaviye yanıt vermeyen genotip 1 hastaların tekrarlanan tedavisinde 48 haftadan uzun tedavi süreleri pegile interferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile çalışılmamıştır.

VİRON'un interferon alfa-2b ile kombine olarak kullanımı (sadece ikili tedavi):

İnterferon alfa-2b ile tedavi süresi: Klinik araştırmalardan alınan sonuçlara dayanarak, hastaların ikili tedaviyle en az 3 ay süreyle tedavi edilmesi önerilmektedir. Üç aylık tedavi sonunda HCV-RNA seviyelerindeki 2 log'dan daha az düşüş olması tedavinin kesilmesini gerektirir. Hastaların bir yıl süreyle tedavi gördüğü klinik araştırmalar süresince, altı aylık tedavi sonrasında virolojik yanıt (HCV-RNA alt saptama sınırından düşük) gösteremeyen hastaların, kalıcı virolojik yanıt (tedavinin kesilmesinden altı ay sonra HCV-RNA alt saptama sınırından düşük) verme olasılıklarının çok düşük olduğu görülmüştür.

- **Genotip 1:** Altı aylık tedavi sonrasında negatif HCV-RNA gösteren hastalarda ikili tedavi, altı ay daha sürdürülmelidir (toplam bir yıl).
- **Genotip 1 dışındaki hastalar:** Altı aylık tedavi sonrasında negatif HCV-RNA'lı hastalarda, ikili tedavi süresinin bir yıla uzatılması kararı diğer prognostik faktörler (örn., yaş > 40 yıl, erkek cinsiyet, köprü fibrozisi) göz önüne alınarak verilmelidir.

Pediyatrik popülasyon (ikili tedavi):

Çocuk ve adolesan hastalarda VİRON dozu vücut ağırlığına, peginterferon alfa-2b ve interferon alfa-2b dozu ise vücut yüzey alanına dayanarak belirlenir.

Pediyatrik hastalarda peginterferon alfa-2b ile kombine tedavide uygulanacak doz:

Günde 15 mg/kg VİRON ile birlikte uygulamada önerilen peginterferon alfa-2b dozu subkutan yolla haftada 60 µg/m²'dir (**Tablo 2**).

Pediyatrik hastalarda interferon alfa-2b ile kombine tedavide uygulanacak doz:

Bu popülasyonda yapılan klinik çalışmalarda ribavirin ve interferon alfa-2b sırasıyla 15mg/kg/gün ve haftada 3 kez 3 MIU/m² dozlarında uygulanmıştır (**Tablo 2**).

Tablo 2 Pediyatrik hastalarda interferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2b ile kombine olarak kullanıldığında vücut ağırlığına bağlı olarak VİRON dozu

Hasta ağırlığı (kg)	Günlük VİRON dozu
47 - 49	600 mg
50 - 65	800 mg
> 65	Erişkin doz tablosuna (Tablo 1) bakınız

Çocuklar ve adolesanlarda tedavi süresi

- Genotip 1: Önerilen ikili tedavi süresi bir yıldır. Pediyatrik hastalarda standart interferon ile kombine tedaviye ilişkin klinik verilerin geliştirilmesine dayanarak (interferon alfa-2b/ Ribavirin için negatif öngörme değeri %96), 12 haftada virolojik yanıt vermeyen hastaların kalıcı virolojik yanıt verme olasılıkları çok düşüktür. Bu nedenle, interferon alfa-2b (pegile veya pegille olmayan)/ Ribavirin kombinasyonu alan çocuk ve adolesan hastalarda, 12. haftadaki HCV-RNA düzeyi tedavi öncesine göre <2log10 azalmışsa veya tedavinin 24. haftasında HCV-RNA saptanabiliyorsa tedavinin kesilmesi önerilir.
- Genotip 2/3: Önerilen ikili tedavi süresi 24 haftadır.
- Genotip 4: Peginterferon alfa-2b/ Ribavirin klinik çalışmasında Genotip 4'lü sadece 5 çocuk ve adolesan tedavi edilmiştir. Önerilen ikili tedavi süresi 1 yıldır. Peginterferon alfa-2b/ Ribavirin kombinasyonu alan çocuk ve adolesan hastalarda, 12. haftadaki HCV-RNA düzeyi tedavi öncesine göre <2log10 azalmışsa veya tedavinin 24.

haftasında HCV-RNA saptanabiliyorsa tedavinin kesilmesi önerilir.

Bütün hasta gruplarında doz modifikasyonu: VİRON ile peginterferon alfa-2b ya da interferon alfa-2b kombinasyonu ile tedavi sırasında şiddetli advers reaksiyonlar ya da laboratuvar anormallikleri gelişirse her ürünün dozajı, eğer uygunsa advers reaksiyonlar gerileyinceye kadar modifiye edilir. Klinik araştırmalarda doz modifikasyonu için rehber kurallar geliştirilmiştir (**Tablo 3 Doz modifikasyonu rehber kuralları**'na bakınız). Tedaviye bağlılığın tedavi sonuçları açısından önemli olabilmesi nedeniyle, doz önerilen standart doza mümkün olduğunca yakın tutulmalıdır. Ribavirin dozundaki azaltmanın etkinlik sonuçları üzerinde göstereceği potansiyel negatif etkisi göz ardı edilemez.

Tablo 3 Kombine tedavide laboratuvar parametrelerine dayalı doz modifikasyonu rehber kuralları

Laboratuvar değerleri	Yalnızca VİRON dozu indirilir (bkz. Not 1):	Yalnızca peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b dozu indirilir (bkz. Not 2) :	Aşağıdaki test değeri bildirilirse kombinasyon tedavisi durdurulur**:
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Erişkin: Hemoglobin (stabil kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda) Çocuklar ve adolesanlar: Uygulanamaz (bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri)	tedavi esnasında her hangi bir dört haftalık dönemde hemoglobinde ≥ 2 g/dl düşüş (sürekli doz azaltımı)		dört hafta süreyle doz azaltımından sonra < 12 g/dl
Beyaz kan hücreleri	-	< $1.5 \times 10^9/l$	< $1.0 \times 10^9/l$
Nötrofiller	-	< $0.75 \times 10^9/l$	< $0.5 \times 10^9/l$
Trombositler	-	Erişkin < $50 \times 10^9/l$ Çocuklar ve adolesanlar < $70 \times 10^9/l$	Erişkin < $25 \times 10^9/l$ Çocuklar ve adolesanlar < $50 \times 10^9/l$
Bilirübin – direkt	-	-	$2,5 \times NÜS^*$
Bilirübin - indirekt	> 5 mg/dl	-	Erişkin > 4 mg/dl interferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuklar ve adolesanlar > 5 mg/dl (> 4 hafta süreyle) veya peginterferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuklar ve adolesanlar > 4 mg/dl (> 4 hafta süreyle)
Serum Kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatinin Klerensi	-	-	CrCl < 50 ml/dak ise VİRON'u kesiniz

Alanin aminotransferaz (ALT) veya Aspartat aminotransferaz (AST)	-	-	2 x başlangıç ve > 10 x NÜS* veya 2 x başlangıç ve > 10 x NÜS*
--	---	---	--

* Normalin üst sınırı (NÜS)

** Doz modifikasyonu ve dozun kesilmesi hakkında bilgi için pegile interferon alfa-2b ve interferon alfa-2b KÜB'lerine bakınız.

Not 1: Erişkinlerde ilk ribavirin doz azaltımı 200 mg/gün'dür (Sadece 1400 mg kullanan hastaların dozu 400 mg/gün azaltılır). Eğer 2. kez doz azaltımı gerekirse ek olarak 200 mg/gün daha azaltılır. Ribavirin dozu günde 600 mg'a düşürülen hastalar; sabahları 200 mg, akşamları 400 mg'lık doz alır.

Çocuk ve ergen hastalarda ribavirin dozu ilk seferde günde 12 mg/kg'a, ikinci seferde günde 8 mg/kg'a düşürülür. VİRON + interferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda VİRON dozu günde 7.5 mg/kg'a düşürülür.

Not 2: Erişkin hastalarda peginterferon alfa-2b dozu ilk olarak, haftada 1 mikrogram/kg'a azaltılır; gerekirse ikinci azaltmada doz haftada 0.5 mikrogram/kg'a düşürülür.

VİRON ve peginterferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuk ve adolesan hastalarda, peginterferon alfa-2b dozu birinci azaltmada haftada 40 mikrogram/m²'ye ve ikinci azaltmada haftada 20 mikrogram/m²'ye düşürülür.

VİRON + interferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda interferon alfa-2b dozu yarıya indirilir.

Uygulama şekli:

VİRON ağız yoluyla alınmalıdır. İlacın atılması veya ilaçla temasa ilişkin herhangi bir özel önlem yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ribavirinin farmakokinetiği, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kreatinin klerensi belirgin derecede azalmış olması nedeniyle değişir (bkz. bölüm 5.2). Bu nedenle VİRON ile tedaviye başlanmadan önce böbrek fonksiyonlarının incelenmesi önerilmektedir. Kreatinin klerensi <50 ml/dakika olan hastalar VİRON ile tedavi edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3). Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalar anemi gelişimi yönünden daha dikkatli takip edilmelidir. Serum kreatinini 2 mg/dl'nin üzerine çıkarsa (Tablo 3) VİRON ve peginterferon alfa-2b /interferon alfa-2b tedavisi sonlandırılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Ribavirinin farmakokinetiği hepatik fonksiyona bağlı olarak değişmez (bkz. bölüm 5.2). Bu nedenle hepatik bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez. Ciddi karaciğer bozukluğu veya dekompanse sirozu olan hastalarda ribavirin kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Geriatrik popülasyon (≥65 yaş):

Ribavirin farmakokinetiği üzerinde yaşa bağlı görünür herhangi bir etki bulunmamaktadır. Yine de genç hastalarda olduğu gibi VİRON tedavisine başlanmadan önce böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon (18 yaşın altındaki hastalar):

VİRON peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine olarak çocuklarda (3 yaş ve

üzeri) ve adolesanlarda kullanılabilir. Formülasyonun seçimi hastanın bireysel özelliklerine bağlıdır. Bu hastalarda VİRON'un interferon alfa-2b dışındaki diğer interferon formları ile kombine kullanımının güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Diğer:

HCV/HIV ile koenfekte olan hastalar: Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) tedavisi ile birlikte ribavirin ve interferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2b alan hastalar mitokondriyal toksisite, laktik asidoz ve hepatik dekompanseasyon açısından artmış risk altında olabilir (bkz. bölüm 4.4). Lütfen antiviral ürünlerin ürün bilgilerine de bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Ribavirine ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Gebe kadınlar (bkz. bölüm 4.4, 4.6 ve 5.3). Tedaviye başlamadan hemen önce bir negatif gebelik testi raporu alınmadan VİRON ile tedaviye başlanmamalıdır.
- Emziren kadınlar.
- Önceki altı ay içinde stabil olmayan veya kontrol altında olmayan kalp hastalığı da dahil, önceden mevcut ağır kalp hastalığı (bkz. bölüm 4.4).
- Ağır, düşkünleştirici tıbbi durumları olan hastalar.
- Kronik böbrek yetmezliği veya kreatinin klerensi <50 ml/dakika olan ve/veya hemodiyalize bağlı hastalar.
- Dekompanse karaciğer sirozu veya ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh sınıfı B veya C).
- Hemoglobinopatiler (örn. Talasemi, orak hücreli anemi).
- Sirozu olan, Child-Pugh skoru 6 veya daha yüksek HCV/HIV ile koenfekte hastalarda Peginterferon alfa tedavisine başlanması kontrendikedir.

Çocuklar ve adolesanlar:

- Ağır bir psikiyatrik durumun varlığı veya öyküsü, özellikle ağır depresyon, intihar düşünceleri veya intihar girişimi.

Peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile birlikte kullanımdan dolayı:

- Otoimmün hepatit; veya otoimmün hastalık öyküsü.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Psikiyatri ve Santral Sinir Sistemi (SSS):

Ribavirin ve peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b kombinasyon tedavisi sırasında ve 6 aylık takip döneminde olmak üzere tedavi kesildikten sonra bile bazı hastalarda özellikle depresyon olmak üzere, ciddi SSS etkileri, intihar düşüncesi ve intihar girişimi gözlenmiştir. Ribavirin ve interferon alfa-2b kombinasyonu ile tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 6 aylık takip döneminde erişkin hastalara kıyasla intihar düşüncelerinin veya intihar girişimlerinin daha sık olduğu bildirilmiştir (%2,4'e karşılık %1). Erişkin hastalarda olduğu gibi, çocuklarda ve adolesanlarda başka psikiyatrik olaylar (örn. depresyon, emosyonel labilite ve somnolans) da meydana gelmiştir. Alfa interferon alan hastalarda gözlenen diğer SSS etkileri agresif davranış (cinai fikirler gibi bazen başkalarına yönelik), bipolar bozukluk, mani, konfüzyon ve mental durum değişikliğidir. Hastalar psikiyatrik bozukluk belirtileri ve semptomları yönünden yakından izlenmelidir. Eğer bu gibi semptomlar görülürse bu arzu edilmeyen etkilerin potansiyel ciddiliği, reçeteleyen doktor tarafından akılda tutulmalı ve uygun tedavi yönetimi göz önüne alınmalıdır. Psikiyatrik semptomlar devam eder ya da ağırlaşır ya da

intihar düşüncesi saptanırsa, ribavirin ve peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b tedavisi kesilmeli, hasta izlenmeli ve gerekirse psikiyatrik müdahalede bulunulmalıdır.

