

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ribavirin AbbVie 200 mg filmsko obložene tablete
Ribavirin AbbVie 400 mg filmsko obložene tablete
Ribavirin AbbVie 600 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg ribavirina.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg ribavirina.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg ribavirina.

Pomožna snovi z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 15 mg, 30 mg ali 45 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

200 mg: Modra filmsko obložena tableta v obliki kapsule brez razdelilne zareze z vtisnjenim logotipom 3RP na eni strani in vtisnjeno oznako "200" na drugi.

400 mg: Modra filmsko obložena tableta v obliki kapsule brez razdelilne zareze z vtisnjenim logotipom 3RP na eni strani in vtisnjeno oznako "400" na drugi.

600 mg: Modra filmsko obložena tableta v obliki kapsule brez razdelilne zareze z vtisnjenim logotipom 3RP na eni strani in vtisnjeno oznako "600" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ribavirin AbbVie je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C in ga je treba uporabljati izključno v kombinaciji s peginterferonom alfa 2a ali interferonom alfa-2a. Ribavirina ni dovoljeno uporabljati v monoterapiji.

Ribavirin je skupaj s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov s pozitivnim izvidom na serumsko HCV-RNA, vključno z bolniki s kompenzirano cirozo (glejte poglavje 4.4). Kombinacija s peginterferonom alfa-2a je prav tako indicirana za zdravljenje bolnikov s sočasno klinično stabilno okužbo s HIV, vključno z bolniki s kompenzirano cirozo (glejte poglavje 4.3). Ribavirin je v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a indiciran za uporabo pri predhodno nezdravljenih bolnikih in pri bolnikih, pri katerih prejšnje zdravljenje z interferonom alfa (pegiliranim ali nepegiliranim) v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom ni bilo uspešno.

Za več informacij o predpisovanju peginterferona alfa-2a ali interferona alfa-2a glejte povzetek glavnih značilnosti teh učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Način uporabe

Tablete zdravila Ribavirin AbbVie bolnik jemlje peroralno v dveh deljenih odmerkih (zjutraj in zvečer) s hrano. Zaradi teratogenega potenciala ribavirina tablet ni dovoljeno lomiti ali drobiti.

Odmerjanje

Ribavirin se uporablja v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a. Natančen odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od uporabljenega interferona.

Za dodatne informacije o odmerjanju in trajanju zdravljenja s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a v kombinaciji z zdravilom Ribavirin AbbVie, glejte povzetek glavnih značilnosti za peginterferon alfa-2a ali interferon alfa-2a.

Odmerjanje v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a:

Odmerjanje

Priporočeni odmerek ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a v obliki raztopine za injiciranje je odvisen od genotipa virusa in bolnikove telesne mase (glejte preglednico 1).

Trajanje zdravljenja

Trajanje kombiniranega zdravljenja s peginterferonom alfa-2a je odvisno od genotipa virusa. Bolniki, okuženi z virusom HCV genotipa 1 in z merljivo koncentracijo HCV-RNA v 4. tednu zdravljenja, morajo zdravljenje prejemati 48 tednov, ne glede na virusno breme pred začetkom zdravljenja.

24-tedensko zdravljenje se lahko predpiše za bolnike, okužene z:

- genotipom 1 z nizkim virusnim bremenom (LVL - low viral load) (≤ 800.000 i.e./ml) ali
- genotipom 4,

pri katerih izvid testa na HCV-RNA v 4. tednu zdravljenja postane negativen in izvid ostane negativen tudi v 24. tednu. Kljub temu je lahko 24-tedensko zdravljenje povezano z večjo nevarnostjo za ponovitev bolezni kot 48-tedensko zdravljenje (glejte poglavje 5.1). Pri tej skupini bolnikov je treba pri določanju trajanja zdravljenja upoštevati prenašanje kombiniranega zdravljenja in dodatne prognostične dejavnike, na primer stopnjo fibroze. O skrajšanju zdravljenja pri bolnikih z genotipom 1 in visokim virusnim bremenom (HVL - high viral load) (> 800.000 i.e./ml) na začetku zdravljenja, ki so imeli v 4. tednu zdravljenja negativni izvid testa na HCV-RNA in je izvid ostal negativen tudi v 24. tednu, je treba še natančneje razmisliti, ker maloštevilni razpoložljivi podatki nakazujejo, da lahko to pomembno negativno vpliva na trajen virološki odziv.

Bolniki, okuženi z virusom HCV genotipa 2 ali 3 in z merljivo koncentracijo HCV-RNA v 4. tednu zdravljenja, morajo zdravljenje prejemati 24 tednov, neglede na virusno breme pred začetkom zdravljenja. Samo 16-tedensko zdravljenje se lahko izbere le za določene bolnike, okužene z genotipom 2 ali 3 z nizkim virusnim bremenom (≤ 800.000 i.e./ml) na začetku zdravljenja, pri katerih izvid testa na HCV-RNA v 4. tednu zdravljenja postane negativen in izvid ostane negativen do 16. tedna. 16-tedensko zdravljenje je lahko povezano z manjšo možnostjo odziva in večjo nevarnostjo za ponovitev bolezni kot 24-tedensko zdravljenje (glejte poglavje 5.1). Pri tej skupini bolnikov je treba pri odločitvi o odklonu od standardnega 24-tedenskega zdravljenja upoštevati prenašanje kombiniranega zdravljenja in prisotnost dodatnih kliničnih ali prognostičnih dejavnikov, na primer stopnjo fibroze. O skrajšanju zdravljenja pri bolnikih, ki so okuženi z genotipom 2 ali 3 z visokim virusnim bremenom (> 800.000 i.e./ml) na začetku zdravljenja, pri katerih izvid testa na HCV-RNA v 4. tednu zdravljenja postane negativen, je treba razmisliti še z večjo previdnostjo, ker lahko to pomembno negativno vpliva na trajen virološki odziv (glejte preglednico 1).

Razpoložljivi podatki za bolnike, okužene z genotipom 5 ali 6, so maloštevilni, zato je priporočljivo 48-tedensko kombinirano zdravljenje s 1000/1200 mg ribavirina.

Preglednica 1: Priporočen odmerek ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a za bolnike, okužene z virusom HCV

Genotip	Dnevni odmerek ribavirina	Trajanje zdravljenja	Število 200/400/600mg tablet
Genotip 1 z LVL in RVR*	$< 75\text{kg} = 1000\text{mg}$	24 tednov ali 48 tednov	2 x 400mg (1 zjutraj, 1 zvečer) + 1 x 200mg (1 zvečer)
	$\geq 75\text{kg} = 1200\text{mg}$		2 x 600mg (1 zjutraj, 1 zvečer)
Genotip 1 s HVL in RVR*	$< 75\text{kg} = 1000\text{mg}$	48 tednov	2 x 400mg (1 zjutraj, 1 zvečer) + 1 x 200mg (1 zvečer)
	$\geq 75\text{kg} = 1200\text{mg}$		2 x 600mg (1 zjutraj, 1 zvečer)
Genotip 4 z RVR*	$< 75\text{kg} = 1000\text{mg}$	24 tednov ali 48 tednov	2 x 400mg (1 zjutraj, 1 zvečer) + 1 x 200mg (1 zvečer)
	$\geq 75\text{kg} = 1200\text{mg}$		2 x 600mg (1 zjutraj, 1 zvečer)
Genotip 1 ali 4 brez RVR*	$< 75\text{kg} = 1000\text{mg}$	48 tednov	2 x 400mg (1 zjutraj, 1 zvečer) + 1 x 200mg (1 zvečer)
	$\geq 75\text{kg} = 1200\text{mg}$		2 x 600mg (1 zjutraj, 1 zvečer)
Genotip 2 ali 3 z LVL in RVR**	800mg ^(a)	16 tednov ^(a) ali 24 tednov	2 x 400mg (1 zjutraj, 1 zvečer)
Genotip 2 ali 3 s HVL in RVR**	800mg	24 tednov	2 x 400mg (1 zjutraj, 1 zvečer)
Genotip 2 ali 3 brez RVR*	800mg	24 tednov	2 x 400mg (1 zjutraj, 1 zvečer)

RVR* = hiter virološki odziv (nemerljiva/nezaznavna koncentracija HCV-RNA) v 4. tednu in nemerljiva koncentracija HCV-RNA v 24. tednu

RVR** = hiter virološki odziv (negativen izvid testa na HCV-RNA) do 4. tedna

LVL (nizko virusno breme) = ≤ 800.000 i.e./ml; HVL (visoko virusno breme) = > 800.000 i.e./ml

(a) Trenutno ni znano, ali pri skrajšanju zdravljenja na 16 tednov visoki odmerki ribavirina (npr. 1000/1200 mg/dan glede na telesno maso) povzročijo višje stopnje trajnega virološkega odziva kot odmerek 800 mg/dan.

Končni klinični vpliv začetnega zdravljenja, skrajšanega iz 24. tednov na 16. tednov, upoštevajoč potrebo po ponovnem zdravljenju neodzivnih bolnikov in bolnike s ponovitvijo bolezni, ni znan.

Kronični hepatitis C – predhodno zdravljeni bolniki

Priporočen odmerek ribavirina v kombinaciji s 180 µg peginterferona alfa-2a enkrat tedensko je 1000 mg dnevno za bolnike s telesno maso < 75 kg ali 1200 mg dnevno za bolnike s telesno maso ≥ 75 kg, ne glede na genotip.

Bolniki, pri katerih lahko določimo virus v 12. tednu, naj zdravljenje prekinejo. Priporočeno skupno trajanje zdravljenja je 48 tednov. Če nameravamo zdraviti bolnike z genotipom 1, ki se na prejšnje zdravljenje s peginterferonom in ribavirinom niso odzvali, je priporočeno skupno trajanje zdravljenja 72 tednov (glejte poglavje 5.1).

