

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Moderiba, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Moderiba, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Moderiba, 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

200 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg ribaviriini.
400 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg ribaviriini.
600 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg ribaviriini.

INN. *Ribavirinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

200 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg laktoosi (monohüdraadina).
400 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg laktoosi (monohüdraadina).
600 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

200 mg: poolitusjooneta sinine kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett mõõtudega 12,0 mm x 6,0 mm, mille ühel küljel on märgistus „3RP“ ja teisel küljel märgistus „200“.

400 mg: poolitusjooneta sinine kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett mõõtudega 17,5 mm x 7,0 mm, mille ühel küljel on märgistus „3RP“ ja teisel küljel märgistus „400“.

600 mg: poolitusjooneta sinine kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett mõõtudega 18,6 mm x 7,6 mm, mille ühel küljel on märgistus „3RP“ ja teisel küljel märgistus „600“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kroonilise C-hepatiidi ravi kombinatsioonis teiste ravimitega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja patsienti jälgima kroonilise C-hepatiidi ravi kogemusega arst.

Vt ka C-hepatiidi raviks kombinatsioonis Moderiba'ga kasutatavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Manustamisviis

Moderiba õhukese polümeerikattega tablette manustatakse suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul) koos toiduga. Ribaviriini teratogeense toime tõttu ei tohi tablette poolitada ega purustada.

Annustamine

Manustatav annus

Moderiba annus põhineb patsiendi kehakaalul, viiruse genotüübil ja kombinatsioonis kasutataval ravimil (vt tabel 1). Moderiba tablette manustatakse suu kaudu koos toiduga iga päev kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

Tabel 1: Moderiba annustamissoovitused vastavalt samaaegselt kasutatavale ravimile

Samaaegselt kasutatav ravim	Moderiba ööpäevane annus	200/400/600 mg tablettide arv
Otsese toimega viirusevastased ravimid (<i>direct acting antivirals</i> , DAA)	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 hommikul, 3 õhtul) 6 x 200 mg (3 hommikul, 3 õhtul) või 2 x 600 mg (1 hommikul, 1 õhtul)
Alfa-2a-pegIFN koos DAA-ga	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 hommikul, 3 õhtul) 6 x 200 mg (3 hommikul, 3 õhtul) või 2 x 600 mg (1 hommikul, 1 õhtul)
Alfa-2a-pegIFN ilma DAA-ta	<i>Genotüübiga 2/3 varem ravi mittesaanud patsiendid</i> <i>Genotüüp 2/3/4 ja HIV-koinfektsioon</i> 800 mg	4 x 200 mg (2 hommikul, 2 õhtul) või 2 x 400 mg (1 hommikul, 1 õhtul)
	<i>Genotüüp 1/4</i> <i>Genotüübiga 2/3 varem ravi saanud patsiendid</i> <i>Genotüüp 1 ja HIV-koinfektsioon</i> < 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 hommikul, 3 õhtul) 6 x 200 mg (3 hommikul, 3 õhtul) või 2 x 600 mg (1 hommikul, 1 õhtul)
Alfa-2a-IFN ilma DAA-ta	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 hommikul, 3 õhtul) 6 x 200 mg (3 hommikul, 3 õhtul) või 2 x 600 mg (1 hommikul, 1 õhtul)
Alfa-2b-pegIFN koos DAA-ga või ilma	< 65 kg = 800 mg	4 x 200 mg (2 hommikul, 2 õhtul) või 2 x 400 mg (1 hommikul, 1 õhtul)
	65...80 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 hommikul, 3 õhtul)
	81...105 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 hommikul, 3 õhtul) või 2 x 600 mg (1 hommikul, 1 õhtul)
	> 105 kg = 1400 mg	7 x 200 mg (3 hommikul, 4 õhtul) või 2 x 600 mg (1 hommikul, 1 õhtul) + 1 x 200 mg (õhtul)

Ravi kestus

Ravi kestus sõltub ravimi(te)st, mida kasutatakse kombinatsioonis Moderiba'ga ning võib sõltuda mitmetest patsiendi ja viiruse omadustest, sealhulgas genotüübist, koinfektsiooni esinemisest, eelnevast ravist või raviaegsest ravivastusest.