Ağır psikiyatrik bozukluğu bulunan veya ağır psikiyatrik bozukluk öyküsü olan hastalar:

Ağır psikiyatrik bozukluğu veya ağır psikiyatrik bozukluk öyküsü olan erişkin hastalarda Ribavirinin peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombinasyonu ile tedavisinin gerekli olduğu durumlarda, tedaviye psikiyatrik durumun uygun bireysel tanı ve tedavi yönetimi sağlandıktan sonra başlanmalıdır.

- Ağır psikiyatrik bozukluk öyküsü olan çocuk ve adolesanlarda Ribavirin ve interferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2b kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Madde kullanımı/kötüye kullanımı olan hastalar:

HCV ile enfekte ve aynı zamanda madde kullanım bozuklukları da (alkol, kanabis) olan hastalar, alfa interferon ile tedavi edildikleri dönemde psikiyatrik bozuklukların gelişmesi veya mevcut psikiyatrik bozukluk semptomlarının şiddetlenmesi riski artmaktadır. Bu hastalarda alfa interferon tedavisinin gerekli olduğuna karar verilirse, eş zamanlı psikiyatrik bozuklukların varlığı ve diğer maddelerin kullanıma potansiyeli tedaviye başlanmadan önce dikkatle değerlendirilmeli ve uygun şekilde müdahale yapılmalıdır. Gerekirse, hastayı değerlendirmek, tedavi etmek ve izlemek için bir ruh sağlığı uzmanı veya madde bağımlılığı uzmanını içeren disiplinlerarası bir yaklaşım düşünülmelidir. Hastalar tedavi süresince ve hatta tedavi kesildikten sonra da yakından takip edilmelidir. Psikiyatrik bozuklukların ve madde kullanımının tekrarlaması veya gelişmesi durumunda erken girişim önerilir.

Büyüme ve gelişme (çocuklar ve adolesanlar)

3 ila 17 yaş aralığındaki hastalarda 48 haftaya kadar süren interferon (standart ve pegile)/ribavirin tedavi kürü sırasında, kilo kaybı ve büyüme inhibisyonu yaygın olarak görülmüştür. Pegile interferon/ribavirin ile kombinasyon tedavisi uygulanan çocuklara ait uzun süreli veriler, önemli düzeyde gelişme geriliği olduğunu göstermektedir. Hastaların yüzde otuz ikisi (30/94), tedavinin tamamlanmasından 5 yıl sonra boy-yaş persantili açısından >15 persantil azalma göstermiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). Standart interferon/ribavirin ile kombinasyon tedavisi gören çocuklarda mevcut uzun vadeli veriler de 5 yıldan uzun süredir tedavi görmemelerine rağmen çocukların %21'inde (n=20) önemli bir büyüme geriliğini (başlangıca göre boy yüzdesinde yüzde >15 azalma) göstermektedir. Bu çocukların 14'ünde nihai yetişkin boyu bilgisi elde edilmiştir ve bu bilgi, çocukların 12'sinde, tedavinin bitiminden 10-12 yıl sonraya kadar >15 persantillerde boy kısalığı olmaya devam ettiğini göstermektedir.

Çocuklarda vaka bazında fayda/risk:

Tedavinin beklenen faydası, klinik çalışmalarda çocuklar ve adolesanlar için gözlenen güvenilirlik bulguları ile dikkatli bir şekilde tartılarak değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

- Kombinasyon tedavisinin, bazı hastaların kısa boylu kalmasıyla sonuçlanan büyüme inhibisyonunu indüklediğini akılda bulundurmak önemlidir.
- Hastalık progresyonunun kanıtı (önemli fibrozis), hastalık progresyonunu negatif olarak etkileyebilecek ko-morbiditeler (HIV ko-enfeksiyonu gibi) ve prognostik yanıt faktörleri (HCV genotipi ve viral yük) gibi bu risk, çocuğun hastalık özelliklerine karşı tartılarak değerlendirilmelidir.

Mümkün olduğunda, çocuk pubertal gelişim atağından sonra tedavi edilmeli ve böylece büyüme inhibisyonu riski azaltılmalıdır. Her ne kadar veriler kısıtlı olsa da 5 yıllık gözlem

takip çalışmasında, cinsel olgunluk üzerinde uzun süreli etkileri olduğuna dair kanıt görülmemiştir. Cinsel olgunlaşma üzerindeki uzun vadeli etkilere ilişkin veriler mevcut değildir.

Klinik çalışmaların sonuçlarına göre ribavirin monoterapi olarak etkili değildir ve Ribavirin tek başına kullanılmamalıdır. Kombinasyon tedavisinin güvenliliği ve etkililiği sadece ribavirinin peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b enjeksiyonluk solüsyonunun birlikte kullanımıyla gösterilmiştir.

Seçilmiş kronik hepatit C çalışmalarında tüm hastalara, çalışmaya katılmadan önce, karaciğer biyopsisi uygulanmıştır. Fakat bazı durumlarda (ör: genotip 2 ve 3 grubu hastalar) histolojik doğrulama olmaksızın tedavi mümkün olabilir. Güncel tedavi kılavuzları uygulanarak, tedaviden önce karaciğer biyopsisine gerek olup olmadığına karar verilmelidir.

Hemoliz: Klinik çalışmalarda Ribavirin ve peginterferon alfa-2b (yalnızca erişkinler) veya interferon alfa-2b (erişkinler ve çocuklar veya adolesanlar) kombinasyonu ile tedavi edilen erişkin hastaların %14'ünde, çocuklar ve adolesanların %7'sinde hemogloblin düzeylerinin 10 g/dl'nin altına düştüğü gözlenmiştir. Ribavirinin doğrudan kardiyovasküler etkileri olmamakla birlikte Ribavirin ile birlikte görülen anemi, kalp fonksiyonunun kötüleşmesi veya koroner hastalık semptomlarının alevlenmesi ya da her ikisiyle de sonuçlanabilir. Bu nedenle Ribavirin, önceden kalp hastalığı olanlara ihtiyatla uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.3). Tedaviye başlanmadan önce kardiyak durum değerlendirilmeli ve tedavi sırasında hastalar klinik yönden izlenmelidir; eğer bir kötüleşme meydana gelirse tedavi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Kardiyovasküler: Konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve/veya önceden ya da tedavi sırasında varolan aritmi hikâyesi olan erişkin hastalar yakından izlenmelidir. Önceden kardiyak anomalileri olan hastaların tedaviden önce ve tedavi sırasında elektrokardiyogramlarının alınması önerilir. Kardiyak aritmiler (primer olarak supraventriküler) genellikle geleneksel tedaviye cevap verirler, ancak tedavinin kesilmesi gerekebilir. Kardiyak hastalık hikâyesi olan çocuklar ve adolesanlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Akut hipersensitivite: Akut bir hipersensitivite reaksiyonu (örn. ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon, anafilaksi) gelişirse, Ribavirin tedavisi derhal kesilmeli ve uygun medikal tedaviye başlanmalıdır. Geçici döküntüler nedeniyle tedavinin kesilmesi gerekmez.

Gözdeki değişiklikler: Ribavirin, alfa interferonlarla kombinasyon tedavisi olarak kullanılmıştır. Bu kombinasyonun kullanıldığı hastalarda retina kanamaları, 'atılmış pamuk' görünümündeki benekler, papilla ödemi, optik nöropati ve görme fonksiyonunun kaybıyla sonuçlanabilecek retina arteri veya veni obstrüksiyonları nadir olarak bildirilmiştir. Tüm hastalar tedavi başlangıcında göz muayenesinden geçirilmelidir. Görme fonksiyonunun azaldığından veya kaybolduğundan şikâyet eden herhangi bir hastada hemen tam bir göz muayenesi yapılmalıdır. Daha önceden göz hastalıkları (örneğin diyabetik veya hipertansif retinopatisi) olan hastalar, alfa interferonlarla kombinasyon tedavisi sırasında periyodik olarak göz muayenelerinden geçirilmelidir. Yeni bir oftalmolojik bozukluk gelişen veya mevcut bir oftalmolojik bozukluğu kötüleşen hastalarda, alfa interferonlarla kombinasyon tedavisine devam edilmemelidir.

Karaciğer fonksiyonu: Tedavi sırasında anlamlı karaciğer fonksiyon anormallikleri gelişen hastalar yakından izlenmelidir. Karaciğer dekompanseasyonunun belirtisi olabilen koagülasyon belirteçlerinde uzama gelişirse tedaviye son verilmelidir.

İmmün supresyonun alevlenme potansiyeli: Literatürde, bir peginterferon ve ribavirin ile birlikte azatiyoprin uygulandıktan sonra 3-7 hafta içerisinde pansitopeni ve kemik iliği baskılanması bildirilmiştir. Bu miyelotoksiste HCV antiviral tedavi ve eş zamanlı azatiyoprin bırakıldıktan sonra 4-6 hafta içinde normale dönmüştür ve bu tedavilerden herhangi biri tek başına tekrar verildiğinde nüks etmemiştir (bkz. bölüm 4.5).

Tiroidin İzlenmesi:

Ribavirin ve interferon alfa-2b (pegile veya pegile olmayan) ile tedavi edilen çocukların yaklaşık %12-21'inde TSH artışı meydana gelmiştir. Diğer bir %4'ünde ise geçici olarak normalin alt sınırının altına düşme olmuştur. İnterferon alfa-2b tedavisine başlanmadan önce, TSH düzeyleri değerlendirilmeli ve bu sırada saptanan bir tiroid anormalliği konvansiyonel ilaçlarla tedavi edilmelidir. TSH düzeyleri ilaçla normal sınırlar içinde tutulabiliyorsa interferon alfa-2b tedavisine başlanabilir. Ribavirin ve interferon alfa-2b tedavisi sırasında tiroid disfonksiyonu gözlenmiştir. Tiroid anormallikleri saptandığında, hastanın tiroid durumu değerlendirilmeli ve klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir. Çocuklar ve adolesanlar tiroid disfonksiyonu bulguları yönünden (örn. TSH) 3 ayda bir izlenmelidir.

HCV/HIV Koenfeksiyonu:

Mitokondriyal toksisite ve laktik asidoz:

HIV pozitif olan ve HCV ile de enfekte olmuş, nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) (özellikle ddI ve d4T) ve birlikte interferon alfa-2b/ribavirin tedavisi alan hastalarda dikkatli olunmalıdır. NRTI rejimi uygulanan HIV pozitif popülasyonda, ribavirin kullanılırken, hastalar mitokondriyal toksisite belirteçleri ve laktik asidoz açısından dikkatle izlenmelidir. Özellikle;

- Mitokondriyal toksisite riski açısından, Ribavirin ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).
- Örtüşen mitokondriyal toksisite riskini sınırlandırmak için, Ribavirin ve stavudinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

HCV ve HIV ile koenfekte olan ilerlemiş sirozlu hastalarda karaciğer dekompanseasyonu:

İlerlemiş sirozu olan ve Yüksek Aktiviteli Anti-Retroviral Tedavi alan koenfekte hastalar karaciğer dekompanseasyonu ve ölüm açısından yüksek risk altında olabilir. Bu hasta alt grubunda tedaviye tek başına veya Ribavirin ile birlikte alfa interferon eklenmesi riski daha da artırılabilir. Didanozin tedavisi ve serum bilirübin düzeylerinin yüksek olması bu gibi hastalardaki başlangıçta mevcut olan ve karaciğerde dekompanseasyon riskini artıran faktörlerdendir.

HCV ve HIV ile koenfekte olan, dolayısıyla hem antiretroviral (ARV) tedavi, hem anti-hepatit tedavi gören hastalar, Child-Pugh puanları tedavi sırasında değerlendirilerek, yakından izlenmelidir. Karaciğer dekompanseasyonu yönünde ilerleme kaydedilen hastalarda, anti-hepatit tedavi derhal durdurulmalı ve antiretroviral (ARV) tedavisi, yeniden değerlendirilmelidir.

HCV ve HIV ile koenfekte olan hastalarda hematolojik anormallikler:

HCV ve HIV ile koenfekte olan ve peginterferon alfa-2b/ribavirin tedavisi ve Yüksek Aktiviteli Anti-Retroviral Tedavi uygulanan hastalarda; nötropeni, trombositopeni ve anemi gibi hematolojik anormalliklerin görülme riski, yalnızca HCV ile koenfekte hastalara kıyasla artmış olabilir. Bu hematolojik anormalliklerin büyük bölümü doz azaltılarak tedavi edilebilir ama söz konusu hasta popülasyonunda hematolojik parametreler yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve "Laboratuvar testleri" ve bölüm 4.8). Ribavirin ve zidovudin ile tedavi edilen hastalarda anemi gelişme riski artmış olduğundan zidovudinin ribavirinle birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

CD4 sayısı düşük olan hastalar:

HCV ve HIV ile koenfekte olan, CD4 sayıları <200 hücre/ μ l hastalardaki etkililik ve güvenlilik verileri sınırlı olduğundan (N=25); CD4 sayısı düşük olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Her ürün için spesifik toksisitelerin ve peginterferon alfa-2b / Ribavirin tedavisiyle örtüşen potansiyel toksisitelerin fark ve tedavi edilmesi için, HCV tedavisiyle birlikte kullanılacak olan antiretroviral tedavilerin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Dental ve periodontal bozukluklar: Ribavirin ve peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b kombinasyon terapisi alan hastalarda diş kaybına yol açabilen dental ve periodontal bozukluklar bildirilmiştir. Buna ek olarak Ribavirin ve peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b kombinasyonu ile uzun dönemli tedavi sırasında ağız kuruluğunun dişler ve ağız mukozası üzerinde hasar verici bir etkisi olabilir. Hastalar günde iki defa dişlerini iyice fırçalamalı ve düzenli olarak diş muayenesinden geçmelidir. İlaveten bazı hastalarda kusma meydana gelebilir. Böyle bir reaksiyondan sonra hastaların ağızlarını iyice çalkalamaları tavsiye olunur.