Sočasna okužba z virusoma HIV in HCV

Priporočeni odmerek ribavirina v kombinaciji s 180 µg peginterferona alfa-2a enkrat tedensko 48 tednov je sledeč:

- bolniki, okuženi z virusom HCV genotipa 1 s telesno maso < 75 kg: 1000 mg dnevno

- bolniki, okuženi z virusom HCV genotipa 1 s telesno maso ≥ 75 kg: 1200 mg dnevno

- bolniki, okuženi z virusom HCV, ki ni genotipa 1, morajo prejeti 800 mg na dan

Zdravljenje, ki traja manj kot 48 tednov, ni bilo preučeno.

Napoved odzivnosti in neodzivnosti – predhodno nezdravljeni bolniki

Zgodnji virološki odziv do 12. tedna, opredeljen kot 2-log zmanjšanje virološkega bremena ali nemerljive/nezaznavne koncentracije HCV-RNA, se je pokazal kot dober napovednik za trajen odziv (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Napovedna vrednost virološkega odziva v 12. tednu pri priporočeni shemi odmerjanja med kombiniranim zdravljenjem z ribavirinom in s peginterferonom

Genotip	Negativno			Pozitivno		
	Ni odziva do 12. tedna	Ni trajnega odziva	Napoved na vrednost	Odziv do 12. tedna	Trajni odziv	Napovedna vrednost
Genotip 1 (N = 569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotipa 2 in 3 (N = 96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

Pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV, ki so prejeli monoterapijo s peginterferonom alfa-2a ali kombinirano zdravljenje z ribavirinom, so opazili podobno negativno napovedno vrednost (100 % (130/130) ali 98 % (83/85)). Pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV genotipa 1 in genotipa 2/3, ki so prejeli kombinirano zdravljenje, so opazili pozitivne napovedne vrednosti (45 % (50/110) in 70 % (59/84)).

Napoved odzivnosti in neodzivnosti – predhodno zdravljeni bolniki

Pri bolnikih, ki se na zdravljenje niso odzvali in so jih ponovno zdravili 48 ali 72 tednov, je bila virusna supresija v 12. tednu (nemerljiva koncentracija HCV RNA definirana kot < 50 i.e./ml) napovedni dejavnik za trajni virološki odziv. Če bolniki v 12. tednu zdravljenja niso dosegli virusne supresije, je bila verjetnost, da ne bodo dosegli trajnega virološkega odziva pri 48- tedenskem zdravljenju 96 % (363 od 380), pri 72- tedenskem pa 96 % (324 od 339). Če so bolniki v 12. tednu zdravljenja dosegli virusno supresijo, pa je bila verjetnost, da bodo dosegli trajen virološki odziv pri 48-tedenskem zdravljenju 35 % (20 od 57), pri 72-tedenskem pa 57 % (57 od 100).

Odmerjanje v kombinaciji z interferonom alfa-2a:

Odmerjanje

Priporočeni odmerek ribavirina v kombinaciji z interferonom alfa-2a v obliki raztopine za injiciranje je odvisen od bolnikove telesne mase (glejte preglednico 3).

Trajanje zdravljenja

Bolniki morajo kombinirano zdravljenje z interferonom alfa-2a prejemati vsaj šest mesecev. Bolniki, okuženi z virusom HCV genotipa 1, morajo kombinirano zdravljenje prejemati 48 tednov. Pri bolnikih, okuženih z virusom HCV drugih genotipov, mora odločitev o podaljšanju zdravljenja na 48 tednov temeljiti na drugih prognostičnih dejavnikih (na primer visoko virusno breme na začetku zdravljenja, moški spol, starost > 40 let in dokazi o premostitveni fibrozi).

Preglednica 3: Priporočila za odmerjanje ribavirina v kombinaciji z interferonom alfa-2a

Bolnikova telesna masa (kg)	Dnevni odmerek ribavirina	Trajanje zdravljenja	Število 200/400/600mg tablet
< 75	1000mg	24 ali 48 tednov	2 x 400mg (1 zjutraj, 1 zvečer) + 1 x 200mg (1 zvečer)
≥ 75	1200mg	24 ali 48 tednov	2 x 600mg (1 zjutraj, 1 zvečer)

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Za dodatne informacije o prilagajanju odmerka in prekinitvi zdravljenja s peginterferonom alfa-2a ali z interferonom alfa-2a glejte povzetek glavnih značilnosti teh učinkovin.

Če se med zdravljenjem z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a pojavijo hudi neželeni učinki ali nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav, prilagajajte odmerek vsakega zdravila, dokler neželene reakcije ne izginejo. V kliničnih raziskavah so oblikovali smernice za

prilagajanje odmerka (glejte Smernice za prilagajanje odmerka za obravnavo anemije, nastale zaradi zdravljenja, preglednico 4).

Če je intoleranca trdovratna tudi po prilagoditvi odmerka, bo treba zdravljenje z ribavirinom ali z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a morda prekiniti.

Preglednica 4: Smernice za prilagajanje odmerka za uravnavanje anemije, nastale zaradi zdravljenja

Laboratorijske vrednosti	Zmanjšajte samo odmerke ribavirina na 600 mg/dan*, če:	Prekinite z uporabo ribavirina, če:**
Hemoglobin pri bolnikih brez srčnih bolezni	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin pri bolnikih s stabilno srčno boleznijo v anamnezi	znižanje vrednosti hemoglobina za > 2 g/dl med katerikoli 4-tedenskim obdobjem zdravljenja (stalno zmanjšanje odmerka)	< 12 g/dl kljub 4 tednom z zmanjšanim odmerkom

*Bolniki, pri katerih je odmerke zmanjšano na 600 mg/dan, prejmejo eno 200 mg tableto zjutraj in dve 200 mg tableti ali eno 400 mg tableto zvečer.

**Če se stanje popravi, se lahko ponovno predpiše 600 mg ribavirina na dan, ki se nato po presoji zdravnika poveča na 800 mg/dan. Vendar ponovna uvedba večjih odmerkov ni priporočljiva.

Posebne populacije

Uporaba pri ledvični okvari: Pri bolnikih z ledvično okvaro priporočene sheme odmerjanja (prilagojeni mejni telesni masi 75 kg) ribavirina znatno povečajo plazemske koncentracije ribavirina. O varnosti, učinkovitosti in farmakokinetiki ribavirina pri bolnikih s serumskim kreatininom > 2 mg/dl ali očistkom kreatinina < 50 ml/min, ki prejmejo hemodializo ali ne, ni zadostnih podatkov, ki bi podpirali priporočila za prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2). Zaradi tega je treba ribavirin pri tej skupini bolnikov uporabiti le, če je nujno potreben. Zdravljenje je treba začeti (ali nadaljevati, če se med zdravljenjem razvije ledvična okvara) zelo previdno in skrbno spremljati koncentracije hemoglobina, med zdravljenjem pa po potrebi izvajati korektivne ukrepe (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri jetrni okvari: Delovanje jeter ne vpliva na farmakokinetiko ribavirina (glejte poglavje 5.2), zato pri bolnikih z jetrno okvaro prilagajanje odmerka ribavirina ni potrebno. Uporaba peginterferona alfa-2a in interferona alfa-2a je kontraindicirana pri bolnikih z dekompenzirano cirozo in drugimi oblikami hudih jetrnih okvar.

Uporaba pri bolnikih, starejših od 65 let: Ni videti, da bi starost pomembno vplivala na farmakokinetiko ribavirina. Kljub temu je treba kot pri mlajših bolnikih pred začetkom uporabe ribavirina opraviti preiskave delovanja ledvic.

Uporaba pri bolnikih, mlajših od 18 let: Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe ribavirina s peginterferonom alfa-2a in interferonom alfa-2a zdravljenje z ribavirinom za otroke in mladostnike (< 18 let) ni priporočljivo. Za otroke in mladostnike (stare 6 do 18 let) so na voljo le omejeni podatki o varnosti in učinkovitosti v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a (glejte poglavje 5.1).

4.3 Kontraindikacije

Za kontraindikacije peginterferona alfa-2a ali interferona alfa-2a glejte informacije o predpisovanju teh učinkovin.

- preobčutljivost na ribavirin ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- nosečnice (glejte poglavje 4.4). Zdravljenja z ribavirinom ne smete uvesti, dokler ne dobite negativnega izvida testa nosečnosti tik pred začetkom zdravljenja;
- doječe matere (glejte poglavje 4.6);
- hude obstoječe srčne bolezni v anamnezi, vključno z nestabilno ali nenadzorovano srčno boleznijo v preteklih šestih mesecih;
- hudo poslabšanje delovanja jeter ali dekompenzirana jetrna ciroza;
- hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih celic).
- začetek zdravljenja s peginterferonom alfa-2a je kontraindiciran pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV, ki imajo cirozo in število točk po Child-Pughovi klasifikaciji ≥ 6 , razen če je takšna ocena posledica indirektna hiperbilirubinemije, ki jo povzročata zdravila atazanavir in indinavir.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Psihiatrične motnje in bolezni centralnega živčnega sistema (CŽS): Pri nekaterih bolnikih so med kombinirano terapijo z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a opažali hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in poskus samomora, celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja. Opažali so tudi druge učinke interferonov alfa na CŽS, vključno z agresivnostjo (ki je včasih usmerjena proti drugim, kot na primer morilske misli), bipolarnimi motnjami, manijo, zmedenostjo in spremembami duševnega statusa. Bolnike je treba skrbno spremljati, da se ugotovijo morebitni znaki ali simptomi psihiatričnih motenj. Če se pojavijo takšni simptomi, mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, upoštevati potencialno resnost teh neželenih učinkov in po potrebi uvesti ustrezno terapijo. Če psihiatrični simptomi ne prenehajo ali se celo poslabšajo, ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne misli, je priporočljivo, da prekinete zdravljenje z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a in bolnika spremljate, po potrebi tudi s psihiatrično intervencijo.

Bolniki, ki imajo ali so imeli v preteklosti hude psihiatrične motnje: Če ocenite, da je potrebno zdravljenje z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a pri bolnikih, ki imajo ali so imeli v preteklosti hude psihiatrične motnje, ga smete uvesti šele po tem, ko ste zagotovili ustrezno individualno diagnostično in terapevtsko obravnavo psihiatrične motnje.

Za dodatne informacije o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih glede peginterferona alfa-2a ali interferona alfa-2a glejte povzetek glavnih značilnosti teh učinkovin.