Vt ka Moderiba'ga kombineeritult kasutatava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Annuste muutmine kõrvaltoimete tekkimisel

Moderiba annuse muutmine sõltub sellega kombinatsioonis kasutatava(te)st ravimi(te)st.

Kui patsiendil tekib raske kõrvaltoime, mis on potentsiaalselt seotud ribaviriiniga, tuleb vajadusel ribaviriini annust muuta või ravi katkestada kuni kõrvaltoime taandumiseni või selle raskusastme vähenemiseni. Tabelis 2 on toodud annuse muutmise ja ravi katkestamise juhised patsiendi hemoglobiini kontsentratsiooni ja kardiaalse seisundi alusel.

Tabel 2: Annuste muutmise juhised ravi tõttu tekkinud aneemia korral

Hemoglobiini laboratoorsed näitajad	Vähendada Moderiba annust väärtuseni [1]/[2], kui:	Katkestada Moderiba manustamine, kui:
Ilma südamehaiguseta patsientidel	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Stabiilse südamehaigusega patsientidel	Hemoglobiini langus > 2 g/dl ükskõik millise 4-nädalase raviperioodi jooksul (püsiv annuse vähendamine)	< 12 g/dl vaatamata 4-nädalasele ravile vähendatud annustega

- [1] Patsientidel, kes saavad 1000 mg (< 75 kg) või 1200 mg (> 75 kg) annust, tuleb Moderiba annust vähendada 600 mg-ni ööpäevas (manustatuna ühe 200 mg tabletina hommikul ja kahe 200 mg tabletina või ühe 400 mg tabletina õhtul). Kui kõrvalnähud on möödunud, võib raviarsti otsusel hakata uuesti manustama 600 mg Moderiba't ööpäevas ja suurendada annust 800 mg-ni ööpäevas. Siiski ei ole soovitatav tagasipöördumine suurte annuste juurde.
- [2] Patsientidel, kes saavad 800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65...80 kg), 1200 mg (81...105 kg) või 1400 mg (> 105 kg) annust, tuleb esimesel korral Moderiba annust vähendada 200 mg võrra ööpäevas (välja arvatud patsientidel, kes saavad 1400 mg, neil tuleb annust vähendada 400 mg võrra ööpäevas). Vajadusel tuleb Moderiba annust täiendavalt vähendada 200 mg võrra ööpäevas. Patsiendid, kellele vähendatakse Moderiba annust 600 mg-ni ööpäevas, saavad ühe 200 mg tableti hommikul ja kaks 200 mg tabletti õhtul.

Annuse muutmise ja/või ravi katkestamise kohta vt ka alfa-peginterferooni või alfa-interferooni ravimi omaduste kokkuvõtteid juhul, kui tekib tõsine kõrvaltoime, mis võib olla seotud nende ravimitega.

Patsientide erirühmad

Kasutamine neerukahjustuse korral

Neerukahjustusega patsientidel võib soovitatud annuste juures (kohandatud vastavalt kehakaalule 75 kg) ribaviriini plasmakontsentratsioon märkimisväärselt suureneeda. Patsientidel kreatiiniini kliirensiga 50 ml/min või vähem tuleb Moderiba ööpäevast koguannust vähendada nagu näidatud tabelis 3 (vt ka lõik 5.2).

Tabel 3: Annuse muutmine neerukahjustuse korral

Kreatiiniini kliirens	Ribaviriini annus (ööpäevas)
30...50 ml/min	Vahelduvalt 200 mg ja 400 mg annused ülepäeviti
Alla 30 ml/min	200 mg ööpäevas
Hemodialüüs	200 mg ööpäevas

Ravi tuleb alustada (või jätkata, kui neerukahjustus tekib ravi ajal) äärmise ettevaatusega, jälgides kogu raviperioodi vältel pidevalt hemoglobiinisaldust ja vajadusel korrigeerida annuseid (vt lõik 4.4).