Laboratuvar testleri: Tedaviye başlanmadan önce bütün hastalarda standart hematolojik testler ve kan kimyası (tam kan sayımı ve periferik yayma, trombosit sayımı, elektrolitler, serum kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, ürik asit) yapılmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce kabul edilebilir bazal değerler aşağıdaki gibidir:

Hemoglobin Erişkin: ≥ 12 g/dl (kadınlar), ≥ 13 g/dl (erkekler)
Pediyatrik ve adolesan: ≥ 11 g/dl (kadınlar), ≥ 12 g/dl (erkekler)
Trombositler $\geq 100.000/\text{mm}^3$
Nötrofil Sayısı $\geq 1.500/\text{mm}^3$

Bu laboratuvar değerlendirmeleri tedavinin 2 ve 4'üncü haftalarında ve bundan sonra klinik olarak uygun aralarla periyodik olarak yapılmalıdır. HCV-RNA tedavi sırasında periyodik olarak ölçülmelidir. (bkz. bölüm 4.2)

Üreme potansiyeli olan kadın hastalar: Kadın hastalar için tedavi sırasında ve tedaviden sonra 4 ay boyunca her ay ve erkek hastaların eşleri için tedavi sırasında ve tedaviden sonra 7 ay boyunca her ay rutin gebelik testi yapılmalıdır (bkz.bölüm 4.6).

Ribavirin kullanımı sırasında hemolize bağlı olarak ürik asitte artış olabilir. Bu nedenle yatkın hastalarda gut hastalığının gelişme potansiyeli dikkatle izlenmelidir.

Nadir herediter bozuklukları olan hastalarda kullanım: Her VİRON film kaplı tablet laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

In vitro çalışmaların sonuçları insan karaciğer mikrozom preparatlarında ribavirin metabolizmasında sitokrom P450 enzimlerinin rolü olmadığını göstermiştir. Ribavirin

sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmez. Toksikite çalışmaları ribavirinin karaciğer enzimlerini indüklediğini göstermiştir. Bu sebeple P450 enzimleri bazında etkileşim potansiyeli minimumdur.

Ribavirin, inozin monofosfat dehidrogenaz üzerinde inhibitör bir etki göstererek azatiyoprin metabolizmasını etkileyebilir; bu durum, azatiyoprin ile tedavi edilmiş hastalarda miyelotoksisite ile ilişkilendirilmiş bir 6-metiltiyoinozin monofosfat birikimine yol açabilir. Pegile alfa interferonların ve ribavirinin azatiyoprin ile eşzamanlı olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır. Eşzamanlı ribavirin ve azatiyoprin uygulanmasının yararının potansiyel riskten ağır bastığı bireysel vakalarda, miyelotoksisite işaretlerinin belirlenmesi amacıyla eşzamanlı azatiyoprin kullanımı sırasında yakın hematolojik takip yapılması önerilmektedir; miyelotoksisite durumunda bu ilaçlarla tedavi durdurulmalıdır. (bkz. bölüm 4.4).

Ribavirin ile peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b ve antasitler dışındaki ilaçlar arasında etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

İnterferon alfa-2b: Çok-dozlu farmakokinetik çalışmalarda Ribavirin ve peginterferon alfa-2b ya da interferon alfa-2b arasında farmakokinetik etkileşim görülmemiştir.

Antasit etkisi: Ribavirin 600 mg'ın magnezyum, alüminyum ve simetikon içeren bir antasit ile birlikte verilmesi, ribavirinin biyoyararlanımını azaltır, EAA_{ef} %14 oranında azalır. Bu çalışmadaki biyoyararlanımdaki azalma muhtemelen ribavirinin kana geçişinde gecikme ya da pH değişimine bağlıdır. Bu etkileşimin klinik bir anlamı yoktur.

Nükleozit analogları: Nükleozit analogları tek başlarına veya diğer nükleozitlerle birlikte kullanıldığında laktik asidoz görülmüştür. Farmakolojik olarak, ribavirin pürin nükleozitlerinin fosforile metabolitlerini *in vitro* artırmaktadır. Bu etki, pürin nükleozit analogları (örneğin didanozin, abakavir) tarafından indüklenen laktik asidoz riskini potansiyalize edebilir. Ribavirin ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir. Mitokondriyal toksisite, özellikle de bazıları ölümcül olan laktik asidoz ve pankreatit olguları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

HIV tedavi rejiminin bir bölümü olarak zidovudin verilen hastalarda aneminin, mekanizmasının henüz tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen alevlendiği bildirilmiştir. Ribavirin ve zidovudinin birlikte kullanılması, anemi riskinin artması nedeniyle önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4). Böyle bir kombinasyona başlanırsa bile kombinasyon tedavisindeki zidovudinin yerine başka bir anti-retroviral ilaç kullanılması düşünülmelidir. Bu özellikle, daha önce zidovudine bağlı anemi geliştiği bilinen hastalarda önemlidir.

Ribavirin ile herhangi bir etkileşim potansiyeli ilacın uzun yarılanma ömrüne bağlı olarak tedavinin kesilmesinden sonra iki aya kadar (beş ribavirin yarılanma ömrü) sürebilir (bkz. bölüm 5.2).

Ribavirinin nükleozit olmayan revers transkriptaz inhibitörleri veya proteaz inhibitörleri ile etkileşimine dair kanıt yoktur.

Eşzamanlı abakavir ve ribavirin uygulaması ile ilgili olarak literatürde çelişkili bulgular bildirilmektedir. Bazı veriler, abakavir içeren anti-retroviral tedavi alan HIV/HCV ile eşzamanlı enfekte olmuş hastaların, pegile interferon/ribavirin tedavisine düşük yanıt oranı riskine sahip olabileceğine işaret etmektedir. İki ilaç eşzamanlı uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kadın hastalar: Kadın hastaların hamile kalmaması konusunda büyük özen gösterilmelidir (bkz. bölüm 5.3). Ribavirin tedavisine, tedaviye başlamadan hemen önce bir negatif gebelik testi raporu alınmadan başlanmamalıdır. Çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlar ve eşleri tedavi süresince ve tedaviden sonra 4 ay boyunca, her biri ayrı ayrı olmak üzere etkin kontrasepsiyon yöntemleri kullanmalıdırlar. Bu süre içerisinde her ay rutin olarak gebelik testi yapılmalıdır. Tedavi sırasında ya da tedavinin bitiminden sonra 4 ay içinde gebelik meydana gelirse, hasta ribavirinin fetüs üzerinde oluşturduğu belirgin teratojenik etki konusunda bilgilendirilmelidir.

Erkek hastalar ve eşleri: Ribavirin kullanan erkeklerin eşlerinin hamile kalmaması konusunda büyük özen gösterilmelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 5.3). Ribavirin intraselüler olarak birikir ve vücuttan çok yavaş atılır. Spermdede bulunan ribavirinin insan embriyosu/fetüsü üzerinde potansiyel teratojenik veya genotoksik bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Ribavirin kullanan erkek hastaların eşlerinde, prospektif olarak takip edilen yaklaşık 300 hamilelik ile ilgili veriler genel popülasyonla karşılaştırıldığında, malformasyon riskinde artış ya da herhangi bir spesifik malformasyon göstermemiş olsa da, erkek hastalara ve eşlerine ve her biri için ayrı olmak üzere, ribavirin tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki 7 ay boyunca etkin kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Eşleri hamile olan erkek hastalara, ribavirinin eşlerine geçişini önlemek için, kondom kullanmaları konusunda talimat verilmelidir.

Gebelik dönemi

VİRON gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Ribavirinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerdeki advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle tedaviye başlamadan önce emzirme sonlandırılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Klinik öncesi veriler:

- Fertilite: Hayvan çalışmalarında, ribavirin spermatogenez üzerinde geri dönüşlü etkilere yol açmıştır (bkz. bölüm 5.3).
- Teratojenite: Yeterli çalışmaların yürütüldüğü tüm hayvan türlerinde anlamlı teratojenik ve/veya embriyosidal potansiyel, insanlara tavsiye edilen dozun 1/20'si kadar düşük dozlarda gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3).
- Genotoksisite: Ribavirin genotoksisiteyi indükler (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ribavirinin araç ve makina kullanma üzerine etkisi yoktur veya çok azdır. Fakat birlikte kullanılan peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b'nin etkisi olabilir. Bu nedenle, tedavi sırasında bitkinlik, uyku hali ya da zihin bulanıklığı gelişen hastalar araç ya da makina kullanmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İkili tedavi:

Ribavirinin güvenliliği daha önce interferon almamış (interferon-naiv hastalar) hastaların incelendiği üç klinik çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda incelenmiştir: İki çalışmada Ribavirin+interferon alfa-2b kombinasyonu, bir çalışmada Ribavirin +peginterferon alfa-2b kombinasyonu incelenmiştir.

Interferon tedavisinden sonra nüks etmiş ve interferon alfa-2b ile ribavirin tedavisi alan hastalar ya da daha kısa süre tedavi almış hastalar aşağıda tanımlanana göre daha gelişmiş bir güvenlik profiline sahiptirler.

Tablo 4'te verilen istenmeyen etkiler; daha önce hiç tedavi görmemiş olan ve klinik çalışmalara katılarak en az 1 yıl süreyle tedavi edilen erişkin hastalardaki deneyimleri ve pazarlama sonrası kullanım deneyimlerini temel almaktadır. Genellikle interferon tedavisiyle açıklanan, ancak ribavirinle kombinasyon şeklindeki hepatit C tedavisi sırasında bildirilmiş olan belirli sayıda advers reaksiyonun listesi de referans oluşturmak üzere **Tablo 4**'te verilmiştir. İnterferon monoterapisiyle açıklanabilen advers olaylar için, peginterferon alfa-2b ve interferon alfa-2b Kısa Ürün Bilgilerine de bakınız.

Organ sistem sınıflarındaki advers olaylar sıklıklarına göre, şu kategoriler altında bildirilmiştir; Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek $\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, şiddet derecesi giderek azalacak şekilde sıralanmışlardır.

Tablo 4: Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası kullanımda Ribavirin ile birlikte pegile interferon alfa-2b veya interferon alfa 2-b verilen hastalarda bildirilmiş olan istenmeyen etkiler	
Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen Etkiler
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	
Çok yaygın:	Viral enfeksiyon, farenjit
Yaygın:	Mantar enfeksiyonu, sepsisi içeren bakteri enfeksiyonu, otitis media, herpes simpleks, idrar yolu enfeksiyonu, influenza, solunum yolu enfeksiyonu, rinit, bronşit, sinüzit
Yaygın olmayan:	Enjeksiyon yerinde enfeksiyon, alt solunum yolu enfeksiyonu
Seyrek:	Pnömoni*
Benign, malign ve belirtilmemiş neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)	
Yaygın:	Spesifiye edilmemiş neoplazmalar
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Anemi, nötropeni
Yaygın:	Hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni, lenfadenopati,
Çok seyrek:	Aplastik anemi*
Bilinmeyen:	Saf alyuvar aplazisi, idiopatik trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan:	İlaç aşırı duyarlılığı

Seyrek:	Sarkoidoz*, romatoid artrit (yeni veya şiddetlenmiş)
Bilinmiyor:	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, sistemik lupus eritematosus, vaskülit, ürtiker, anjiyoödem, bronkonstriksiyon, anafilaksi dahil akut aşırı duyarlılık reaksiyonları
Endokrin hastalıklar	
Yaygın:	Hipotiroidizm, hipertiroidizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın:	Anoreksi
Yaygın:	Hiperglisemi, hiperürisemi, hipokalsemi, dehidrasyon, iştah artışı
Yaygın olmayan:	Hipertrigliseridemi*, diyabet
Psikiyatrik hastalıklar	
Çok yaygın:	Depresyon, uykusuzluk, anksiyete, duygusal labilite
Yaygın:	İntihar düşünceleri, psikoz, agresif davranış, konfüzyon, ajitasyon, kızgınlık, sinirlilik, uyku bozukluğu, anormal davranış, anormal rüyalar, ağlama, apati, libido azalması
Yaygın olmayan:	İntihar girişimleri, panik atak, hallüsinasyon
Seyrek:	Bipolar bozukluk*
Çok seyrek:	İntihar girişimi*
Bilinmiyor:	Mental durum değişikliği, mani*, cinai fikirler*
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi, ağız kuruması, konsantrasyon bozukluğu
Yaygın:	Amnezi, bellek bozukluğu, senkop, migren, ataksi, parestezi, disfoni, tat alma duyusu kaybı, hipoestezi, hiperestezi, somnolans, dikkat bozukluğu, hipertoni, tremor, tat duyumunda bozukluk
Yaygın olmayan:	Nöropati, periferik nöropati
Seyrek:	Nöbet (konvülsiyon)*,
Çok seyrek:	Serebrovasküler kanama*, serebrovasküler ensefalopati*, polinöropati*
Bilinmiyor:	Yüz felci, nöropatiler (mononöropatiler dahil)
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Bulanık görme, görme bozukluğu, konjunktivit, göz ağrısı, gözde iritasyon, anormal görme, gözyaşı bezi bozukluğu, göz kuruluğu
Seyrek:	Retina kanamaları*, retinopatiler (maküla ödemi dahil)*, retina arteri obstrüksiyonu*, retina veni obstrüksiyonu*, optik nevrit*, papilödem*, görme keskinliği veya görme alanı kaybı*, retinadan sızıntı
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın:	Baş dönmesi, işitme bozukluğu/kaybı, kulak çınlaması, kulak ağrısı
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın:	Çarpıntı, taşikardi