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

Pri bolnikih z normalno vrednostjo ALT se je napredovanje v fibrozo pojavilo v povprečju počasneje kot pri bolnikih s povišano vrednostjo ALT. Pri odločanju za zdravljenje je o tem treba razmisliti skupaj z drugimi dejavniki, kot so genotip HCV, starost, ekstrahepatske manifestacije, tveganje za prenos ipd.

Teratogeni potencial: glejte poglavje 4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje.

Pred začetkom zdravljenja z ribavirinom mora zdravnik bolnika podrobno seznaniti s teratogenim potencialom ribavirina, nujnostjo učinkovite in stalne kontracepcije, možnostjo neučinkovitosti kontracepcijskih metod in možnimi posledicami za nosečnost, če bi se zanositev pojavila med zdravljenjem z ribavirinom. Za laboratorijsko spremljanje nosečnosti glejte spodnji odstavek Laboratorijske preiskave.

*Kancerogenost: V določenih analizah genotoksičnosti *in vivo* ter *in vitro* je ribavirin opredeljen kot mutagen. Potencialnega kancerogenega učinka ribavirina ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3).*

Hemoliza ter srce in ožilje: Pri 15 % bolnikov, ki so prejeli 48-tedensko zdravljenje s 1000/1200 mg ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a in pri 19 % bolnikov, ki so prejeli zdravljenje v kombinaciji z interferonom alfa-2a, so opazili znižanje vrednosti hemoglobina na < 10 g/dl. Pri bolnikih, ki so 24 tednov prejeli 800 miligramov ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a, so se vrednosti hemoglobina znižale na < 10 g/dl pri 3 % bolnikih. Tveganje za razvoj anemije je večje pri ženski populaciji. Čeprav ribavirin nima neposrednih srčnožilnih učinkov, lahko anemija, ki se pojavi pri zdravljenju z ribavirinom, povzroči poslabšanje delovanja srca, poslabšanje simptomov koronarne bolezni ali oboje. Zato je treba ribavirin pri bolnikih z obstoječo boleznijo srca uporabljati previdno. Pred začetkom zdravljenja je treba ovrednotiti stanje srca in ga klinično spremljati med zdravljenjem. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2). Bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem, miokardnim infarktom v anamnezi in/ali predhodnimi ali obstoječimi motnjami srčnega ritma je treba skrbno spremljati. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami delovanja srca je priporočljivo opravljati snemanje EKG pred in med zdravljenjem. Srčne aritmije (predvsem supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno zdravljenje, vendar lahko zahtevajo prekinitev zdravljenja.

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

Uporaba kombinacije ribavirina in peginterferona alfa-2a pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, pri katerih prejšnje zdravljenje ni bilo uspešno, ni zadostno raziskana pri tistih, ki so prejšnje zdravljenje prekinili zaradi hematoloških neželenih učinkov. Ko zdravniki razmišljajo o zdravljenju teh bolnikov, naj skrbno pretehtajo tveganja in koristi ponovnega zdravljenja.

Akutna preobčutljivost: Če se razvije akutna preobčutljivostna reakcija (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksa), je treba jemanje ribavirina takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Pri prehodnem izpuščaju prekinitev zdravljenja ni potrebna.

Delovanje jeter: Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavi jetrna dekompenzacija, je treba zdravljenje z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a prekiniti. Če je zvišanje vrednosti ALT kljub zmanjšanju odmerka progresivno in klinično pomembno ali ga spremljajo povišane vrednosti direktnega bilirubina, je treba zdravljenje prekiniti.

Ledvična okvara: Pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic se zaradi zmanjšanja navideznega očistka farmakokinetika ribavirina spremeni. Zaradi tega je pred začetkom zdravljenja z ribavirinom priporočeno oceniti delovanje ledvic pri vseh bolnikih, in sicer najprimerneje z določitvijo bolnikovega očistka kreatinina. Pri bolnikih z vrednostjo serumskega kreatinina > 2 mg/dl ali očistkom kreatinina < 50 ml/min so pri priporočeni shemi odmerjanja opazili znatno povečanje plazemskih koncentracij ribavirina. O varnosti, učinkovitosti in farmakokinetiki ribavirina pri tej skupini bolnikov ni zadostnih podatkov, ki bi podpirali priporočila za prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2). Pri tej skupini bolnikov, ki prejemajo hemodializo ali ne, zdravljenja z ribavirinom ne začnite (ali nadaljujte, če se med zdravljenjem razvije ledvična okvara), razen če je nujno potrebno. Bodite izredno previdni. Med zdravljenjem je treba skrbno spremljati koncentracije hemoglobina v krvi ter po potrebi izvajati korektivne ukrepe (glejte poglavje 4.2).

Očesne spremembe: Ribavirin se uporablja za kombinirano zdravljenje z interferoni alfa. V redkih primerih so pri kombiniranem zdravljenju poročali o retinopatiji, vključno z mrežničnimi krvavitvami, belimi lisami/pegami na mrežnici, edemom papile, nevropatijo vidnega živca in zamašitvijo mrežnične arterije ali vene, ki lahko povzroči izgubo vida. Pri vseh bolnikih je treba na začetku zdravljenja opraviti osnovni očesni pregled. Pri kateremkoli bolniku, ki toži o poslabšanju ali izgubi vida, je treba takoj opraviti celoten očesni pregled. Pri bolnikih z obstoječimi očesnimi boleznimi (npr. diabetična ali hipertenzivna retinopatija) je treba med kombiniranim zdravljenjem z interferoni alfa redno opravljati oftalmološke preglede. Kombinirano zdravljenje z interferoni alfa je treba ukiniti pri bolnikih, ki se jim pojavijo ali poslabšajo očesne težave.

Presaditev: Pri bolnikih s presaditvijo jeter in drugimi presaditvami varnost in učinkovitost zdravljenja s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom ni bila določena. Pri zdravljenju s peginterferonom alfa-2a v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom so poročali o zavrnitvah jetrnega ali ledvičnega presadka.

Sočasna okužba z virusoma HIV in HCV: Preberite ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravila za protiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj z zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HCV, da bi se seznanili z in bi lahko zdravili toksične učinke vsakega od teh zdravil ter da bi se zavedali potencialnega prekrivanja njihovih toksičnih učinkov s peginterferonom alfa-2a, če ga uporabljamo z ali brez ribavirina. V študiji NR15961 sta se pri bolnikih, ki so hkrati prejemali zdravljenje s stavudinom in z interferonom z ribavirinom ali brez, pankreatitis in/ali laktacidoza pojavila pri 3 % (12/398).

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, sočasno okuženih z virusom HIV, ki prejemajo visoko aktivno protivirusno terapijo (HAART – highly active anti-retroviral therapy), lahko obstaja povečano tveganje za hude neželene učinke (npr. laktacidozo; periferno nevropatijo, pankreatitis).

Pri sočasno okuženih bolnikih z napredovalo cirozo, ki prejemajo visoko aktivno protivirusno terapijo (HAART), je lahko povečano tudi tveganje za nastanek jetrne dekompenzacije in smrt, če prejemajo zdravljenje z ribavirinom v kombinaciji z interferoni. Osnovne spremenljivke pri sočasno okuženih bolnikih s cirozo jeter, ki bi lahko bile povezane z jetrno dekompenzacijo, so: zvečana serumska koncentracija bilirubina, znižana vrednost hemoglobina, zvišana vrednost alkalne fosfataze ali

zmanjšano število trombocitov ter zdravljenje z didanozinom (ddI). Pri dodajanju peginterferona alfa-2a in ribavirina k visoko aktivni protivirusni terapiji je torej potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Zaradi povečanega tveganja za anemijo sočasna uporaba ribavirina in zidovudina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem je treba bolnike s sočasno okužbo skrbno spremljati, da se ugotovijo morebitni znaki ali simptomi jetrne dekompenzacije (vključno z ascitesom, encefalopatijo, s krvavitvijo iz varic, z okvarjenimi sintetičnimi ledvičnimi funkcijami, npr. ocena po Child-Pugh 7 ali več). Na oceno po Child-Pugh lahko vplivajo dejavniki, povezani z zdravljenjem (tj. indirektna heperbilirubinemija, zmanjšanje albumina), in ni nujno posledica jetrne dekompenzacije. Pri bolnikih z jetrno dekompenzacijo je treba zdravljenje z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a nemudoma prekiniti.

Zaradi možnosti razvoja mitohondrijske toksičnosti sočasna uporaba ribavirina in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Poleg tega se je treba izogibati sočasni uporabi ribavirina in stavudina, da se omeji tveganje za mitohondrijsko toksičnost zaradi prekrivanja učinkov obeh zdravil.

Laboratorijske preiskave: Pred pričetkom zdravljenja je treba pri vseh bolnikih opraviti standardne hematološke in biokemične preiskave krvi (celotno krvno sliko in diferencialno krvno sliko, število trombocitov, določanje vrednosti elektrolitov in serumskega kreatinina, glukoze, preiskave delovanja jeter, določanje vrednosti sečne kisline). Sprejemljive začetne vrednosti, ki lahko služijo kot smernice pred uvedbo zdravljenja z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a:

Hemoglobin ≥ 12 g/dl (ženske); ≥ 13 g/dl (moški)

Trombociti $\geq 90.000/\text{mm}^3$

Število nevtrofilcev $\geq 1.500/\text{mm}^3$

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV, so na voljo maloštevilni podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila za tiste, ki imajo število celic CD4 manjše od 200 celic/ μL . Pri zdravljenju bolnikov z majhnim številom celic CD4 je torej potrebna previdnost.

Laboratorijske preiskave se opravijo v 2. in 4. tednu zdravljenja, kasneje pa redno glede na klinično stanje bolnika.

Ženske v rodni dobi: Bolnice morajo rutinsko opravljati nosečnostni test vsak mesec med zdravljenjem in še 4 mesece po njem. Partnerice bolnikov morajo rutinsko opravljati nosečnostni test vsak mesec med zdravljenjem in še 7 mesecev po njem.