Raskete kõrvaltoimete või laboratoorsete kõrvalekallete tekkimisel tuleb ravi Moderiba'ga vajadusel katkestada kuni kõrvaltoimete taandumiseni või nende raskusastme vähenemiseni. Kui talumatus püsib pärast Moderiba-ravi taasalustamist, tuleb ravi lõpetada. Neerukahjustusega laste kohta andmed puuduvad.

Kasutamine maksakahjustuse korral

Maksatalitlus ei mõjuta ribaviriini farmakokineetikat (vt lõik 5.2). Seetõttu ei ole vajalik Moderiba annuste kohandamine maksakahjustusega patsientidel.

Kasutamine üle 65-aastastel eakatel patsientidel

Vanuse toime ribaviriini farmakokineetikale ei ole märkimisväärne. Siiski tuleb sarnaselt nooremate patsientidega enne Moderiba manustamist hinnata neerufunktsiooni.

Kasutamine alla 18-aastastel patsientidel

Moderiba-ravi ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (alla 18-aastased) teiste C-hepatiidi ravimite kombinatsioonravi ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu. Lastel ja noorukitel (6...18-aastased) on ohutuse ja efektiivsuse andmeid kombinatsiooni kohta alfa-2a-peginterferooniga ainult piiratud hulgal. Moderiba kasutamise suhtes lastel on vajalik juhupõhine kasu ja riski suhte hindamine (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Moderiba on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus ribaviriini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- rasedad (vt lõik 4.4). Moderiba'ga alustamiseks peab vahetult enne ravi tehtud rasedustest olema negatiivne.
- imetavad naised (vt lõik 4.6).
- viimasel kuuel kuul olnud raske südamehaigus, sh ebastabiilne või ravile allumatu südamehaigus.
- hemoglobiinopaatid (nt talasseemia, sirprakuline aneemia).

Vaata ka Moderiba'ga kombineeritult kasutatava(te) ravimi(te) vastunäidustusi vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Moderiba't ei tohi kasutada monoterapiana.

Ribaviriini ja alfa(peg)interferooni kombinatsioonravi

Ribaviriini ja alfa(peg)interferooni kombinatsioonraviga on seotud mitmeid raskeid kõrvaltoimeid. Nende hulka kuuluvad:

- rasked psühhiaatrilised ja kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed (näiteks depressioon, enesetapumõtted ja -katsed ning agressiivne käitumine jne);
- rasked silma kahjustused;
- hammaste ja parodondi kahjustused;
- kasvupeetus lastel ja noorukitel, mis mõnedel patsientidel võib olla pöördumatu.

Üksikasjaliku teabe saamiseks nende kõrvaltoimete jälgimise ja ohjamise soovitude kohta palun tutvuge enne ravi alustamist alfa(peg)interferooni ravimi omaduste kokkuvõttega.

Teratogeensuse risk (vt lõik 4.6)

Enne ribaviriinravi alustamist peab arst patsienti põhjalikult informeerima ribaviriini manustamisega kaasnevast teratogeensuse ohust, vajadusest pidevalt kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, võimalusest, et rasestumisvastased meetodid ei toimi ja ribaviriini kasutamise tagajärgedest rasestumise korral. Teavet raseduse laboratoorse jälgimise kohta vt lõigust "Laboratoorsed analüüsid".

Kartsinogeensus

Mõnede *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse testide põhjal on ribaviriin mutageense toimega. Ribaviriini võimalikku kartsinogeenset toimet ei saa välistada (vt lõik 5.3).