Yaygın olmayan:	Miyokard enfarktüsü
Seyrek:	Kardiyomiyopati, aritmi*
Çok seyrek:	Kardiyak iskemi*
Bilinmiyor:	Perikardiyal efüzyon*, perikardit*
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Hipotansiyon, hipertansiyon, sıcak basması
Seyrek:	Vaskülit
Çok seyrek:	Periferik iskemi*
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Dispne, öksürük
Yaygın:	Burun kanaması, solunum bozukluğu, solunum yolu konjesyonu, sinüs konjesyonu, nazal konjesyon, faringolaringeal ağrı, üst hava yolu sekresyonu artışı, rinore, kuru öksürük
Çok seyrek:	Akciğer infiltrasyonları*, pnömonit*, interstisyel pnömonit*
Gastro-intestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	İshal, kusma, bulantı, karın ağrısı
Yaygın:	Ülseratif stomatit, stomatit, ağız ülseri, kolit, sağ üst kadranda ağrısı, dispepsi, gastroözofageal reflü*, glossit, dudaklarda iltihap, karında şişlik, dişeti kanaması, gevşek dışkı, kabızlık, bağırsaklarda aşırı gaz, gingivitis, diş bozuklukları
Yaygın olmayan:	Pankreatit, oral ağrı
Seyrek:	İskemik kolit
Çok seyrek:	Ülseratif kolit*
Bilinmiyor:	Periodontal bozukluk, dental bozukluk, dil pigmentasyonu
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın:	Hepatomegali, sarılık, hiperbilirübinemi *
Çok seyrek:	Hepatotoksisite (ölümle sonuçlananlar dahil)*
Deri ve deri-altı dokusu hastalıkları	
Çok yaygın:	Alopesi, kaşıntı, deride kuruma, deri döküntüleri
Yaygın:	Psöriyazis şiddetlenmiş psöriyazis, egzema, ışığa duyarlılık reaksiyonu, makülopapüler deri döküntüsü, eritematöz deri döküntüsü, gece terlemesi, aşırı terleme, dermatit, akne, fönkölöz*, eritem, ürtiker, deri bozuklukları, çürük, terlemede artış, saç dokusu anormallığı, tırnak bozukluğu*
Seyrek:	Kutanöz sarkoidoz
Çok seyrek:	Stevens Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz*, erythema multiforme*
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok yaygın:	Eklem ağrıları, kas ağrıları, kas-iskelet ağrıları
Yaygın:	Artrit, kas spazmı, sırt ağrısı, kol ve bacak ağrısı
Yaygın olmayan:	Kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü
Seyrek:	Rabdomiyoliz*, miyosit*
Böbrek ve idrar hastalıkları	
Yaygın:	İdrara sık çıkma, poliüri, idrar anormallığı
Seyrek:	Böbrek yetersizliği*, böbrek yetmezliği

Çok seyrek:	Nefrotik sendrom*
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın:	Kadınlarda: amenore, menoraji, menstruasyon bozukluğu, dismenore, meme ağrısı, over bozukluğu, vaginal bozukluk. Erkeklerde: İktidarsızlık, prostatit, sertleşme bozukluğu, cinsel disfonksiyon (belirtilmemiş)*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Enjeksiyon yerinde iltihaplanma, enjeksiyon yeri reaksiyonu, bitkinlik, rigor, ateş, grip-benzeri semptomlar, asteni, irritabilite
Yaygın:	Göğüs ağrısı, göğüste rahatsızlık, periferik ödem, kırıklık, enjeksiyon yerinde ağrı, anormal hissetme, susuzluk hissi
Yaygın olmayan:	Yüz ödemi
Seyrek:	Enjeksiyon yerinde nekroz
Laboratuvar bulguları	
Çok yaygın:	Kilo kaybı
Yaygın:	Kalpde üfürüm

* Ribavirin her zaman bir alfa interferon ürünüyle birlikte reçete edildiğinden ve listede yer alan ve pazarlama-sonrası deneyimlerde karşılaşılanları da içeren advers ilaç reaksiyonları, sıklığın kesin olarak belirlenmesine olanak tanımadığından bu Tablo'da belirtilen sıklık kategorileri ribavirinin, pegile ya da pegile olmayan interferon alfa 2-b ile birlikte kullanılmış olduğu klinik çalışmalarda ortaya konulmuş olan değerleri yansıtmaktadır.

Ribavirin ve peginterferon alfa-2b ile tedavi edilen hastaların %30'unda ve Ribavirin ve interferon alfa-2b ile tedavi edilen hastaların %37'sinde hemoglobin konsantrasyonlarında düşme gözlenmiştir (>4g/dl). Ribavirinin hem peginterferon alfa-2b (yalnızca erişkinler) hem de interferon alfa-2b ile kombinasyonunda erişkin hastaların %14'ünde ve çocuklar ve adolesanların %7'sinde hemoglobin düzeyleri 10g/dl'nin altına düşmüştür.

Anemi, nötropeni ve trombositopeni olaylarının çoğu hafiftir (Dünya Sağlık Örgütü, Evre 1 veya 2). Ribavirin ve kombinasyonu ile tedavi edilen bazı hastalarda daha ciddi nötropeni gözlenmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, Evre 3 : 186 hastanın 39'u [%21]; ve Evre 4 : 186 hastanın 13'ü [%7]). Bu tedavi grubunun %7'sinde ayrıca Dünya Sağlık Örgütü Evre 3 lökopeni bildirilmiştir.

Ribavirinin peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine kullanıldığı klinik çalışmalarda, bazı hastalarda hemolize bağlı olarak ürik asit ve indirekt bilirubin seviyelerinde yükselme gözlenmiş, fakat değerler tedavinin bitiminden 4 hafta sonra normale dönmüştür. Ürik asit seviyeleri yükselmiş bu hastalardan bazılarında klinik gut gelişmiş fakat tedavinin modifiye edilmesine ya da hastanın klinik çalışmadan çıkarılmasına gerek olmamıştır.

HCV/HIV ile koenfekte hastalar

HCV/HIV ile koenfekte olan ve peginterferon alfa-2b + Ribavirin kombinasyonu kullanan hastalardaki istenmeyen etkiler (ve mono-enfekte hastalarda bildirilmemiş olan) ve daha büyük çalışmalardaki insidansı >%5 olan etkiler: oral kandidiasis (%14), edinsel lipodistrofi (%13), CD4 lenfositlerinde azalma (%8), iştah azalması (%8), gamma-glutamilttransferaz artışı (%9), sırt ağrısı (%5), kan amilaz düzeylerinin yükselmesi (%6), kan laktik asit düzeylerinin yükselmesi (%5), sitolitik hepatit (%6), lipaz artışı (%6) ve ekstremitte ağrıları (%6).

Mitokondriyal toksisite:

NRTI rejimiyle birlikte mevcut HCV enfeksiyonunun tedavisi amacıyla Ribavirin kullanan, HIV-pozitif hastalarda mitokondriyal toksisite ve laktik asidoz bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

HCV/HIV ile koenfekte olan hastalarda laboratuvar değerleri:

HCV/HIV ile koenfekte olan hastalarda nötropeni, trombositopeni ve anemi daha sık görülmüştür ama bu toksisitelerin çok büyük bölümü, doz değişikliği yapılarak düzeltilebilmiş ve tedavinin erkenden bırakılmasına nadiren yol açmıştır (bkz. bölüm 4.4). peginterferon alfa-2b + Ribavirin kombinasyonu kullanan hastalarda hematolojik anormallikler, interferon alfa-2b + Ribavirin kullanan hastalardan daha sık bildirilmiştir. Çalışma 1’de (bkz. bölüm 5.1), mutlak nötrofil sayısının milimetreküpte 500’in altına, trombosit sayısının yine milimetreküpte 50,000’in altına inmesi şeklindeki hematolojik toksisitenin her ikisi de, peginterferon alfa-2b + Ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %4’ünde (8/194) görülmüştür. Anemi (hemoglobin düzeylerinin <9.4 g/dl olması), peginterferon alfa-2b + Ribavirin kombinasyonu kullanan hastaların %12’sinde (23/194) bildirilmiştir.

CD4 lenfositlerinde azalma:

Peginterferon alfa-2b + Ribavirin kombinasyonu ile gerçekleştirilen tedaviye ilk 4 hafta içerisinde, mutlak CD4+ hücre sayısının azalması eşlik etmiş, ancak CD4+ hücresi yüzdesinde azalma görülmemiştir. CD4+ hücre sayısındaki azalma, doz azaltıldığında ya da tedavi durdurulduğunda düzelmiştir. peginterferon alfa-2b’nin Ribavirinle birlikte kombinasyon şeklinde kullanılması, tedavi veya izleme dönemlerinde, HIV viremisinin kontrol altında bulunmasını üzerinde, gözlemlenebilen olumsuz bir etki yaratmamıştır. HCV ve HIV ile koenfekte olan hastalardan CD4+ hücre sayısı <200/μl’ye inenler hakkındaki güvenilirlik verileri sınırlıdır (N = 25) (bkz. bölüm 4.4).

Her ürün için spesifik toksisitelerin ve peginterferon alfa-2b / Ribavirin tedavisiyle örtüşen potansiyel toksisitelerin fark edilmesi ve tedavisi için, HCV tedavisiyle birlikte kullanılacak olan antiretroviral tedavilerin kısa ürün bilgilerine bakınız.

Pediyatrik popülasyon (sadece ikili tedavi)

Ribavirinin Peginterferon alfa-2b ile kombinasyonu:

Peginterferon alfa-2b ve Ribavirin kombinasyon tedavisi ile tedavi gören 107 çocuk ve adolesanla (3 ila 17 yaşında) yapılan bir klinik çalışmada, hastaların %25’inde en yaygın olarak anemi, nötropeni ve kilo kaybı için doz modifikasyonları gerekli olmuştur. Genelde çocuklar ve adolesanlardaki advers reaksiyon profili erişkinlerde gözlenen benzerdir, ancak büyüme inhibisyonuna ilişkin olarak pediyatrik açıdan bir endişe söz konusudur. Pegile interferon alfa-2b ve Ribavirin ile 48 haftaya kadar kombinasyon tedavisi sırasında bazı hastalarda boy kısalması ile sonuçlanan büyüme inhibisyonu gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). Tedavi sırasında kilo kaybı ve büyüme inhibisyonu çok yaygın olup (tedavinin sonunda kilo ve boy persantillerinde başlangıca göre meydana gelen ortalama azalma 15 ve 8 persantildir) ve büyüme hızı inhibe olmuştur (hastaların %70’inde <3. persantil).

24 haftalık tedavi sonrası takibin sonunda, kilo ve boy persantillerinde başlangıca göre meydana gelen ortalama azalma halen sırasıyla 3 ve 7 persantil olup, çocukların %20’sinde büyüme inhibisyonu devam etmiştir (büyüme hızı <3. persantil). 107 çocuğun doksan yedisi 5 yıllık uzun süreli takip çalışmasına kaydolmuştur. Büyüme üzerindeki etkiler, 48 hafta tedavi uygulanan çocuklara kıyasla, 24 hafta tedavi uygulanan çocuklarda

daha az olmuştur. Tedavi öncesinden, uzun süreli takibe kadar, 24 veya 48 hafta süreyle tedavi uygulanan çocuklar arasında, boy-yaş persantilleri sırasıyla 1.3 ve 9.0 persantil düşmüştür. 24 hafta tedavi uygulanan çocukların yüzde yirmi dördünde (11/46) ve 48 hafta tedavi uygulanan çocukların %40'ında (19/48), tedavi öncesi başlangıç persantillerine kıyasla, tedavi öncesinden 5 yıllık uzun süreli takibe kadar >15 persantillik bir boy-yaş azalması görülmüştür. 24 hafta tedavi uygulanan çocukların yüzde on birinde (5/46) ve 48 hafta tedavi uygulanan çocukların %13'ünde (6/48), tedavi öncesi başlangıçtaki boy-yaş persantillerinden 5 yıllık uzun süreli takibin sonuna kadar >30'luk bir boy-yaş azalması görülmüştür. Vücut ağırlığı (kilo) için, tedavi öncesinden uzun süreli takibe kadar, 24 hafta veya 48 hafta tedavi uygulanan çocuklar arasında, kilo-yaş persentilleri sırasıyla 1,3 ve 5,5 persantil düşmüştür. VKİ (vücut kitle indeksi) için, tedavi öncesinden uzun süreli takibe kadar, 24 hafta veya 48 hafta tedavi uygulanan çocuklar arasında, VKİ-yaş persantilleri sırasıyla 1,8 ve 7,5 persantil düşmüştür.

Uzun vadeli takibin 1. yılında ortalama boy persantilindeki azalma en fazla prepubertal yaştaki çocuklarda belirgin olmuştur. Normal bir popülasyona kıyasla, tedavi fazı sırasında gözlemlenen boy, kilo ve VKİ Z skorları, 48 haftalık terapiyle tedavi uygulanan çocuklarda, uzun süreli takip döneminin sonunda tamamen iyileşmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

Bu çalışmanın tedavi fazında, tüm gönüllülerde prevalansı en yüksek advers reaksiyonlar ateş (%80), baş ağrısı (%62), nötropeni (%33), yorgunluk (%30), anoreksi (%29) ve enfeksiyon bölgesi eritemidir (%29). Sadece 1 gönüllü advers reaksiyon sonucunda (trombositopeni) tedaviyi bırakmıştır. Çalışmada bildirilen advers olayların çoğunluğu hafif ila orta şiddettedir. Tüm gönüllülerin %7'sinde (8/107) bildirilen şiddetli advers reaksiyonlar enjeksiyon yerinde ağrı (%1), uzuvlarda ağrı (%1), baş ağrısı (%1), nötropeni (%1) ve ateşi (%4) içermiştir. Bu hasta popülasyonunda tedaviyle ortaya çıkan önemli advers reaksiyonlar sinirlilik (%8), agresiflik (%3), kızgınlık (%2), depresyon/depresif duygudurum (%4) ve hipotiroidizm (%3) olup, 5 gönüllü hipotiroidizm/artmış TSH için levotiroksin tedavisi görmüştür.