Koncentracija sečne kisline se lahko pri zdravljenju z ribavirinom zaradi hemolize poveča, zato je treba k temu nagnjene bolnike skrbno spremljati glede možnosti nastanka protina.

Zobne in periodontalne bolezni: Pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a, so poročali o zobnih in periodontalnih boleznih, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo ribavirina in peginterferona alfa-2a imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Bolniki naj si temeljito čistijo zobe dvakrat na dan in redno hodijo na preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, naj si po tem temeljito sperejo usta.

Laktoza: Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile opravljene z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a, interferonom alfa-2b in antacidi. Če se ribavirin uporablja v monoterapiji ali skupaj z interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2a, so njegove koncentracije podobne.

Zaradi dolge razpolovne dobe lahko do medsebojnega delovanja pride še do dva meseca (5 razpolovnih dob ribavirina) po koncu zdravljenja z ribavirinom.

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

Antacidi: Biološka uporabnost ribavirina v odmerku 600 miligramov se je zmanjšala pri sočasni uporabi antacida, ki je vseboval magnezij, aluminij in metikon. Vrednost AUC_{0-t} se je znižala za 14 %. Možno je, da je bila zmanjšana biološka uporabnost v tej študiji posledica zakasnjene prehajanja ribavirina ali spremenjenega pH. Ta interakcija ni klinično pomembna.

Nukleozidni analogi: Ribavirin je pokazal zaviranje fosforilacije zidovudina in stavudina *in vitro*. Klinični pomen teh izsledkov ni znan. Kljub temu te *in vitro* ugotovitve povečajo verjetnost, da sočasna uporaba ribavirina in zidovudina ali stavudina lahko vodi v povišano plazemsko viremijo HIV. Zaradi tega je priporočljivo skrbno spremljanje ravni HIV-RNA v plazmi pri bolnikih, ki prejemajo sočasno zdravljenje z ribavirinom in katerokoli od teh dveh učinkovin. Če se ravni HIV-RNA povišajo, je treba znova preučiti sočasno uporabo ribavirina z zaviralci reverzne transkriptaze.

Didanozin (ddI): Sočasna uporaba ribavirina in didanozina ni priporočljiva. Če se didanozin uporablja sočasno z ribavirinom, se izpostavljenost didanozinu ali njegovemu aktivnemu presnovku (dideoksiadenozin 5'-trifosfat) *in vitro* poveča. Pri uporabi ribavirina so poročali o usodni jetrni odpovedi kot tudi o periferni nevropatiji, pankreatitisu in simptomatski hiperlaktatemiji/laktacidozi.

Azatioprin: Zaradi inhibitornega učinka na inozin-monofosfat-dehidrogenazo lahko ribavirin vpliva na presnovo azatioprina, kar lahko privede do kopičenja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP). Le-tega so povezovali z mielotoksičnostjo pri bolnikih, ki so se zdravili z azatioprinom. Uporabi ribavirina in peginterferona alfa-2a sočasno z azatioprinom se je treba izogibati. V posameznih primerih, kjer je korist sočasnega zdravljenja z ribavirinom in azatioprinom večja kot možno tveganje, je med sočasnim zdravljenjem z azatioprinom priporočljivo skrbno spremljanje hematoloških parametrov, da se lahko ugotovijo znaki mielotoksičnosti. V primeru pojava znakov mielotoksičnosti je treba zdravljenje z obema zdraviloma prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s sočasno okužbo z virusoma HIV in HCV

Pri 47 bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV, ki so zaključili 12-tedensko farmakokinetsko podštudijo, s katero so preučevali vpliv ribavirina na znotrajcelično fosforilacijo

nekaterih zaviralcev nukleozidne reverzne transkriptaze (lamivudin in zidovudin ali stavudin), niso opazili nobenih očitnih znakov o medsebojnem delovanju zdravil. Kljub temu so bili, zaradi visoke variabilnosti, intervali zaupanja precej široki. Na plazemsko izpostavljenost ribavirina ni vplivala sočasna uporaba zaviralcev nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTIs - *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*).

O poslabšanju anemije zaradi ribavirina so poročali, kadar je bil zidovudin del sheme zdravljenja HIV, čeprav natančen mehanizem ni znan. Zaradi povečanega tveganja za anemijo sočasna uporaba ribavirina in zidovudina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je bila ugotovljena anemija, je smiselno razmisliti o zamenjavi zidovudina v kombinaciji protivirusnih zdravil. To je lahko še posebej pomembno pri bolnikih, pri katerih je znano, da so imeli v preteklosti že anemijo zaradi jemanja zidovudina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Predklinični podatki: Ribavirin je pri vseh živalskih vrstah, pri katerih so bile opravljene zadostne študije, pomembno izkazal teratogeni potencial in je bil embriotoksičen ali oboje v odmerkih, precej manjših od priporočenega odmerka za človeka. Beležili so malformacije lobanje, ustnega neba, oči, čeljusti, udov, okostja in prebavil. Pogostnost in resnost teratogenih učinkov sta se povečevali z večanjem odmerka ribavirina. Preživetje plodov in potomcev je bilo zmanjšano.

Bolnice: Nosečnice ribavirina ne smejo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Izjemno skrbno je treba paziti, da se prepreči zanositev bolnice. Zdravljenja z ribavirinom ne smete uvesti, dokler ne dobite negativnega izvida nosečnostnega testa tik pred začetkom zdravljenja. Vsaka kontracepcijska metoda lahko zataji. Zato je bistvenega pomena, da ženske v rodni dobi uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 4 mesece po njem; v tem času je treba vsak mesec rutinsko opraviti nosečnostni test. Če bolnica med zdravljenjem ali v roku štirih mesecev po koncu zdravljenja kljub temu zanosi, jo je treba opozoriti na pomembno tveganje za teratogeno delovanje ribavirina na zarodek.

Bolniki in njihove partnerice: Izjemno skrbno je treba paziti, da se prepreči zanositev pri partnericah bolnikov, ki jemljejo ribavirin. Ribavirin se namreč kopiči intracelularno in se iz telesa izloča zelo počasi. Pri študijah na živalih je ribavirin povzročil spremembe sperme pri odmerkih, manjših od kliničnega odmerka. Ni znano, ali bo ribavirin, ki je vsebovan v spermi, svoje znane teratogene učinke ob oploditvi prenesel na človeški zarodek ali plod.. Moškimi bolnikom ali njihovim partnericam v rodni dobi je treba zato svetovati, naj istočasno uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z ribavirinom in še 7 mesecev po koncu zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti nosečnostni test. Moškimi z nosečo partnerico je treba naročiti, naj uporabljajo kondom, da se čimbolj zmanjša prehajanje ribavirina v partnerko.

Dojenje: Ni znano, ali se ribavirin pri ljudeh izloča v materino mleko. Zaradi nevarnosti pojava neželenih reakcij pri dojenih dojenčkih je treba dojenje ukiniti pred pričetkom zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Ribavirin AbbVie nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa ima peginterferon alfa-2a ali interferon alfa-2a, uporabljen v kombinaciji z ribavirinom, lahko tovrsten učinek. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za peginterferon alfa-2a ali interferon alfa-2a.

4.8 Neželeni učinki

Za dodatne neželene učinke peginterferona alfa-2a ali interferona alfa-2a glejte informacije o predpisovanju teh učinkovin.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2a, so v glavnem enaki tistim, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Kronični hepatitis C

Neželeni učinki, o katerih so pri zdravljenju z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a v odmerku 180 mikrogramov poročali najpogosteje, so bili večinoma blagi do zmerni. Večinoma so jih lahko odpravili brez prekinitve zdravljenja.

Kronični hepatitis C pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali

Celokupno je varnostni profil zdravljenja z ribavirinom v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali, podoben kot pri bolnikih, ki se še niso zdravili. V kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa-2b ali ribavirinom niso odzvali in ki so zdravljenje prejeli 48 ali 72 tednov, je bilo prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov ali laboratorijskih nenormalnosti peginterferona alfa-2a 6 %, zaradi ribavirina pa 7 %, od tega v 48-tedenskih terapevtskih krakih 12 % in v 72-tedenskih terapevtskih krakih 13 %. Podobno so pri bolnikih s cirozo ali s prehodom v cirozo zdravljenje s peginterferonom alfa-2a in zdravljenje z ribavirinom pogosteje prekinili v 72-tedenskih terapevtskih krakih (13 % in 15 %) kot v 48-tedenskih terapevtskih krakih (6 % in 6 %). Bolniki, pri katerih so prejšnje zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa-2a ali z ribavirinom prekinili zaradi hematološke toksičnosti, niso bili vključeni v to preskušanje.

V drugem kliničnem preskušanju so neodzivne bolnike z napredovalo fibrozo ali cirozo (stopnja 3 do 6 po Ishaku) in izhodiščno koncentracijo trombocitov tudi tako nizko kot je $50.000/\text{mm}^3$ zdravili 48 tednov. Hematološke laboratorijske nenormalnosti, o katerih so poročali v prvih 20 tednih preskušanja, vključujejo anemijo (pri 26 % bolnikov je bila raven hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$), nevtropenijo (pri 30 % bolnikov je bila vrednost ANC $< 750/\text{mm}^3$) in trombocitopenijo (pri 13 % bolnikov je bilo število trombocitov $< 50.000/\text{mm}^3$) (glejte poglavje 4.4).

Sočasna okužba s kroničnim hepatitisom C in virusom humane imunske pomanjkljivosti

Pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV, so bili profili kliničnih neželenih učinkov peginterferona alfa-2a v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom podobni tistim, o katerih so poročali pri bolnikih, okuženih samo z virusom HCV. Pri bolnikih, okuženih z virusoma HIV in HCV, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a, so pri $\geq 1 \%$ do $\leq 2 \%$ bolnikov poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih: hiperlaktacidemija/laktacidoza, gripa, pljučnica, čustvena labilnost, apatija, tinitus, faringolaringealna bolečina, heilitis, pridobljena lipodistrofija in kromaturija. Zdravljenje s peginterferonom alfa-2a je bilo povezano z zmanjšanjem absolutnega števila celic CD4+ v prvih 4 tednih, brez zmanjšanja odstotka celic CD4+. Zmanjšanje števila celic CD4+ je bilo reverzibilno in se je popravilo po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja. Uporaba peginterferona alfa-2a ni imela opaznega negativnega vpliva na nadzor viremije HIV med samim zdravljenjem ali pozneje med spremljanjem bolnikov. Za sočasno okužene bolnike s številom celic CD4+ $< 200/\mu\text{l}$ so na voljo le maloštevilni podatki o varnosti zdravila (glejte povzetek glavnih značilnosti za peginterferon alfa-2a).

Preglednica 5 Prikazuje neželene učinke, ki so jih zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a.

Preglednica 5: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, okuženih z virusom HCV, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Pogostnost ni znana
	≥ 1/10	≥ 1/100 do < 1/10	≥ 1/1000 do < 1/100	≥ 1/10.000 do < 1/1000	< 1/10.000	
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba zgornjih dihal, bronhitis, oralna kandidiaza, herpes simpleks	okužba spodnjih dihalnih poti, pljučnica, okužbe sečil, okužbe kože	endokarditis, vnetje zunanjega sluhovoda		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			maligne jetrne novotvorbe			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, nevtropenijo	trombocitopenija, limfadenopatija		pancitopenija	aplastična anemija	čista aplazija rdečih krvnih celic
Bolezni imunskega sistema			sarkaidoza, tiroiditis	anafilaksija, sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis	idiopatična ali trombotična trombocitopenična purpura	zavrnitev jetrnega ali ledvičnega presadka, bolezen Vogt-Koyanagi-Harada
Bolezni endokrinega sistema		hipotiroidizem, hipertiroidizem	sladkorna bolezen			
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		dehidracija			
Psihiatrične motnje	depresija, nespečnost	spremembe razpoloženja, čustvene motnje, anksioznost, agresija, živčnost, zmanjšana spolna slaba	samomorilne misli, halucinacije, jeza	samomor, psihotične motnje		manija, bipolarni motnje, morilske misli

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Pogostnost ni znana
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ do $< 1/10$	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$	$< 1/10.000$	
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, zmanjšana koncentracija	motnje spomina, sinkopa, šibkost, migrena, hipestezija, hiperestezija, parestezija, tremor, motnje okusa, nočne more, somnolenca	periferna nevropatija	koma, konvulzije, paraliza obraznih živcev		
Očesne bolezni		zamegljen vid, očesne bolečine, vnetje očesa, kseroftalmija	mrežnična krvavitev	očesna nevropatija, edem papile vidnega živca, bolezen žil mrežnice, retinopatija, roženične razjede	izguba vida	resni odstop mrežnice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavlava, ušesne bolečine	izguba sluha			
Srčne bolezni		tahikardija, palpitanje, periferni edem		miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, angina, supraventikularna tahikardija, aritmija, atrijska fibrilacija, perikarditis		
Žilne bolezni		zardevanje	hipertenzija	možganske krvavitve		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja, kašelj	dispneja ob naporu, epistaksa, nazofaringitis, kongestija sinusov, kongestija nosne sluznice, rinitis, vneto grlo	sopenje	intersticijski pnevmonitis s smrtnim izidom, pljučna embolija		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Pogostnost ni znana
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ do $< 1/10$	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$	$< 1/10.000$	
Bolezni prebavil	driska, slabost, trebušne bolečine	bruhanje, dispepsija, disfagija, razjede v ustih, krvavitve iz dlesni, glositis, stomatitis, napenjanje, zaprtje, suha usta	krvavitve v prebavilih, heilitis, gingivitis	peptična razjeda, pankreatitis		Ishemični kolitis, ulcerozni kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			poslabšano delovanje jeter	jetrna odpoved, holangitis, zamaščena jetra		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, dermatitis, pruritus, suha koža	izpuščaj, povečano potenje, psoriaza, urtikarija, ekcem, kožne bolezni, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, nočno potenje			toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem, multiformni eritem	
Mišično-skeletne motnje in motnje veznega tkiva	mialgija, artralgija	bolečine v hrbtu, artritis, mišična šibkost, bolečine v kosteh, bolečine v vratu, mišično-skeletne bolečine, mišični krči		miozitis		rabdomioliza
Bolezni ledvic in sečil						ledvična odpoved, nefrotski sindrom
Motnje reprodukcije in dojk		impotenca				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, tresenje zaradi mrzlice, bolečina, astenija, utrujenost, reakcija na mestu injiciranja, razdražljivost	bolečine v prsih, gripi podobna bolezen, splošno slabo počutje, letargija, vročinski oblivi, žeja				
Preiskave		zmanjšanje telesne mase				

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Pogostnost ni znana
	≥ 1/10	≥ 1/100 do < 1/10	≥ 1/1000 do < 1/100	≥ 1/10.000 do < 1/1000	< 1/10.000	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				prevelik odmerek		

* Zabeleženo v pomarketinških izkušnjah

Laboratorijske vrednosti: V kliničnih preskušanjih ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a je bilo mogoče anomalije laboratorijskih vrednosti uravnati s prilagoditvijo odmerka (glejte poglavje 4.2). Pri kombiniranem zdravljenju s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom je imelo do 2 % bolnikov povišane vrednosti ALT, zaradi katerih je prišlo do prilagoditve odmerka ali prekinitve zdravljenja.

Hemoliza je toksični neželeni učinek zdravila, ki omejuje odmerek pri zdravljenju z ribavirinom. Pri bolnikih, ki so prejeli 48-tedensko zdravljenje s 1000/1200 mg ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a, so pri 15 % bolnikov opazili znižanje vrednosti hemoglobina na < 10 g/dl, pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje v kombinaciji z interferonom alfa-2a, pa so to znižanje opazili pri 19 % bolnikov. Pri bolnikih, ki so 24 tednov prejeli 800 miligramov ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a, so se vrednosti hemoglobina znižale na < 10 g/dl pri 3 % bolnikov. V večini primerov se je znižanje vrednosti hemoglobina pojavilo zgodaj v obdobju zdravljenja in se je stabiliziralo sočasno s kompenzacijskim povišanjem vrednosti retikulocitov.

Večina primerov anemije, levkopenije in trombocitopenije je bila blagih (1. stopnje po WHO). O laboratorijskih spremembah 2. stopnje po WHO so poročali za hemoglobin (4 % bolnikov), levkocite (24 % bolnikov) in trombocite (2 % bolnikov). Pri 24 % (216/887) in 5 % (41/887) bolnikov, ki so 48 tednov prejeli 1000/1200 miligramov ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a, so poročali tudi o zmerni (absolutno število nevtrofilcev (ANC - *absolute neutrophil count*): 0,749–0,5 x 10⁹/l) in hujši (ANC: < 0,5 x 10⁹/l) nevtropeniji.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a, so poročali o povišanju vrednosti sečne kisline in indirektnega bilirubina v povezavi s hemolizo, vendar so se te vrednosti povrnile na začetne vrednosti do konca četrtega tedna po koncu zdravljenja. V redkih primerih (2/755) je bilo to povezano s klinično manifestacijo (akutni protin).

Laboratorijske vrednosti pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV

Četudi se je hematološka toksičnost v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije pogosteje pojavljala pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HIV in HCV, so lahko pri večini teh bolnikov toksične učinke uravnali s prilagoditvijo odmerka in uporabo ravnih faktorjev. Zaradi njih je bila le redko potrebna predčasna ukinitve zdravljenja. O znižanju vrednosti ANC pod 500 celic/mm³ so poročali pri 13 % bolnikov, ki so prejeli monoterapijo s peginterferonom alfa-2a, in 11 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje. O zmanjšanju števila trombocitov pod 50.000/mm³ so poročali pri 10 % bolnikov, ki so prejeli monoterapijo s peginterferonom alfa-2a, in 8 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje. O anemiji (hemoglobin < 10 g/dl) so poročali pri 7 % bolnikov, ki so prejeli monoterapijo s peginterferonom alfa-2a, in 14 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja ribavirina. Pri osebah, ki so zaužile odmerke več kot štirikrat večji od največjega priporočenega odmerka, so poročali o hipokalcemiji in hipomagneziemiji. V mnogih od teh primerov je bil ribavirin dan intravensko (injiciran). Zaradi velikega volumna porazdelitve ribavirina večjih količin ribavirina ni mogoče učinkovito odstraniti iz telesa s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05A B04.

Mehanizem delovanja: Ribavirin je sintetični nukleozidni analog, ki je pokazal aktivnost proti nekaterim virusom RNK in DNK *in vitro*. Mehanizem delovanja, prek katerega ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a ali interferonom alfa-2a deluje proti virusu HCV, ni znan.

Vrednosti HCV-RNA se pri odzivnih bolnikih s hepatitisom C, ki so prejeli zdravljenje s 180 µg peginterferona alfa-2a, zmanjšujejo v dveh fazah. Prva faza zmanjšanja se pojavi 24 do 36 ur po prvem odmerku peginterferona alfa-2a, sledi pa ji druga faza zmanjšanja, ki pri bolnikih, ki dosežejo trajni odziv, traja naslednjih 4 do 16 tednov. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s kombinacijo ribavirina in pegiliranega interferona alfa-2a ali interferona alfa, ribavirin ni imel pomembnega vpliva na začetno virusno kinetiko v prvih 4 do 6 tednih.

Peroralne pripravke ribavirina v monoterapiji so proučevali v več kliničnih preskušanjih kot možnost zdravljenja kroničnega hepatitisa C. Izsledki teh raziskav so pokazali, da monoterapija z ribavirinom ni imela učinka na uničenje virusa hepatitisa (HCV-RNA) ali na izboljšanje jetrnega histološkega izvida po 6 do 12 mesecih zdravljenja in nadaljnjih 6 mesecih spremljanja bolnikov.

Klinična učinkovitost in varnost

Ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a

Napoved odzivnosti

Glejte preglednico 2 v poglavju 4.2.