Ribavirinin Interferon alfa-2b ile kombinasyonu:

Yaşları 3 ile 16 yaş arasında olan 118 çocuk veya adolesanın %6'sı advers olaylar nedeniyle tedaviyi kesmiştir. Genel olarak, çalışma yapılan sınırlı pediatrik popülasyondaki advers olay profili, erişkinlerde gözlenene benzer olmakla birlikte, boy (büyüme hızında ortalama 9 persantil azalma) ve vücut ağırlığı (ortalama 13 persantil azalma) persantillerinde azalma olarak gözlemlenen büyümenin inhibisyonuyla ilgili pediatrik spesifik bir kaygı vardır. Tedaviden sonraki 5 yıllık takip döneminde, çocukların ortalama boyu 44. persantildeydi; bu, normatif popülasyondaki medyan değerin altındaydı ve çocukların başlangıçtaki ortalama boylarına kıyasla daha düşüktü (48. persantil). 97 çocuktan 20'sinin (%21) boy persantilinde >15 persantil azalma olmuştur; bu 20 çocuktan 10'unda tedavinin başlangıcından takip döneminin sonuna kadarki sürede (5 yıla kadar) boy persantilinde >30 persantil azalma olmuştur. Bu çocukların 14'ünden nihai yetişkin boyu bilgisi elde edilmiştir ve bu bilgi, çocukların 12'sinde, tedavinin bitiminden 10-12 yıl sonraya kadar >15 persantillerde boy kısalığı olmaya devam ettiğini göstermiştir. Interferon alfa-2b ile Ribavirin kombinasyonunun 48 haftaya kadar uygulandığı tedavide bazı hastalarda son boyda kısalma ile sonuçlanan büyüme inhibisyonu gözlenmiştir. Özellikle uzun vadeli takibin sonunda ortalama boy persantilinde başlangıca göre azalma en fazla prepubertal yaştaki çocuklarda belirgin olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Ayrıca, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 6 aylık takip döneminde erişkin hastalara kıyasla intihar düşüncesi veya girişimleri daha sık bildirilmiştir (%1'e karşılık %2.4). Erişkin hastalarda olduğu gibi, çocuklarda ve adolesanlarda başka psikiyatrik advers olaylar

da (örn. depresyon, emosyonel labilite ve somnolans) meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.4). İlâveten, enjeksiyon yeri reaksiyonları, ateş, iştahsızlık, kusma ve emosyonel labilite çocuklarda ve adolesanlarda erişkin hastalara göre daha sık görülmüştür. En sık olarak anemi ve nötropeni nedeniyle hastaların %30'unda doz modifikasyonları gerekli olmuştur.

Tablo 5'de listelenen rapor edilmiş advers reaksiyonlar Ribavirin ile interferon alfa- 2b veya peginterferon alfa-2b kullanılan çocuklarda ve adolesanlarda yürütülen iki çok-merkezli çalışmadaki deneyime dayanmaktadır. Organ sistem sınıflarındaki advers olaylar sıklıklarına göre, şu kategoriler altında bildirilmişlerdir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan: ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, şiddet derecesi giderek azalacak şekilde sıralanmışlardır.

Tablo 5: Çocuklarda ve adolesanlarda interferon alfa 2-b veya peginterferon alfa-2b ile birlikte Ribavirin kullanılan klinik çalışmalarda bildirilen çok yaygın, yaygın ve yaygın olmayan advers reaksiyonlar	
Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen Etkiler
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	
Çok yaygın:	Viral enfeksiyon, farenjit
Yaygın:	Mantar enfeksiyonu, bakteri enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonu, nazofarenjit, streptokokal farenjit, otitis media, sinüzit, diş absesi, influenza, oral herpes, herpes simpleks, idrar yolu enfeksiyonu, vajinit, gastroenterit
Yaygın olmayan:	Pnömoni, askariyazis, enterobiyazis, herpes zoster, selülit
(Kist ve polipler dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	
Yaygın:	Spesifiye edilmemiş neoplazmalar
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Anemi, nötropeni
Yaygın:	Trombositopeni, lenfadenopati
Endokrin hastalıkları	
Çok yaygın:	Hipotiroidizm
Yaygın:	Hipertiroidizm, virilizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın:	İştahsızlık, iştah artışı, iştah kaybı
Yaygın:	Hipertrigliseridemi, hiperürisemi
Psikiyatrik hastalıklar	
Çok yaygın:	Depresyon, uykusuzluk, duygusal labilite
Yaygın:	İntihar düşünceleri, agresif reaksiyon, konfüzyon, kararsız duygulanım, davranış bozukluğu, ajitasyon, somnambulizm, anksiyete, duygudurum değişikliği, huzursuzluk, sinirlilik, uyku bozukluğu, anormal rüyalar, apati
Yaygın olmayan:	Anormal davranış, depresif ruh hali, duygulanım bozukluğu, kabus, korku hali
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın:	Hiperkinezi, tremor, disfoni, parestezi, hipoestezi, hiperestezi, konsantrasyon bozukluğu, somnolans, dikkat bozukluğu, uyku kalitesinde azalma
Yaygın olmayan:	Nevralji, uyuşukluk, psikomotor hiperaktivite

Göz hastalıkları	
Yaygın:	Konjunktivit, göz ağrısı, anormal görme, gözyaşı bezi bozukluğu
Yaygın olmayan:	Konjunktival hemoraj, gözde kaşıntı, kornea iltihabı, bulanık görme, fotofobi
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın:	Vertigo
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın:	Taşikardi, çarpıntı
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Cilt renginin soluklaşması, sıcak basması
Yaygın olmayan:	Düşük tansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın:	Dispne, takipne, burun kanaması, öksürük, burun tıkanıklığı, burunda irritasyon, rinore, hapşıрма, faringolaringeal ağrı
Yaygın olmayan:	Hırıltı, burunda rahatsızlık
Gastro-intestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	İshal, kusma, bulantı, karın ağrısı, üst karın ağrısı
Yaygın:	Ağız ülserasyonu, ülseratif stomatit, stomatit, aftöz stomatit, dispepsi, kiloza, glossit, gastroözofageal reflü, rektal bozukluklar, gastrointestinal bozukluk, midede rahatsızlık, kabızlık, gevşek dışkı, diş ağrısı, diş bozukluğu, oral ağrı
Yaygın olmayan:	Diş eti iltihabı
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın:	Karaciğer fonksiyon anormallliği
Yaygın olmayan:	Hepatomegali
Deri ve deri-altı hastalıkları	
Çok yaygın:	Alopesi, deri döküntüsü
Yaygın:	Kaşıntı, ışığa duyarlılık reaksiyonu, makülopapüler deri döküntüsü, egzema, terlemede artış, akne, deri bozukluğu, tırnak bozukluğu, deride renk değişikliği, deride kuruma, eritem, çürük
Yaygın olmayan:	Atopik dermatit, pigmentasyon bozukluğu, deride ekfoliasyon
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok yaygın:	Eklem ağrıları, kas ağrıları, kas-iskelet ağrıları
Yaygın:	Kol ve bacaklarda ağrı, sırt ağrısı, kas çekilmesi
Böbrek ve idrar hastalıkları	
Yaygın:	İdrar tutamama, idrara çıkma bozukluğu, idrar kaçırma, proteinuri
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın:	Kadınlarda: amenore, menoraji, adet bozukluğu, vajinal bozukluk, Erkeklerde: testis ağrısı
Yaygın olmayan:	Kadınlarda: Dismenore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Enjeksiyon yerinde iltihaplanma, enjeksiyon yerinde reaksiyon, enjeksiyon yerinde kızarıklık, enjeksiyon yerinde ağrı, bitkinlik, halsizlik, rigor, ateş, gribe-benzer semptomlar, kırıklık, iritabilite
Yaygın:	Göğüs ağrısı, ödem, ağrı, enjeksiyon yerinde kaşıntı, enjeksiyon yerinde döküntü, enjeksiyon yerinde kuruluk, üşüme hissi
Yaygın olmayan:	Göğüste rahatsızlık, yüz ağrısı, enjeksiyon yerinde sertleşme
Laboratuvar bulguları	
Çok yaygın:	Büyümenin yavaşlaması (kilonun ve/veya boy uzunluğunun, yaşa göre azalması)
Yaygın:	Kan tiroid stimülasyon hormonunda artma, tiroglobülin artışı
Yaygın olmayan:	Anti-tiroid antikor pozitifliği
Yaralanma, zehirlenme ve prosedür komplikasyonları	
Yaygın:	Deri laserasyonu
Yaygın olmayan:	Kontüzyon

Ribavirin/peginterferon alfa-2b klinik çalışmasında laboratuvar değerlerindeki değişikliklerin çoğu hafif ila orta şiddettedir. Hemoglobın, lökositler, trombositler, nötrofillerdeki azalmalar ve bilirubindeki artış doz modifikasyonu veya tedavinin kalıcı olarak bırakılmasını gerektirebilir (bkz. bölüm 4.2). Klinik çalışmada peginterferon alfa-2b ile kombinasyon halinde kullanılan Ribavirin ile tedavi edilen bazı hastalarda laboratuvar değerlerinde değişiklikler gözlenirken, değerler tedavinin sona ermesinden sonraki birkaç hafta içinde başlangıç düzeylerine dönmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İkili tedavi

Ribavirin ve peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen maksimum aşırı doz 10 g Ribavirin (50 x 200 mg kapsül) ve 39 Milyon İnternasyonal Ünite (MIU) interferon alfa-2b'dir (her biri 3 MIU olan 13 subkutan enjeksiyon). Bu doz, intihar girişiminde bulunan bir hasta tarafından bir günde alınmıştır. Hasta acil odasında iki gün süreyle gözetim altında tutulmuş, bu süre içinde aşırı doza bağlı bir advers olay saptanmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Doğrudan etkili antiviraller, Ters transkriptaz inhibitörleri dışındaki nükleozid ve nükleotidler

ATC kodu: J05A P01

Etki mekanizması

Ribavirin, bazı RNA ve DNA virüslerine karşı in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiş, sentetik bir nükleozit analogudur. Ribavirin ile peginterferon alfa-2b ve interferon alfa-2b kombinasyonunun HCV üzerindeki etkisini hangi mekanizma ile oluşturduğu bilinmemektedir. Kronik hepatit C tedavisinde *ribavirin* monoterapisinin 6 ile 12 aylık tedavi ve 6 aylık takip süresi sonrasında hepatit C virüsü (HCV-RNA) eliminasyonu üzerine ya da hepatik histolojiyi düzeltmede herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Erişkinlerde etkililik ve güvenlilik klinik çalışmaları:

İkili tedavi:

Çok sayıda klinik çalışmada Ribavirinin peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombinasyon tedavisinin kullanımı değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara alınan uygun hastalar; pozitif HCV-RNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tayini (>30 IU/ml) ile doğrulanmış kronik hepatit C'si olan, kronik hepatit için başka bir neden olmaksızın karaciğer biyopsisi ile histolojik olarak kronik hepatit teşhisi konan ve anormal serum ALT değerlerine sahip hastalardır.

Naiv Hastalar: Üç çalışmada interferon'un naiv hastalarda etkisi araştırılmıştır. Bunlardan ikisinde Ribavirin+interferon alfa-2b, diğerinde Ribavirin+peginterferon alfa-2b tedavisi bir yıl boyunca uygulanmış ve hastalar sonraki 6 ay süresince izlenmiştir. İzleme süresinin sonunda, tedaviye Ribavirinin eklenmesiyle kalıcı yanıtın belirgin derecede arttığı görülmüştür (%41'e karşı %16, $p<0,001$).

Ribavirin+interferon alfa-2b kombinasyon tedavisinin araştırıldığı klinik çalışmalarda (C95-132 ve I95-143) bu tedavinin interferon alfa-2b monoterapisinden anlamlı olarak daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (iki kat daha yüksek kalıcı yanıt). Kombinasyon tedavisiyle aynı zamanda nüks oranı da azalmıştır. Bu durum, özellikle interferon alfa-2b monoterapisi ile karşılaştırıldığında nüks oranının %30 azaldığı genotip 1 hastaları başta olmak üzere tüm HCV genotipleri için geçerlidir.

1.530 naiv hasta üzerinde yapılan klinik çalışmada (C/I98-580), hastalara 1 yıl süresince aşağıdaki kombinasyon rejimleri uygulanmıştır:

- Ribavirin (800 mg/gün)+ peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/hafta) (n=511)
- Ribavirin (1.000/1.200 mg/gün)+ peginterferon alfa-2b (Bir ay boyunca 1,5 mikrogram/kg/hafta, sonraki 11 ay 0,5 mikrogram/kg/hafta) (n=514)
- Ribavirin (1.000/1.200 mg/gün)+ interferon alfa-2b (Haftada 3 kez 3 MIU) (n=505)

Bu çalışmada Ribavirin +peginterferon alfa-2b kombinasyonu (1,5 mikrogram/kg/hafta), Ribavirin+interferon alfa-2b kombinasyonundan, özellikle genotip 1 hastalarda, belirgin derecede daha etkili bulunmuştur. Kalıcı yanıt tedavinin bitiminden sonraki 6 ay süresince devam eden yanıt oranları esas alınarak değerlendirilmiştir.