Rezultati študije pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Učinkovitost in varnost kombinacije ribavirina in peginterferona alfa-2a je bila ugotovljena v dveh ključnih študijah (NV15801 + NV15942), v katerih je sodelovalo skupno 2405 bolnikov. Študijsko populacijo so sestavljali predhodno z interferoni nezdravljeni bolniki s kroničnim hepatitisom C, z merljivo serumsko koncentracijo HCV RNA, s povečano koncentracijo ALT in z izvidom jetrne biopsije v skladu z diagnozo kroničnega hepatitisa. V študijo NR15961 so bili vključeni samo bolniki, sočasno okuženi z virusoma HIV in HCV (glejte preglednico 14). Pri teh bolnikih so poročali o stabilnem stanju bolezni HIV in povprečnem številu T celic CD4 približno 500 celic/µl.

V študiji NV15801 (zdravljenje je prejelo 1121 bolnikov) so primerjali učinkovitost 48-tedenskega zdravljenja s peginterferonom alfa-2a (180 µg enkrat na teden) in ribavirinom (1000/1200 mg na dan) v primerjavi z monoterapijo s peginterferonom alfa-2a ali kombinirano terapijo z interferonom alfa-2b

in ribavirinom. Kombinacija peginterferona alfa-2a in ribavirina je bila znatno učinkovitejša kot kombinacija interferona alfa-2b in ribavirina ali monoterapija s peginterferonom alfa-2a.

V študiji NV15942 (zdravljenje je prejelo 1284 bolnikov) so primerjali učinkovitost dveh trajanj zdravljenja (24 tednov in 48 tednov) in dveh odmerkov ribavirina (800 mg v primerjavi s 1000/1200 mg).

Za sheme zdravljenja, trajanje zdravljenja in rezultate študije za bolnike, okužene samo z virusom HCV, in bolnike, sočasno okužene z virusoma HIV in HCV, glejte preglednice 6, 7, 8 in 14. Po meritvah na testu HCV COBAS AMPLICOR™ različice 2.0 (meja detekcije 100 kopij/ml, enakovredno 50 i.e./ml) je bil virološki odziv opredeljen kot nezaznavna vrednost HCV-RNA in trajni odziv kot en negativni vzorec približno 6 mesecev po koncu zdravljenja.

Preglednica 6: Virološki odziv celotne populacije (vključno z bolniki z jetrno cirozo ali brez)

	Študija NV15942		Študija NV15801	
	Ribavirin 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 mikrogramov (N = 436) 48 tednov		Ribavirin 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 mikrogramov (N = 453) 48 tednov	
			Ribavirin 1000/1200 mg in interferon alfa-2b 3 milijone i.e. (N = 444) 48 tednov	
Odziv ob koncu zdravljenja	68 %		69 %	
Celoten trajni odziv	63 %		54 %*	

*95 % IZ za razliko: Vrednost p 3 % do 16 % (pri stratificiranem Cochran-Mantel Haenszelovem testu) = 0,003

Virološki odzivi bolnikov, okuženih samo z virusom HCV, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a, v odnosu do genotipa in virusnega bremena pred zdravljenjem, so navedeni v preglednici 7, v povezavi z genotipom, virusnim bremenom pred zdravljenjem in hitrim virološkim odzivom v 4. tednu pa v preglednici 8. Rezultati študije NV15942 zagotavljajo utemeljitev za priporočene režime zdravljenja na osnovi genotipa, virusnega bremena na začetku zdravljenja ter virološkega odziva v 4. tednu (glejte preglednice 1, 7, in 8).

Na razliko med režimi zdravljenja v splošnem ni vplivala prisotnost/odsotnost jetrne ciroze; zato priporočila za zdravljenje za genotipe 1, 2 ali 3 niso odvisna od teh lastnosti ob začetku zdravljenja.

Preglednica 7: Trajni virološki odziv na osnovi genotipa in virusnega bremena pred zdravljenjem po kombiniranem zdravljenju z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a

	Študija NV15942				Študija NV15801	
	Ribavirin 800 mg in PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 tednov	Ribavirin 1000/1200 mg in PEG-IFN alfa-2a 180 µg 24 tednov	Ribavirin 800 mg in PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 tednov	Ribavirin 1000/1200 mg in PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 tednov	Ribavirin 1000/1200 mg in PEG-IFN alfa-2a 180 µg 48 tednov	Ribavirin 1000/1200 mg in interferon alfa-2b 3 milijone i.e. 48 tednov
Genotip 1	29 % (29/101)	42 % (49/118)†	41 % (102/250)*	52 % (142/271)*†	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Nizko virusno breme	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)

Visoko virusno breme	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Genotip 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Nizko virusno breme	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Visoko virusno breme	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Genotip 4	0 % (0/5)	67 % (8/12)	63 % (5/8)	82 % (9/11)	77 % (10/13)	45 % (5/11)

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

*1000/1200 mg ribavirina + 180 μ g peginterferona alfa-2a, 48 tednov v primerjavi z 800 mg ribavirina + 180 μ g peginterferona alfa-2a, 48 tednov: Razmerje obetov (95 % IZ) = 1,52 (1,07 do 2,17); vrednost P (pri stratificiranem Cochran-Mantel Haenszelovem testu) = 0,020

†1000/1200 mg ribavirina + 180 μ g peginterferona alfa-2a, 48 tednov v primerjavi z 1000/1200 mg ribavirina + 180 μ g peginterferona alfa-2a, 24 tednov: Razmerje obetov (95 % IZ) = 2,12 (1,30 do 3,46); vrednost P (pri stratificiranem Cochran-Mantel Haenszelovem testu) = 0,002

V študijah NV15942 in ML17131 so preučevali možnost skrajšanja zdravljenja na 24 tednov pri bolnikih z genotipoma 1 in 4 na osnovi trajnega hitrega virološkega odziva pri bolnikih s hitrim virološkim odzivom v 4. tednu (glejte preglednico 8).

Preglednica 8: Trajni virološki odziv na osnovi hitrega virusnega odziva v 4. tednu za genotipa 1 in 4 po kombiniranem zdravljenju z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a pri bolnikih, okuženih z virusom HCV

Študija NV15942		Študija ML17131	
	Ribavirin 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 μg 24 tednov	Ribavirin 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 μg 48 tednov	Ribavirin 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 μg 24 tednov
Genotip 1 z RVR	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Nizko virusno breme	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Visoko virusno breme	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotip 1 brez RVR	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Nizko virusno breme	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Visoko virusno breme	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotip 4 z RVR	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotip 4 brez RVR	(3/6)	(4/6)	-

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

RVR = hiter virološki odziv (nemerljiva/nezaznavna koncentracija HCV-RNA) v 4. tednu in nemerljiva koncentracija HCV-RNA v 24. tednu

Podatki, čeprav maloštevilni, so pokazali, da je lahko skrajšanje zdravljenja na 24 tednov povezano z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte preglednico 9).

Preglednica 9: Ponovitev boleznih ob koncu zdravljenja pri populaciji s hitrim virološkim odzivom

	Študija NV15942		Študija NV15801
	Ribavirin 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 24 tednov	Ribavirin 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tednov	Ribavirin 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tednov
Genotip 1 z RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Nizko virusno breme	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Visoko virusno breme	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotip 4 z RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

V študiji NV17317 so preučevali možnost skrajšanja zdravljenja na 16 tednov pri bolnikih z genotipom 2 ali 3 na osnovi trajnega hitrega virološkega odziva pri bolnikih s hitrim virološkim odzivom do 4. tedna (glejte preglednico 10).

V študiji NV17317 z bolniki, okuženimi z virusnim genotipom 2 ali 3, so vsi bolniki 16 ali 24 tednov prejeli 180 µg peginterferona alfa-2a subkutano, enkrat na teden, in 800 mg ribavirina. 16-tedensko zdravljenje je povzročilo nižji trajni virusni odziv (65 %) kot 24-tedensko zdravljenje (76 %) ($p < 0,0001$).

V retrospektivni analizi podskupine so preučevali tudi trajni virološki odziv po 16 tednih zdravljenja in 24 tednih zdravljenja, ki so ga do 4. tedna dosegli bolniki z negativnim izvidom na HCV-RNA in nizkim začetnim virusnim bremenom (glejte preglednico 10).

Preglednica 10: Pregled trajnega virološkega odziva na osnovi hitrega virološkega odziva do 4. tedna za genotip 2 ali 3 po kombiniranem zdravljenju z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a pri bolnikih, okuženih z virusom HCV

Študija NV17317				
	Ribavirin 800 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 16 tednov	Ribavirin 800 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 24 tednov	Razlika v zdravljenju (95 % IZ)	Vrednost P
Genotip 2 ali 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % (-15,5 %; -0,06 %)	P < 0,0001
Genotip 2 ali 3 z RVR	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % (-12,8 %; -3,7 %)	P = 0,0006
Nizko virusno breme	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % (-12 %; 0,9 %)	P = 0,11
Visoko virusno breme	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % (-15,9 %; -3,6 %)	P = 0,002

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml na začetku

Visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml na začetku

RVR = hiter virološki odziv (negativni izvid na HCV-RNA) do 4. tedna

Trenutno ni znano, ali pri skrajšanju zdravljenja na 16 tednov visoki odmerek ribavirina (npr. 1000/1200 mg/dan glede na telesno maso) povzroči višje stopnje trajnega virološkega odziva kot odmerek 800 mg/dan.

Podatki so pokazali, da je skrajšanje zdravljenja na 16 tednov povezano z večjim tveganjem za ponovitev bolezni (glejte preglednico 11).