HCV genotipi ve başlangıçtaki viral yük, yanıt oranını etkileyen prognostik faktörlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada, yanıt oranının peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile birlikte uygulanan Ribavirin dozuna da bağlı olduğu bulunmuştur. >10,6 mg/kg (tipik 75 kg hasta için 800 mg) dozunda Ribavirin kullanan hastalarda, genotip ve viral yükten bağımsız olarak, ≤10,6 mg/kg dozda Ribavirin kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek yanıt gelişmiştir (**Tablo 6**). >13,2 mg/kg dozda Ribavirin kullanan hastalarda ise diğerlerine göre daha da fazla yanıt elde edilmiştir.

Tablo 6 Ribavirin ve peginterferon alfa-2b ile kalıcı yanıt oranları

(Ribavirin dozu [mg/kg], genotip ve viral yüke göre)				
HCV Genotipi	Ribavirin dozu (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Tüm Genotipler	Hepsi	%54	%47	%47
	≤10,6	%50	%41	%27
	>10,6	%61	%48	%47
Genotip 1	Hepsi	%42	%34	%33
	≤10,6	%38	%25	%20
	>10,6	%48	%34	%34
Genotip 1 ≤ 600.000 IU/ml	Hepsi	%73	%51	%45
	≤10,6	%74	%25	%33
	>10,6	%71	%52	%45
Genotip 1 > 600.000 IU/ml	Hepsi	%30	%27	%29
	≤10,6	%27	%25	%17
	>10,6	%37	%27	%29
Genotip 2/3	Hepsi	%82	%80	%79
	≤10,6	%79	%73	%50
	>10,6	%88	%80	%80

P 1,5/R Ribavirin (800 mg)+peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg)

P0,5/R Ribavirin (1.000/1.200 mg)+peginterferon alfa-2b (0,5-1,5 mikrogram/kg)

I/R Ribavirin (1.000/1.200 mg)+interferon alfa-2b (3 MIU)

Ayrı bir çalışmada genotip 2 veya 3 ile infekte olan 224 hastaya 6 ay boyunca haftada bir kez subkutan 1,5 mikrogram/kg peginterferon alfa-2b ile kombine olarak oral 800 mg-1.400 mg ribavirin verilmiştir (**Tablo 7**). Ribavirin dozu vücut ağırlığına göre ayarlanmıştır ve yalnızca 105 kg'ın üzerinde olan 3 hastaya 1.400 mg dozda ribavirin verilmiştir. Hastaların %24'ünde köprüleşme fibrozisi veya siroz mevcuttur (Knodell 3/4).

Tablo 7 Tedavinin sonunda virolojik yanıt, kalıcı virolojik yanıt ve nüks -HCV genotipi ve viral yüke göre*

	Ribavirin 800-1.400 mg/gün + peginterferon alfa-2b haftada bir kez 1,5 mikrogram/kg		
	Tedavi sonu yanıtı	Kalıcı virolojik Yanıt	Nüks
Tüm hastalar	% 94 (211/224)	% 81 (182/224)	% 12 (27/224)
HCV 2	% 100 (42/42)	% 93 (39/42)	% 7 (3/42)
≤ 600.000 IU/ml	% 100 (20/20)	% 95 (19/20)	% 5 (1/20)
> 600.000 IU/ml	% 100 (22/22)	% 91 (20/22)	% 9 (2/22)

HCV 3	% 93 (169/182)	% 79 (143/182)	% 14 (24/166)
≤ 600.000 IU/ml	% 93 (92/99)	% 86 (85/99)	% 8 (7/91)
> 600.000 IU/ml	% 93 (77/83)	% 70 (58/83)	% 23 (17/75)

* 12. takip haftasında tespit edilemeyen HCV-RNA düzeyleri olan hastalar ve 24. takip haftasında verileri eksik olan hastalar tedaviye kalıcı yanıt vermiş olarak değerlendirilmiştir. 12. takip haftasında ve sonrasında verileri eksik olan hastalar, 24. takip haftasında tedaviye yanıt vermemiş olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmadaki 6 aylık tedavi süresi 1 yıllık pivotal kombinasyon çalışmasına göre daha iyi tolere edilmiştir; tedaviyi bırakma oranı %5'e karşı %14 ve doz modifikasyonu oranı %18'e karşı %49'dur.

Karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada, genotip 1 ve düşük viral yükü olan (< 600,000 IU/ml) 235 hasta haftada bir defa subkutan olarak 1.5 mikrogram/kg peginterferon alfa-2b ile kombine olarak vücut ağırlığına göre ayarlanmış Ribavirin almıştır. 24 haftalık tedavi süresinden sonra tüm hastalarda kalıcı yanıt %50 olmuştur. Hastaların yüzde 41'inde (97/235) plazma HCV-RNA düzeyleri tedavinin 4. haftasında ve 24. haftasında saptanamayan seviyelerdedir. Bu alt grupta, kalıcı virolojik yanıt oranı %92 (89/97) olmuştur. Bu alt gruptaki hastalardaki yüksek kalıcı yanıt oranı bir ara analizde (n=49) belirlenmiş ve prospektif olarak doğrulanmıştır (n=48). Geçmişteki sınırlı veriler 48 haftalık tedavinin daha yüksek kalıcı yanıt oranı (11/11) ve daha düşük bir relaps riskiyle (24 haftalık tedavide 7/96'ya karşılık 0/11) bağlantılı olabileceğini göstermektedir.

Kalıcı virolojik yanıtın öngörülmesi - Naiv hastalar

Tedavinin onikinci haftasında virolojik yanıt “HCV-RNA virüs yükünün en az 2-log azalmış veya ölçülemeyecek kadar düşük olması”; tedavinin dördüncü haftasındaki virolojik yanıt ise “HCV RNA’nın en az 1-log azalmış veya ölçülemeyecek kadar düşük olması” şeklinde tanımlanmaktadır. Bu zaman aralıklarının (tedavinin 4. haftası ve 12. haftası) kalıcı yanıtı öngördüğü gösterilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8 Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/ Ribavirin 800-1,400 mg kombinasyon tedavisinde tedavi dönemindeki virolojik yanıtın öngörme değeri						
	Negatif			Pozitif		
	Belirtilen tedavi haftasında yanıt yok	Kalıcı yanıt yok	Öngörme değeri	Belirtilen tedavi haftasında yanıt yok	Kalıcı yanıt yok	Öngörme değeri
Genotip 1*						
4. haftada*** (n= 950)						
HCV-RNA negatif	834	539	%65 (539/834)	116	107	%92 (107/116)
HCV-RNA negatif Veya viral yükte ≥ 1 Log azalma	220	210	%95 (210/220)	730	392	%54 (392/730)
12. haftada*** (n= 915)						
HCV-RNA negatif	508	433	%85 (433/508)	407	328	%81 (328/407)

HCV-RNA negatif veya Viral yükte ≥ 2 log azalma	206	205	N/A [†]	709	402	%57 (402/709)
Genotip 2, 3**						
12. hafta (n=215)						
HCV-RNA negatif Veya viral yükte ≥ 2 log azalma	2	1	%50 (1/2)	213	177	%83 (177/213)

* Genotip 1 hastaları 48 hafta tedavi edilmiştir.

**Genotip 2,3 hastaları 24 hafta tedavi edilmiştir.

***Burada sunulan sonuçlar, tek bir zaman noktasındaki ölçümde elde edilmiştir; Bazı hastalarda 4. veya 12. hafta sonuçları ölçülmemiş ya da yapılan ölçümlerde farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir.

[†] Protokolde kullanılmış olan kriterler: 12. haftada HCV-RNA pozitif ve tedavi başlangıcına göre HCV-RNA düzeyi $<2\log_{10}$ azalmış olan hastalarda tedavi durdurulur. 12. haftada HCV-RNA pozitif ve tedavi başlangıcına göre HCV-RNA düzeyi $>2\log_{10}$ azalmış olan hastalarda HCV-RNA testi 24. haftada tekrarlanır ve sonuç pozitif bulunursa, hasta tedaviyi bırakır.

HCV/HIV koenfekte hastalarda

Kronik hepatit C ve HIV koenfekte hastalarda iki çalışma yapılmıştır ve söz konusu iki çalışmada hastaların tedaviye verdikleri yanıt, **Tablo 9**'da gösterilmektedir. Çalışma 1 (RIBAVIC; P01017), HIV ile enfekte olan, naiv, erişkin 412 kronik hepatit C hastasında gerçekleştirilmiş, çok-merkezli, randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada, 48 hafta boyunca PegIntron (haftada 1.5 µg/kg) + Ribavirin (günde 800 mg) veya interferon alfa-2b (haftada 3 defa 3 MIU) + Ribavirin (günde 800 mg) kullanmak üzere randomize edilen hastalar, bu sürenin sonunda 6 ay boyunca izlenmiştir. Çalışma 2 (P02080), aynı zamanda HIV ile enfekte olan, naiv, erişkin 95 kronik hepatit C hastasının katıldığı, randomize, tek-merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada hastalar; PegIntron (vücut ağırlığına göre haftada 100 veya 150 µg)+ Ribavirin (vücut ağırlığına göre günde 800-1,200 mg) veya interferon alfa-2b (haftada 3 defa 3 MIU) + Ribavirin (vücut ağırlığına göre günde 800-1,200 mg), kullanmak üzere randomize edilmiştir. Genotip 2 veya 3 ile enfekte, viral yükü $< 800,000$ IU/ml (Amplicor) olan hastalarda 24 hafta tedavi uygulanmış ve 6 ay izlenmiş, diğerleri 48 hafta tedavi uygulanmış ve 6 ay izlenmiştir.

Tablo 9 HCV/ HIV ile koenfekte olan ve peginterferon alfa-2b ile kombine olarak ribavirin kullanılarak tedavi edilen hastalarda genotipe göre kalıcı virolojik yanıt						
	Çalışma 1¹			Çalışma 2²		
	Ribavirin (800 mg/gün) + peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/ hafta)	Ribavirin (800 mg/gün) + interferon alfa- 2b (3 MIU TIW)	p değeri ^a	Ribavirin (800-1,200 mg/gün) ^d + peginterferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/hafta)	Ribavirin (800-1,200 mg/gün) ^d + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	p değeri ^b
Tümü	%27 (56/205)	%20 (41/205)	0.047	%44 (23/52)	%21 (9/43)	0.017
Genotip 1, 4	%17 (21/125)	%6 (8/129)	0.006	%38 (12/32)	%7 (2/27)	0.007
Genotip 2, 3	% 44 (35/80)	%43 (33/76)	0.88	% 53 (10/19)	%47 (7/15)	0.730

MIU = milyon uluslararası ünite; TIW = haftada 3 defa.

a: Cochran-Mantel Haenszel Ki-kare testine dayalı p değeri.

b: Ki-kare testine dayalı p değeri.

c: Vücut ağırlığı < 75 kg olan hastalar haftada 100 µg/week peginterferon alfa-2b ve ≥ 75 kg hastalar haftada 150 µg peginterferon alfa-2b almıştır.

d: Ribavirin dozu vücut ağırlığı < 60 kg olan hastalarda 800 mg, 60-75 kg hastalarda 1,000 mg ve >75 kg hastalarda 1,200 mg'dır.

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

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

Histolojik yanıt

Çalışma 1’de, tedavi öncesinde ve sonrasında 412 hastadan 210’unda karaciğer biyopsi yapılmıştır (%51). Bu biopsiler değerlendirildiğinde; PegIntron + Ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda hem Metavir puanının, hem de Ishak evresinin azaldığı görülmüştür. Bu değişiklikler tedaviye yanıt alınan hastalarda anlamlıyken (Metavir puanında 0.3, Ishak evresinde 1.2 azalma) tedaviye yanıt alınamayan hastalarda stabildi (Metavir puanında 0.1, Ishak skorunda 0.2 azalma). Aktivite açısından, kalıcı yanıt alınan hastaların üçte birinde düzelme kaydedilmiş, hiçbirinde kötüleşme görülmemiştir. Bu çalışmada, fibroz skorunda hiçbir düzelme gözlenmemiştir. Steatoz, HCV Genotip 3 ile enfekte hastalarda anlamlı şekilde düzelmiştir.

Daha önce tedavi alan hastalar

*Önceki tedavilerinde başarısız olan (nüks ya da yanıt vermemiş) hastaların Ribavirin ve peginterferon alfa-2b kombinasyonu ile **tekrar** tedavisi*

Karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada; orta ile ileri derecede fibrozu olan ve daha önce interferon alfa/ribavirin kombinasyonu tedavisi başarısız olan 2,293 hasta, haftada bir kez 1.5 mikrogram/kg Peginterferon alfa-2b ve vücut ağırlığına göre ayarlanmış dozda ribavirin kombinasyonu kullanılarak tekrar tedavi edilmiştir. Daha önceki tedavinin başarısızlığı, “yanıtsız” (en az 12 hafta devam eden tedavinin sonunda HCV-RNA pozitif bulunması) veya “relaps” olarak tanımlanmıştır.