Preglednica 11: Ponovitev bolezni po koncu zdravljenja pri bolnikih z genotipom 2 ali 3 s hitrim virološkim odzivom

Študija NV17317				
	Ribavirin 800 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 16 tednov	Ribavirin 800 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 24 tednov	Razlika v zdravljenju (95 % IZ)	Vrednost P
Genotip 2 ali 3 z RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % (5,2 %; 13,6 %)	P < 0,0001
Nizko virusno breme	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % (0,6 %; 10,3 %)	P = 0,04
Visoko virusno breme	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % (5,6 %; 17,4 %)	P = 0,0002

Kronični hepatitis C pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali

V študiji MV17150 so bili bolniki, ki se na prejšnje zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa-2b in z ribavirinom niso odzvali, randomizirani v štiri različne sheme zdravljenja:

- peginterferon alfa-2a v odmerku 360 µg/teden 12 tednov, čemur je sledil odmerek 180 µg/teden nadaljnjih 60 tednov
- peginterferon alfa-2a v odmerku 360 µg/teden 12 tednov, čemur je sledil odmerek 180 µg/teden nadaljnjih 36 tednov
- peginterferon alfa-2a v odmerku 180 µg/week 72 tednov
- peginterferon alfa-2a v odmerku 180 µg/week 48 tednov

Vsi bolniki so v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a prejeli tudi ribavirin (1000 ali 1200 mg/dan). Po končanem zdravljenju so bolnike iz vseh skupin spremljali še 24 tednov.

Multipla regresija in skupna analiza skupin, s katerimi so ocenjevali vpliv trajanja zdravljenja in uporabo indukcijskega odmerjanja, so jasno pokazale, da je 72-tedensko trajanje zdravljenja primarno gonilo za doseg trajnega virološkega odziva. Razlike v trajnem virološkem odzivu glede na trajanje zdravljenja, demografijo in najboljši odziv na prejšnje zdravljenje so prikazane v preglednici 12.

Preglednica 12: Virološki odziv v 12. tednu (VO) in trajni virološki odziv (TVO) pri bolnikih, ki so imeli virološki odziv v 12. tednu po kombiniranem zdravljenju z ribavirinom peginterferona alfa-2a. Zdravili so bolnike, ki se na prejšnje zdravljenje s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom niso odzvali

	Ribavirin 1000/1200 mg In peginterferon alfa-2a 360/180 ali 180 µg 72 ali 48 tednov (N = 942) Bolniki z virološkim odzivom v 12. tednu^a (N = 876)	Ribavirin 1000/1200 mg in peginterferon alfa- 2a 360/180 ali 180 µg 72 tednov (N = 473) Trajni virološki odziv pri bolnikih z virološkim odzivom v 12. tednu^b (N = 100)	Ribavirin 1000/1200 mg in peginterferon alfa- 2a 360/180 ali 180 µg 48 tednov (N = 469) Trajni virološki odziv pri bolnikih z virološkim odzivom v 12. tednu^b (N = 57)
Skupno	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Nizko virusno breme	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Visoko virusno breme	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotip 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Nizko virusno breme	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Visoko virusno breme	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotip 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Nizko virusno breme	(2/5)	-	(1/2)
Visoko virusno breme	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Stanje ciroze			
Ciroza	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
Brez ciroze	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Najboljši odziv med prejšnjim zdravljenjem			
≥ 2 log ₁₀ znižanje HCV RNA	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
< 2 log ₁₀ znižanje HCV RNA	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Brez najboljšega prejšnjega odziva	19 % (84/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

Visoko virusno breme => 800.000 i.e./ml, nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml.

a Bolniki, ki so virusno supresijo (nemerljiva koncentracija HCV RNA, < 50 i.e/ml) dosegli v 12. tednu, so vključeni v skupino z virološkim odzivom pri 12. tednu. Bolniki brez rezultata na HCV RNA v 12. tednu v analizo niso bili vključeni.

b Bolniki, ki so virusno supresijo dosegli v 12. tednu, vendar nimajo rezultata na HCV RNA po koncu spremljevalnega obdobja, so upoštevani kot bolniki brez odziva.

V študiji HALT-C so bolniki s kroničnim hepatitisom C in napredovalo fibrozo ali cirozo, ki se niso odzvali na prejšnje samostojno zdravljenje z interferonom alfa ali pegiliranim interferonom alfa oziroma zdravljenje v kombinaciji z ribavirinom, zdravili s peginterferonom alfa-2a v odmerku 180 mcg/teden in ribavirinom v odmerku 1000/1200 mg dnevno. Bolniki, ki so nezaznavno količino HCV RNA dosegli po 20. tednih zdravljenja, so nadalje prejeli kombinirano zdravljenje s peginterferonom alfa-2a in ribavirinom skupno 48 tednov in so bili nato spremljani dodatnih 24 tednov po zaključku zdravljenja. Verjetnost trajnega virološkega odziva je bila različna glede na prejšnjo shemo zdravljenja (glejte preglednico 13).

Preglednica 13: Trajni virološki odziv v študiji HALT-C glede na prejšnjo shemo zdravljenja pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali.

Prejšnje zdravljenje	Ribavirin 1000/1200 mg in peginterferon alfa-2a 180 µg 48 tednov
Interferon	27 % (70/255)
Pegilirani interferon	34 % (13/38)
Interferon in ribavirin	13 % (90/692)
Pegilirani interferon in ribavirin	11 % (7/61)

Bolniki, okuženi z virusom HCV, z normalnimi vrednostmi ALT

V študiji NR16071 so bolnike, okužene z virusom HCV, z normalnimi vrednostmi ALT randomizirali tako, da so v eni skupini 24 ali 48 tednov prejeli 180 mikrogramov peginterferona alfa-2a na teden in 800 miligramov ribavirina na dan, čemur je sledilo 24-tedensko obdobje spremljanja brez zdravljenja. Druga skupina pa v 72-tedenskem obdobju zdravljenja ni prejela. Trajni virološki odziv v obeh terapevtskih krakih te študije je bil podoben pripadajočima terapevtskima krakoma iz študije NV15942.

Otroci in mladostniki

V študiji CHIPS (mednarodni študiji pri otrocih s kroničnim hepatitisom C), ki jo je sponzoriral raziskovalec, je 65 otrok in mladostnikov (od 6 do 18 let) s kronično okužbo z virusom HCV 24 tednov (genotipa 2 in 3) ali 48 tednov (drugi genotipi) prejelo peginterferon alfa-2a v odmerku 100 mikrogramov/m² sc enkrat na teden in ribavirin v odmerku 15 mg/kg/dan. Predhodni in omejeni podatki o varnosti niso pokazali pomembnega odstopanja od znanega varnostnega profila kombiniranega zdravljenja pri odraslih s kronično okužbo z virusom HCV, vendar, kar je pomembnejše, o potencialnem vplivu na rast niso poročali. Rezultati učinkovitosti so bili podobni rezultatom, o katerih so poročali pri odraslih.

Bolniki s sočasno okužbo z virusoma HIV in HCV

Virološki odzivi v odvisnosti od genotipa in virusnega bremena pred zdravljenjem po kombiniranem zdravljenju z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV, so povzeti v preglednici 14.

Preglednica 14: Trajni virološki odziv v odvisnosti od genotipa in virusnega bremena pred zdravljenjem po kombiniranem zdravljenju z ribavirinom in peginterferonom alfa-2a pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV

	Študija NR15961		
	Interferon alfa-2a 3 milijone i.e. in ribavirin 800 mg 48 tednov	Peginterferon alfa-2a 180 µg in placebo 48 tednov	Peginterferon alfa-2a 180 µg in ribavirin 800 mg 48 tednov
Vsi bolniki	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotip 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Nizko virusno breme	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Visoko virusno breme	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotip 2/3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Nizko virusno	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)

breme			
Visoko virusno breme	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

Nizko virusno breme = ≤ 800.000 i.e./ml; visoko virusno breme = > 800.000 i.e./ml

* 180 μ g peginterferona alfa-2a in 800 mg ribavirina v primerjavi s 3 milijone i.e. interferona alfa-2a in 800 mg ribavirina: Razmerje obetov (95 % IZ) = 5,40 (3,42 do 8,54); vrednost P (pri stratificiranem Cochran-Mantel Haenszelovem testu) = $< 0,0001$

* 180 μ g peginterferona alfa-2a in 800 mg ribavirina v primerjavi s 180 μ g peginterferona alfa-2a: Razmerje obetov (95 % IZ) = 2,89 (1,93 do 4,32); vrednost P (pri stratificiranem Cochran-Mantel Haenszelovem testu) = $< 0,0001$

* 3 milijone i.e. interferona alfa-2a in 800 mg ribavirina v primerjavi s 180 μ g peginterferona alfa-2a: Razmerje obetov (95 % IZ) = 0,53 (0,33 do 0,85); vrednost P (pri stratificiranem Cochran-Mantel Haenszelovem testu) = $< 0,0084$

Nadaljnja študija (NV18209) pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HCV genotipa 1 in HIV, je primerjala zdravljenje s 180 μ g peginterferona alfa-2a na teden in 800 mg ali 1000 mg ribavirina (< 75 kg/1200 mg (≥ 75 kg)) dnevno 48 tednov. Študija ni bila zasnovana, da bi obravnavala učinkovitost. Varnostna profila pri obeh skupinah z ribavirinom sta bila skladna z znanim varnostnim profilom zdravljenja s kombinacijo peginterferona alfa-2a in ribavirinom. Med profiloma prav tako niso opazili bistvenih razlik, razen manjšega povečanja anemije v skupini z visokimi odmerki ribavirina.

Ribavirin v kombinaciji z interferonom alfa-2a

V kliničnih preskušanjih so primerjali terapevtsko učinkovitost interferona alfa-2a samega in v kombinaciji s peroralnim ribavirinom pri predhodno nezdravljenih bolnikih in bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila, ki so imeli virološko, biokemično in histološko potrjen kronični hepatitis C. Šest mesecev po koncu zdravljenja so ocenili trajni biokemični in virološki odziv ter histološko izboljšanje.

Pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila, so zabeležili statistično pomembno desetkratno povečanje (s 4 % na 43 %; $p < 0,01$) trajnega virološkega in biokemičnega odziva (M23136; N = 99). Ta koristen učinek kombiniranega zdravljenja se je odražal tudi v stopnjah odziva glede na genotip HCV ali virološke breme na začetku zdravljenja. V krakih kombiniranega zdravljenja in monoterapije z interferonom so bili odstotki trajnega odziva pri bolnikih s HCV genotipa 1 28 % v primerjavi z 0 %, pri ostalih genotipih pa 58 % v primerjavi z 8 %. Kombinirano zdravljenje potrjuje tudi histološko izboljšanje. Manjše objavljene študije pri predhodno nezdravljenih bolnikih (N = 40) so poročale o podpornih pozitivnih izsledkih (monoterapija v primerjavi s kombiniranim zdravljenjem; 6 % v primerjavi z 48 %, $p < 0,04$) pri uporabi interferona alfa-2a (3 milijone i.e. trikrat na teden) z ribavirinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ribavirin se hitro absorbira po peroralni uporabi enkratnega odmerka (mediani T_{max} = 1–2 uri). Povprečni končni razpolovni čas ribavirina po enkratnem odmerku ribavirina traja od 140 do 160 ur. Podatki o ribavirinu iz literature kažejo, da je absorpcija ribavirina obsežna, približno 10 % radioaktivno označenega odmerka pa se izloči z blatom. Kljub temu je absolutna biološka uporabnost zdravila približno 45 % do 65 %, verjetno zaradi presnove pri prvem prehodu skozi jetra. Po enkratnih odmerkih od 200 do 1200 miligramov ribavirina je odvisnost AUC_{0-t} od odmerka linearna. Po enkratnih odmerkih 600 miligramov ribavirina je povprečni navidezni peroralni očistek ribavirina od 22 do 29 litrov/uro. Po uporabi ribavirina je volumen porazdelitve približno 4500 litrov. Ribavirin se ne veže na plazemske beljakovine.

Za ribavirin so dokazali veliko inter- in intraindividualno farmakokinetično variabilnost po enkratnem peroralnem odmerku (variabilnost pri posamezniku je bila približno $\leq 25\%$ tako za AUC kot za C_{max}). To je lahko posledica obsežne presnove pri prvem prehodu skozi jetra in porazdelitve v okviru krvnega prostora in iz njega.

Prehajanje ribavirina v neplazemskih prostorih so najobsežneje proučevali na rdečih krvnih celicah in ugotovili, da poteka predvsem preko ekvilibrativnega nukleozidnega prenašalca tipa es. Ta vrsta prenašalca je prisotna na skoraj vseh vrstah celic in je morda odgovorna za velik porazdelitveni volumen ribavirina. Razmerje koncentracij ribavirina v polni krvi v primerjavi s plazmo je približno 60 proti 1; prebitek ribavirina v polni krvi pa je v obliki ribavirinskih nukleotidov, sekvestriranih v eritrocitih.

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

Po podatkih iz literature se po večkratnem odmerjanju ribavirin obsežno kopiči v plazmi, pri čemer je vrednost AUC_{12 ur} po večkratnem odmerjanju šestkrat večja kot po enkratnem odmerjanju. Po peroralnem odmerjanju ribavirina 600 mg dvakrat na dan je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v približno 4 tednih; povprečna plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 2200 ng/ml. Po prekinitvi odmerjanja je bila razpolovna doba približno 300 ur, kar je verjetno odraz počasnega izločanja zdravila iz neplazemskih prostorov.

Učinek hrane: Biološka uporabnost enkratnega peroralnega odmerka ribavirina 600 mg se je povečala ob sočasnem zaužitju zdravila z zelo mastnim obrokom. Parametra izpostavljenosti ribavirina AUC(0-192h) in C_{max} sta se povečala za 42 % oz. 66 %, če je bil ribavirin zaužit z zelo mastnim zajtrkom v primerjavi z jemanjem na tešče. Klinični pomen izsledkov te študije z enkratnim odmerkom ni znan. Izpostavljenost ribavirina po več odmerkih, vzetih s hrano, je bila primerljiva pri bolnikih, ki so prejeli peginterferon alfa-2a in ribavirin, in bolnikih, ki so prejeli interferon alfa-b in ribavirin. Za doseganje kar najbolj optimalne plazemske koncentracije je ribavirin najbolje jemati sočasno s hrano.

Delovanje ledvic: Navidezni očistek ribavirina se zniža pri bolnikih z očistkom kreatinina ≤ 50 ml/min, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi, s približno 30 % nižjimi vrednostmi, kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. V manjši študiji pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistkom kreatinina ≤ 50 ml/min), ki so prejeli zmanjšane dnevne odmerke 600 mg in 400 mg ribavirina, je bila plazemska izpostavljenost ribavirinu (AUC) višja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistkom kreatinina > 80 ml/min), ki so prejeli standardni odmerek ribavirina. Bolniki s končno ledvično okvaro na kronični hemodializi, ki so prejeli 200 mg ribavirina dnevno, so kazali povprečno izpostavljenost ribavirinu (AUC) približno 80 % vrednosti, ugotovljene pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ki so prejeli standardni dnevni odmerek ribavirina 1000/1200 mg. Ribavirin se iz plazme odstranjuje s hemodializo z ekstrakcijskim deležem približno 50 %, vendar se zaradi velikega volumna distribucije ribavirina, pomembne količine ribavirina s hemodializo iz telesa ne odstranijo učinkovito. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic, ki so prejeli odmerke, ocenjene v tej študiji, so poročali o povišanih stopnjah neželenih učinkov zdravila. Čeprav bi bilo treba pri bolnikih s pomembno okvaro ledvic odmerke ribavirina zmanjšati, o varnostni in učinkovitosti ribavirina pri teh bolnikih ni zadostnih podatkov, ki bi podpirali specifična priporočila za prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

Uporaba pri bolnikih, starejših od 65 let: Specifičnih farmakokinetičnih ocen pri starostnikih niso opravljali, vendar v objavljeni populacijski farmakokinetični študiji starost ni bila ključni dejavnik kinetike ribavirina – odločilni dejavnik je delovanje ledvic.

Bolniki, mlajši od 18 let: Farmakokinetičnih lastnosti ribavirina pri bolnikih, mlajših od 18 let, še niso v celoti ovrednotili. Ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2 ali interferonom alfa-2a je indiciran za zdravljenje kroničnega hepatitisa C samo pri bolnikih, starih 18 let ali več.

Populacijska farmakokinetika: Populacijska farmakokinetična analiza je bila opravljena z uporabo vrednosti plazemskih koncentracij iz petih kliničnih preskušanj. Čeprav sta bili v modelu očistka statistično pomembni sopspremenljivki telesna masa in rasa, je bil klinično pomemben samo učinek telesne mase. Očistek se je povečeval kot funkcija telesne mase in naj bi nihalo od 17,7 l/h do 24,8 l/h v razponu mase od 44 kg do 155 kg. Očistek kreatinina (tudi če samo 34 ml/min) ni vplival na očistek ribavirina.

Prenos v semensko tekočino: Raziskovali so prenašanje ribavirina v semensko tekočino. Koncentracije ribavirina v semenski tekočini so približno dvakrat višje od koncentracij v serumu. Kljub temu so ugotovili, da je bila sistemska izpostavljenost partnerke po spolnem odnosu s partnerjem, ki se zdravi, zelo omejena, v primerjavi s terapevtskimi koncentracijami ribavirina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

V študijah na živalih, tudi na psih in opicah, je ribavirin toksičen predvsem za eritrocite. Anemija se pojavi kmalu po začetku odmerjanja, vendar je hitro reverzibilna po koncu zdravljenja. V subkronični študiji so o hipoplastični anemiji poročali samo pri podganah, in sicer pri velikih odmerkih 160 mg/kg/dan.

O zmanjšanju števila levkocitov, limfocitov ali obojih so redno poročali v študijah toksičnosti na glodavcih in psih, ki so prejeli ponavljajoče se odmerke ribavirina, in prehodno v subkronični študiji na opicah, ki so prejemale ribavirin. V študijah toksičnosti na podganah, ki so prejemale ponavljajoče se odmerke, so poročali o izginjanju limfatičnega tkiva v timusu in/ali izginjanju delov vranice, odvisnih od timusa (periarterialni limfatični ovoj, bela pulpa), ter o mezenteričnih bezgavkah. Po ponavljajočih se odmerkih ribavirina pri psih so poročali o povečani dilataciji/nekrozi črevesnih kript dvanajstnika, kakor tudi o kroničnem vnetju tankega črevesa in eroziji vitega črevesa.

V študijah ponavljajočih se odmerkov na miših za proučevanje učinkov ribavirina na testise in spermo so se anomalije v spermi pojavile pri odmerkih, ki so bili veliko manjši od terapevtskih odmerkov. Po koncu zdravljenja je prišlo v enem do dveh ciklih spermatogeneze do praktično popolnega izginotja znakov testikularne toksičnosti.

Študije genotoksičnosti so pokazale, da ima ribavirin nekaj genotoksičnega delovanja. Ribavirin se je izkazal za aktivnega v transformacijskem testu in vitro. Njegovo genotoksično delovanje so beležili tudi v testih na mišjih mikronukleusih in vivo. Dominantni test letalnosti pri podganah je bil negativen, kar pomeni, da se morebitne mutacije pri podganah niso prenašale prek moških gamet. Ribavirin lahko pri ljudeh deluje karcinogeno.

Uporaba ribavirina v kombinaciji s peginterferonom alfa-2a pri opicah ni povzročila kakršnekoli nepričakovane toksičnosti. Glavna sprememba v zvezi z zdravljenjem je bila reverzibilna, blaga do zmerna anemija, ki je bila hujša kot pri samostojni uporabi vsake od obeh učinkovin.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza

laktoza monohidrat

premreženi natrijev karmezolat

povidon

magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol 3350

smukec

indigotin (E132) – 200 mg

brilijantno modro FCF (E133) – 400 mg

brilijantno modro FCF (E133) – 600 mg

karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Steklenico shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete zdravila Ribavirin AbbVie so pakirane v plastenko iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki je zaprta z za otroke varnim (CR) polipropilenskim (PP) navojnim pokrovčkom.

Tablete jakosti 200 mg so na voljo v pakiranju po 168 filmsko obloženih tablet.

Tablete jakosti 400 mg so na voljo v pakiranju po 56 filmsko obloženih tablet.

Tablete jakosti 600 mg so na voljo v pakiranju po 56 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Zaradi teratogenega potenciala ribavirina tablet ni dovoljeno lomiti ali drobiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Abbvie d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01349/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.03.2013

Datum zadnjega podaljšanja: 18.08.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.08.2015