Tedavinin 12.haftasında HCV-RNA negatif bulunan hastalar, tedaviye 48 hafta süreyle devam etmiş ve tedaviden sonra 24 hafta boyunca izlenmiştir. 12 hafta devam eden tedaviden sonra HCV-RNA düzeylerinin ölçülemeyecek değerlerde olması, 12. haftada yanıt alınması olarak tanımlanmıştır. Tedavinin sona ermesini takiben 24. haftada HCV-RNA düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olması, Kalıcı Virolojik Yanıt (KVV) olarak tanımlanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10 Daha önceki tedavinin başarısız kaldığı hastalarda tekrar-tedaviye yanıt oranları					
	12. tedavi haftasında HCV-RNA düzeyleri ölçülemeyecek değerde olan ve tekrar tedavi uygulandığında KVV elde edilen hastalar				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Genel popülasyon*
	12. haftadaki yanıt yüzdesi (n/N)	KVV yüzdesi (n/N) %99 güven aralığı	12. haftadaki yanıt yüzdesi (n/N)	KVV yüzdesi (n/N) %99 güven aralığı	KVV yüzdesi (n/N) %99 güven aralığı
Toplam	38.6 (549/1,423)	59.4 (326/549) 54.0, 64.8	31.5 (272/863)	50.4 (137/272) 42.6, 58.2	21.7 (497/2,293) 19.5, 23.9
Önceki yanıt					
Relaps	67.7 (203/300)	59.6 (121/203) 50.7, 68.5	58.1 (200/344)	52.5 (105/200) 43.4, 61.6	37.7 (243/645) 32.8, 42.6
Genotip1/4	59.7 (129/216)	51.2 (66/129) 39.8, 62.5	48.6 (122/251)	44.3 (54/122) 32.7, 55.8	28.6 (134/468) 23.3, 34.0
Genotip 2/3	88.9 (72/81)	73.6 (53/72) (60.2, 87.0)	83.7 (77/92)	64.9 (50/77) 50.9, 78.9	61.3 (106/173) 51.7, 70.8
Yanıtsız	28.6 (258/903)	57.0 (147/258) 49.0, 64.9	12.4 (59/476)	44.1 (26/59) 27.4, 60.7	13.6 (188/1,385) 11.2, 15.9
Genotip 1/4	23.0 (182/790)	51.6 (94/182) 42.1, 61.2	9.9 (44/446)	38.6 (17/44) 19.7, 57.5	9.9 (123/1,242) 7.7, 12.1
Genotip 2/3	67.9 (74/109)	70.3 (52/74) 56.6, 84.0	53.6 (15/28)	60.0 (9/15) 27.4, 92.6	46.0 (63/137) 35.0, 57.0

Genotip					
1	30.2 (343/1,135)	51.3 (176/343) 44.4, 58.3	23.0 (162/704)	42.6 (69/162) 32.6, 52.6	14.6 (270/1,846) 12.5, 16.7
2/3	77.1 (185/240)	73.0 (135/185) 64.6, 81.4	75.6 (96/127)	63.5 (61/96) 50.9, 76.2	55.3 (203/367) 48.6, 62.0
4	42.5 (17/40)	70.6 (12/17) 42.1, 99.1	44.4 (12/27)	50.0 (6/12) 12.8, 87.2	28.4 (19/67) 14.2, 42.5
METAVIR Fibroz skoru					
F2	46.0 (193/420)	66.8 (129/193) 58.1, 75.6	33.6 (78/232)	57.7 (45/78) 43.3, 72.1	29.2 (191/653) 24.7, 33.8
F3	38.0 (163/429)	62.6 (102/163) 52.8, 72.3	32.4 (78/241)	51.3 (40/78) 36.7, 65.9	21.9 (147/672) 17.8, 26.0
F4	33.6 (192/572)	49.5 (95/192) 40.2, 58.8	29.7 (116/390)	44.8 (52/116) 32.9, 56.7	16.5 (159/966) 13.4, 19.5
Başlangıçtaki Virüs Yüğü					
Yüksek Viral Yük (>600,000 IU/ml)	32.4 (280/864)	56.1 (157/280) 48.4, 63.7	26.5 (152/573)	41.4 (63/152) 31.2, 51.7	16.6 (239/1,441) 14.1, 19.1
Düşük Viral Yük (≤600,000 IU/ml)	48.3 (269/557)	62.8 (169/269) 55.2, 70.4	41.0 (118/288)	61.0 (72/118) 49.5, 72.6	30.2 (256/848) 26.1, 34.2

Yanıt alınamaması: Serum/plazma HCV-RNA'nın en az 12 hafta devam eden tedaviden sonra pozitif olması. Plazma HCV- RNA düzeyi, bir merkez laboratuvarı tarafından, araştırmaya dayalı kantitatif bir polimeraz zincir reaksiyonu testiyle ölçülür.

*Daha önce en az 12 hafta tedavi gördüğü doğrulanmamış 7 hasta, ITT popülasyonuna dahildir.

12 haftalık tedavinin sonunda hastalardan yaklaşık %36'sında (821/2,286), araştırmaya dayalı (saptama limiti: 125 IU/ml) olan bir testle, plazma HCV-RNA düzeylerinin ölçülemeyecek kadar düşük olduğu görülmüştür. Bu alt gruptaki kalıcı virolojik yanıt oranının %56 (463/823) olduğu hesaplanmıştır. Daha önceki pegillenmemiş interferon veya pegile interferon tedavisine yanıt alınamayan ve tekrarlanan 12 haftalık tedavi sonunda HCV-RNA negatif bulunan hastalarda kalıcı viral yanıt oranları sırasıyla %59 ve %50 olmuştur. Virüs yükü > 2 log azalan, ancak tedavinin 12. haftasında virüs saptanan 480 hastadan 188 hastanın hepsinde tedaviye devam edilmiştir. Bu hastalarda KVV oranı %12'dir.

Daha önceki pegile interferon/ribavirin tedavisine yanıt vermeyen hastaların tekrarlanan tedaviye 12. haftada yanıt verme olasılığı, pegile olmayan interferon alfa/ribavirin tedavisine yanıt vermemiş olanlardakinden daha düşüktür (%12.4'e karşılık %28.6), Ancak 12. haftada yanıt alınmışsa KVV oranları arasında, önceki tedavi veya önceki tedaviye alınan yanıt ne olursa olsun çok az fark vardır.

Nükslü hastaların Ribavirin + interferon alfa-2b kombinasyonu ile tekrar tedavisi

İki araştırmada (C95-144 and I95-145), nükslü hastalarda Ribavirin + interferon alfa-2b kombinasyon tedavisinin kullanımı incelenmiştir. Önceki bir interferon tedavisinden sonra nüks gelişen 345 kronik hepatit hastası altı ay süreyle tedavi edilmiş ve hastalar sonraki 6 ay süresince izlenmiştir. Ribavirin + interferon alfa-2b ile kombinasyon tedavisi, tek başına interferon alfa-2b ile elde edilenden on kat daha yüksek bir kalıcı viral yanıt oranıyla sonuçlanmıştır (%49'a karşı %5, p<0.0001). Bu tedavi yararı, interferon alfa-2b'ye karşı yanıtı öngördüren virüs düzeyi, HCV genotipi ve histolojik evrelendirme gibi standart faktörlerden bağımsız olarak elde edilmiştir.

Uzun dönemli etkinlik verileri-Erişkinler

İki büyük, uzun dönemli takip çalışmasına, önceki çalışmalarda pegillenmemiş interferon alfa-2b (Ribavirin ile birlikte veya hariç) ve pegile interferon alfa-2b (Ribavirin ile birlikte veya hariç) ile tedavi edilen sırasıyla 1071 hasta ve 567 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmaların amacı kalıcı virolojik yanıtın devamlılığını değerlendirmek ve viral negatiflikteki sürekliliğin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini incelemektir. Sırasıyla 462 hastada ve 327 hastada tedaviden sonra en az 5 yıllık uzun dönemli takip süresi tamamlanmıştır. Çalışmalarda kalıcı yanıt veren 492 hastadan 12'si ve kalıcı yanıt veren 366 hastadan sadece 3'ünde relaps görülmüştür.

5 yıl devam eden kalıcı yanıtı yönelik Kaplan-Meier tahmini pegillenmemiş interferon alfa-2b (Ribavirin ile birlikte veya hariç) alan hastalarda %97 (%95 güven aralığı, %95-%99) ve pegile interferon alfa-2b (Ribavirin ile birlikte veya hariç) ile tedavi edilen hastalarda %99'dur (%95 GA, %98-100).

Kronik HCV'de interferon alfa-2b (Ribavirin ile birlikte veya hariç) tedavisi sonrasında alınan kalıcı virolojik yanıt, virüsün uzun süreli klerensi ve buna bağlı olarak hepatik enfeksiyonun ortadan kalkmasını ve kronik HCV'nin klinik yönden "tam iyileşmesini" sağlar. Ancak bu durum, hepatokarsinoma dahil sirozlu hastalarda hepatik olayların gelişimini engellemez.

Klinik etkililik ve güvenlilik-Pediyatrik hastalarda Ribavirin klinik çalışmaları:

Peginterferon alfa-2b ile Ribavirin kombinasyonu

Kompanse kronik hepatit C'si ve saptanabilir HCV RNA'sı bulunan, 3-17 yaş arası çocuklar ve ergenlerde yapılan çok merkezli bir çalışmada hastalar, HCV genotipine ve başlangıçtaki virüs yüküne göre 24 veya 48 hafta süreyle günde 15 mg/kg ribavirin + haftada bir defa 60 µg/m² pegile interferon alfa-2b kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir. %52'si kadın, %89'u beyaz olan ve %67'si HCV Genotip 1 ile enfekte, %63'ü 12 yaş altı olmak üzere; tedavi edilen toplam 107 hastanın tümü, tedavi tamamlandıktan sonra 24 hafta boyunca izlenmiştir. Çalışmaya öncelikle, hafif-orta şiddette hepatit C hastası olan çocuklar alınmıştır. Şiddetli hastalık progresyonu olan çocuklara ilişkin verilerin eksikliği ve istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle, Ribavirin ile pegile interferon alfa-2b kombinasyonunun yarar/risk oranı bu popülasyonda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.1, 4.4 ve 4.8). Bu çalışmanın sonuçları Tablo 11'de özetlenmektedir.

Tablo 11. Daha önce tedavi edilmemiş çocuklarda ve ergenlerde, genotipe ve tedavi süresine göre kalıcı virolojik yanıt oranları (n^{a,b}, %) n = 107		
	24 Hafta	48 hafta
Tüm Genotipler	26/27 (%96)	44/80 (55)
Genotip 1	-	38/72 (%53)
Genotip 2	14/15 (%93)	-
Genotip 3^c	12/12 (%100)	2/3 (%67)
Genotip 4	-	4/5 (%80)

a: Tedaviden sonra 24 hafta geçtiğinde saptanabilir HCV RNA bulunamaması, tedaviye yanıt alınması olarak yorumlanmıştır; ölçüm yönteminin alt saptama sınırı = 125 IU/ml.

b: n= yanıt alınan hasta sayısı/ belirtilen genotipe sahip hasta sayısı ve tedavi süresi.

c: Genotip 3 ile enfekte hastalardan virüs yükü düşük (< 600 000 IU/ml) olanlar 24 hafta; yükü yüksek (≥600 000 IU/ml) olanlar ise 48 hafta süreyle tedavi edilmiştir.

Ribavirin ile interferon alfa-2b kombinasyonu

Yaşları 3 ile 16 yaş arasında olan kompanse kronik hepatit C ve saptanabilir HCV RNA'sı olan (merkezi laboratuvar tarafından araştırma-bazlı bir RT-PCR tayini

kullanılarak belirlenmiştir) çocuklar ve adolesanlar iki çok-merkezli çalışmaya alınmıştır. 1 yıl süreyle günde 15 mg/kg Ribavirin ve haftada üç kez 3 MIU/m² dozunda interferon alfa-2b verilen bu hastalar tedaviden sonra 6 ay süreyle izlenmişlerdir. Toplam 118 hasta çalışmaya alınmıştır: Bunların %57'si erkek, %80'i beyaz ırk ve %78'i genotip 1, %64'ü ≤12 yaşındaydı. Çalışmaya alınan popülasyon esasen hafif ve orta dereceli hepatit C enfeksiyonu olan çocuklardan oluşmaktadır. Çocuklardaki ve adolesanlardaki kalıcı virolojik yanıt oranları erişkinlerdekine benzerdir. Bu iki çok-merkezli çalışmada şiddetli hastalık progresyonu olan çocuklara ilişkin verilerin yokluğu ve istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle, Ribavirin ile interferon alfa-2b kombinasyonunun yarar/risk oranı bu popülasyonda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.1, 4.4 ve 4.8). Çalışma sonuçları Tablo 12'de özetlenmektedir.

Tablo 12. Daha önce tedavi edilmemiş çocuklarda ve adolesanlarda kalıcı virolojik yanıt oranları

	Ribavirin 15 mg/kg/gün + interferon alfa-2b 3 MIU/m² haftada 3 kez
Genel Yanıt ^a (n = 118)	54 (% 46)*
Genotip 1 (n = 92)	33 (% 36)*
Genotip 2/3/4 (n = 26)	21 (% 81)*

*Hasta sayısı (%)

a. Tedavinin sonunda ve takip döneminde araştırma bazlı bir RT-PCR tayini kullanılarak HCV RNA'nın saptama limitinin altında olması şeklinde tanımlanmıştır.

Uzun dönemli etkililik verileri –Pediatrik popülasyon

Ribavirinin peginterferon alfa-2b ile kombinasyonu

94 pediatrik kronik hepatit C hastası, beş yıllık uzun süreli bir gözlem takip çalışmasına, çok merkezli bir çalışmada uygulanmış tedavinin ardından kaydedilmiştir. Bunların altmış üçü kalıcı yanıt veren hastadır. Bu çalışmanın amacı, kalıcı virolojik yanıtın (KVV) kalıcılığını yıllık olarak değerlendirmek ve 24 veya 48 haftalık peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile 24 hafta tedavi gördükten sonra sürekli yanıt veren durumuna gelen hastalar için klinik sonuçlar üzerinde kalıcı viral negatifliğin etkisini değerlendirmektir. 5 yılın sonunda, kaydedilmiş hastaların tümünün %85'i (80/94) ve kalıcı yanıt verenlerin %86'sı (54/63) çalışmayı tamamlamıştır. 5 yıllık takip sırasında KVV'li pediatrik hastaların hiçbirinde hastalık nüksetmemiştir.

Ribavirinin interferon alfa-2b ile kombinasyonu

Daha önce açıklanan iki çok-merkezli çalışmada tedavi alan 97 pediatrik kronik hepatit C hastası beş yıl süren uzun dönemli, gözlemsel takip çalışmasına dahil edilmiştir. Dahil edilen tüm hastalardan %70'i (68/97) çalışmayı tamamlamış ve %75'i (42/56) kalıcı yanıt vermiştir. Çalışmanın amacı, 48 haftalık interferon alfa-2b ve ribavirin tedavisinin 24. haftasında kalıcı yanıt veren hastalarda kalıcı virolojik yanıtın devamlılığını yıl boyu değerlendirmek ve viral negatiflikteki sürekliliğin hastaların klinik sonuçları üzerindeki etkisini incelemektir. Biri hariç tüm pediatrik hastalar interferon alfa-2b ve ribavirin tedavisini tamamlandıktan sonra uzun dönemli takip süresince kalıcı virolojik yanıtlarını korudular. İnterferon alfa-2b ve ribavirin ile tedavi edilen pediatrik hastalarda 5 yıllık dönemde devam eden kalıcı yanıtla ilişkin Kaplan-Meier tahmini %98'dir [%95 GA: %95, %100]. Ayrıca, takip döneminin 24. haftasında ALT düzeyleri normal olan hastaların %98'inin (51/52) ALT düzeyleri son vizitlerinde de normal bulunmuştur.

Kronik HCV'de pegillenmemiş interferon alfa-2b ile birlikte Ribavirin tedavisi sonrasında alınan kalıcı virolojik yanıt, virüsün uzun süreli klerensi ve buna bağlı olarak hepatik

enfeksiyonun ortadan kalkmasını ve kronik HCV'nin klinik yönden "tam iyileşmesini" sağlar. Ancak bu durum, hepatokarsinoma dahil sirozlu hastalarda hepatik olayların gelişimini engellemez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Ribavirin tek dozluk oral alımı takiben hızla emilir (ortalama T_{maks} = 1.5 saat), bunu hızlı dağılım ve uzamış eliminasyon fazları takip eder (tek doz emilim yarılanma ömrü, dağılım ve eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla 0.05, 3.73 ve 79 saattir). Mutlak biyoyararlanım ortalama %45-65 olup, bu, ilk geçiş metabolizmasına bağlı gibi gözükmemektedir. Ribavirinin 200-1200 mg'lık tek dozlarını takiben doz ve EAA_{tf} arasında lineer bir ilişki vardır. Çoklu-dozlardan sonra ribavirin plazmada tek doz EAA_{12saat} 'e (eğri altında kalan alan) kıyasla altı kat fazla birikir. 600 mg oral dozun günde iki kez verilmesinden sonra kararlı duruma yaklaşık 4 haftada ulaşılmıştır, ortalama kararlı durum plazma konsantrasyonu 2,200 ng/ml'dir.

Yiyecek etkisi: Oral yoldan tek doz ribavirin, yağlı yiyeceklerle birlikte alındığında biyoyararlanımı artmıştır (EAA_{tf} ve C_{maks} %70 artmıştır). Biyoyararlanımın artmasının nedeni ribavirin geçişinin gecikmesi ya da değişen pH olabilir. Bu tek doz çalışmasının klinik olarak sonuçları bilinmemektedir. Pivotal klinik etkililik çalışmasında ribavirinin maksimum plazma konsantrasyonunu artırmak için hastalara ribavirini yemekle birlikte almaları tavsiye edilmiştir.

Dağılım:

Ribavirinin plazma dışındaki kompartmanlarda taşınması, kırmızı hücrelerde etraflıca incelenmiş ve taşınmanın primer olarak e_s -tipine denk nükleozit taşıyıcıları tarafından gerçekleştirildiği ortaya konmuştur. Bu tip bir transport vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde bulunur ve ribavirinin geniş dağılım hacminden sorumludur. Ribavirinin kan:plazma dağılım oranı yaklaşık 60:1'dir; ribavirinin kanda aşırı bulunmasının nedeni ribavirin nükleotidlerinin eritrositlerde birikmesidir. Dağılım hacmi ortalama 5.000 L'dir. Ribavirin plazma proteinlerine bağlanmaz.

Seminal sıvıya geçiş: Ribavirinin seminal sıvıya geçişi incelenmiştir. Seminal sıvıda ribavirin konsantrasyonu serumdakine kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Bununla birlikte tedavi gören bir hasta ile cinsel ilişkiden sonra kadın partnerin ribavirine sistemik maruz kalımı hesaplanmış ve ribavirinin plazmadaki terapötik konsantrasyonuna kıyasla son derece sınırlı kalmıştır.

Biyotransformasyon:

Ribavirinin iki metabolik yolağı vardır: 1) reversibl fosforilasyon yolağı ve 2) deribozilasyon ve amid hidrolizi sonucu triazol karboksiasit metabolitin olduğu degradasyon yolağı.

Ribavirinin tek oral dozlardan sonra bireysel ve bireyler arası farmakokinetik değişkenliği (bireyler arası değişkenlik: EAA ve C_{maks} için yaklaşık %30) ilk geçiş metabolizması ve kan kompartmanı içi ve dışındaki taşınmaya bağlı olarak yüksektir.

Eliminasyon:

Dozun kesilmesinden sonra yarılanma ömrü yaklaşık 298 saattir ve bu durum Ribavirinin plazma dışı kompartımanlardan yavaş elimine edildiğini gösterir. Emilimi yaygın olup radyoaktif işaretli dozun ortalama %10'u dışkıyla atılır. Hem ribavirin hem de triazol karboksamid ve triazol karboksilik asit metabolitleri böbrek yoluyla atılırlar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda ribavirinin tek doz farmakokinetiği kontrol grubu (kreatinin klerensi >90 ml/dakika) ile karşılaştırıldığında değişmiştir (EAA ve C_{maks} 'ta yükselme). Bu durumun görünür klerensteki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Ribavirin konsantrasyonları hemodiyalizle değişmez.

Karaciğer Yetmezliği:

Ribavirinin tek doz farmakokinetiği hafif, orta veya ciddi derecede hepatik bozukluğu olanlar (Child-Pugh Sınıflandırması A, B ve C) ve normal kontrollerde benzerdir.

Yaşlı Hastalar (≥ 65 yaş):

Yaşlı hastalarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Ancak, popülasyon farmakokinetiği çalışmasındaki ribavirin kinetiğinde yaş önemli bir faktör olarak ortaya çıkmamıştır; böbrek fonksiyonu belirleyici bir faktördür.

Pediyatrik popülasyon:

Ribavirinin peginterferon alfa-2b ile kombinasyonu

Kronik hepatit C'li çocuk ve adolesan hastalarda Ribavirin ve peginterferon alfa-2b'nin çoklu doz farmakokinetik özellikleri bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Peginterferon alfa-2b'nin 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hafta}$ dozunu vücut yüzey alanına göre ayarlanmış olarak alan çocuklarda ve adolesanlarda, dozaj aralığı boyunca maruz kalımın logaritmik tabana dönüştürülmüş oranının haftada 1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ alan erişkinlerde gözlenenden %58 (%90 GA: %141-177) daha yüksek olacağı öngörülmektedir. Bu çalışmada Ribavirinin (doza göre normalize edilmiş) farmakokinetik özellikleri, çocuk ve adolesan hastalarda ve erişkin hastalarda Ribavirin ile interferon alfa-2b kombinasyonunu inceleyen önceki bir çalışmada bildirilenler ile benzer bulunmuştur.

Ribavirinin interferon alfa-2b ile kombinasyonu

Ribavirin kapsül ve interferon alfa-2b'nin kronik hepatit C enfeksiyonu olan 5 ve 16 yaş arasındaki çocuklarda ve adolesanlardaki çoklu doz farmakokinetik özellikleri **Tablo 13'**de özetlenmiştir. Ribavirin ve interferon alfa-2b'nin (dozu normalize edilmiştir) farmakokinetiği erişkinlerde ve çocuklarda veya adolesanlarda benzerdir.

Tablo 13 Kronik hepatit C'li çocuklara ya da adolesanlara verildiğinde interferon alfa-2b ve Ribavirin Kapsül için ortalama (% Varyasyon Katsayısı) çoklu doz farmakokinetik parametreleri

PARAMETRE	Ribavirin 15 mg/kg/gün 2 doza bölünmüş olarak (n=17)	İnterferon alfa-2b 3 MIU/m ² haftada 3 kez (n=54)
T _{maks} (saat)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{maks} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
EAA*	29.774 (26)	622 (48)

Görünür klerens L/saat/kg	0,27 (27)	Yapılmadı
------------------------------	-----------	-----------

* Ribavirin için EAA₁₂ (ng.saat/ml); interferon alfa-2b için EAA₀₋₂₄ (IU.saat/ml)

Popülasyon farmakokinetik analizleri, kontrollü dört klinik çalışmadan elde edilen serum konsantrasyon değerleri incelenerek yapılmıştır. Geliştirilen klerens modeli; vücut ağırlığı, cinsiyet, yaş ve serum kreatinin değerlerine bağlı olarak ribavirin klerensinin değiştiğini göstermiştir. Erkeklerde klerens, kadınlara oranla %20 daha yüksektir. Vücut ağırlığı arttıkça klerens yükselmiş, 40 yaşından büyüklerde azalmıştır. Bu parametrelerin ribavirin klerensi üzerine etkileri klinik olarak sınırlı derecede anlamlıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Ribavirin: Ribavirin çalışmalarda kullanılan tüm hayvanlarda, önerilen insan dozunun çok altındaki dozlarda, embriyotoksik ve / veya teratojeniktir. Kafatası, damak, göz, çene, kol ve bacaklar, iskelet ve gastrointestinal kanal malformasyonları kaydedilmiştir. Teratojenik etkinin insidansı ve şiddeti dozun artırılması ile artmıştır. Fetus ve yenidoğanın sağ kalma oranı azalmıştır.

Juvenil sıçanlarda yapılan bir toksisite çalışmasında, doğumdan sonraki 7. günden 63. güne kadar 10, 25 ve 50 mg/kg ribavirin dozu verilen yavrularda genel büyümede doza bağlı azalma gözlenmiş ve vücut ağırlığında, kafanın tepesinden kuyruk sokumuna kadar uzunlukta ve kemik uzunluğunda hafif azalmalar olmuştur. İyileşme döneminin sonunda, tibia ve femur değişiklikleri erkek sıçanlarda tüm doz düzeylerinde ve en yüksek iki dozun verildiği dişi sıçanlarda kontrollere kıyasla genel olarak istatistiksel anlamlı olmasına rağmen minimal olarak bulunmuştur. Kemikte hiçbir histopatolojik etki gözlenmemiştir. Ribavirinin nörodavranışsal veya reproduktif gelişim üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Yavru sıçanlarda ulaşılan plazma konsantrasyonları terapötik dozda insanlarda ulaşılan plazma konsantrasyonlarından düşüktür.

Hayvan çalışmalarında eritrositler ribavirin için birincil hedeftir. Doz alımından kısa bir süre sonra anemi gelişmekte ama tedavinin kesilmesinden sonra hızla düzelmektedir.

Ribavirinin testislerde ve spermelerde yol açtığı etkileri incelemek üzere farelerde yapılan 3 ve 6 aylık çalışmalarda 15 mg/kg ve üzerindeki dozlarda sperm anormallikleri ortaya çıkmıştır. Bu dozlar hayvanlarda, terapötik dozda insanlarda ortaya çıkan sistemik doz seviyesinden daha yüksek bulunmuştur. Tedavinin kesilmesinden sonra bir veya iki spermatogenez döngüsü içinde ribavirine bağlı testiküler toksisitede esasen tümüyle bir düzelme meydana gelmiştir.

Genotoksisite çalışmaları ribavirinin bir ölçüde genotoksik aktivitesi olduğunu göstermiştir. Ribavirinin Balb/3t3 *in vitro* transformasyon tayininde aktif olduğu kabul edilmektedir. Fare lenfoması tayininde ve fare mikronükleus tayininde 20-200 mg/kg dozlarında genotoksik aktivite gözlenmiştir. Sıçanlarda dominant letal ölçümün negatif olması, sıçanlarda mutasyonlar oluşursa bunların erkek gametler aracılığıyla aktarılmadığını göstermektedir.

İnsanların terapötik şartlarda maruz kaldığından daha düşük derecede kemirgenlerin ilaca maruz bırakıldığı konvansiyonel karsinojenite çalışmalarında (faktör sıçanlarda 0.1 ve farelerde 1) ribavirin tümörjenite göstermemiştir. Ek olarak, heterozigot p53 (+/-) fare modelinin kullanıldığı 26 haftalık karsinojenite çalışmasında, ribavirin, 300 mg/kg'lık maksimum tolere edilen dozda (insan maruziyeti ile karşılaştırıldığında plazma maruz kalma faktörü yaklaşık 2.5'tir) tümör oluşturmamıştır. Bu çalışmalar ribavirinin insanlarda karsinojenik potansiyeli olmadığını göstermektedir.

Ribavirin + interferon: Ribavirin, peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine kullanıldığında, daha önce her iki etken maddenin tek başına oluşturduğu etkiler dışında etki oluşturmamıştır. Tedaviye bağlı majör değişiklik, her iki maddenin tek başına oluşturduğundan daha şiddetli oluşan hafif ve orta dereceli geçici anemidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Mısır nişastası
Kroskarmelloz sodyum
Prejelatinize nişasta
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz)
Hidroksipropil metilselüloz
Titanyum dioksit (E 171)
Polietilen glikol
Kırmızı demir oksit (E 172)

6.2 Geçimsizlikleri

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

14 ve 56 film kaplı tablet içeren PVDC/Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

6.6 Beşerî tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

“Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : İstinye Mahallesi Balabandere Caddesi No:14 34460 Sarıyer/İstanbul

Tel No : (212) 362 18 00

Faks No : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2019/723

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