Hemolüüs ja südame-veresoonkonna süsteem

Patsientidel, kes on 48 nädalat saanud 1000/1200 mg ribaviriini kombineerituna alfa-2a-peginterferooni või alfa-2a-interferooniga on vastavalt kuni 15%-l ja kuni 19%-l täheldatud hemoglobiinisalduse vähenemist kuni < 10 g/dl. Kui 800 mg ribaviriini kombineeriti alfa-2a-peginterferooniga 24 nädalat, oli 3%-l patsientidest hemoglobiinisalduse vähenemine < 10 g/dl. Aneemia tekkimise oht on suurem naispatsientidel. Ehkki ribaviriinil ei ole otseselt toimet südame-veresoonkonna süsteemile, võib ribaviriinravist tingitud aneemia põhjustada südamegevuse halvenemist või/ja südame isheemiatõve ägenemisi. Seega tuleb Moderiba't manustada südamehaigusega patsientidele ettevaatusega. Südamefunktsiooni seisundit tuleb hinnata enne ravi alustamist ja ravi ajal pidevalt jälgida. Seisundi halvenemisel tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.2). Südame paispuudulikkusega, müokardiinfarktiga ja/või varem esinenud või hetkel esinevate südame rütmihäiretega patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Soovitav on südamehaigusega patsientidele teha enne ravi alustamist ja ravi ajal elektrokardiogramme. Südame rütmihäired (primaarselt supraventrikulaarsed) alluvad üldiselt tavalisele ravile, kuid vajalik võib olla ravi katkestamine.

Kirjanduse andmetel on teatatud pantsütopeenia ja luuüdi supressiooni tekkest 3 kuni 7 nädala jooksul pärast ribaviriini ja peginterferooni samaaegset manustamist koos asatiopriiniga. Müelotoksilisus taandus 4 kuni 6 nädala jooksul pärast HCV viirusevastase ravi ja samaaegselt manustatava asatiopriini lõpetamist ega taastekinud pärast ükskõik kumma ravi eraldi uuesti alustamist (vt lõik 4.5).

Ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni kombinatsioonravi kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kellel eelmine ravi ei andnud tulemusi, ei ole piisavalt uuritud patsientidel, kes katkestasid eelneva ravi hematoloogiliste kõrvaltoimete tekkimise tõttu. Arstid, kes plaanivad nende patsientide ravi, peavad hoolikalt kaaluma uuesti ravimise riske ja ravist saadavat kasu.

Äge ülitundlikkus

Ägeda ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel (nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) tuleb Moderiba manustamine kohe katkestada ja rakendada asjakohast ravi. Ajutiste löövete tekkimisel ei ole vajalik ravi katkestamine.

Maksafunktsioon

Patsientidel, kellel tekib ravi ajal maksapuudulikus, tuleb Moderiba ja teiste ravimite kombinatsioonravi katkestada. Kui vaatamata annuse vähendamisele ALAT-i tase tõuseb progresseeruvalt ja on kliiniliselt oluline või kui kaasneb otsese bilirubiinisalduse suurenemine, tuleb ravi katkestada.

Neerukahjustus

Neerufunktsioonihäirega patsientidel on ribaviriini farmakokineetika muutunud seoses kliirensi ilmse langusega. Seetõttu on soovitatav enne Moderiba-ravi alustamist hinnata kõikide patsientide neerufunktsiooni, eelkõige kreatiniini kliirensit. Patsientidel seerumi kreatiniiniga > 2 mg/dl või kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min on täheldatud ribaviriinisalduse märkimisväärset suurenemist plasmas, mistõttu on nendel patsientidel soovitatav Moderiba annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Ravi ajal tuleb pidevalt jälgida hemoglobiinisaldust ja vajadusel ravi korrigeerida (vt lõik 4.2).

Siirdamine

Alfa-2a-peginterferooni ning ribaviriinravi ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud maksa- ja muude siirikutega patsientidel. Seoses alfa-2a-peginterferooniga, manustatuna eraldi või kombinatsioonis ribaviriiniga, on teatud maksa- ja neerusiirikute äratõukereaktsioonidest.

HIV/HCV koinfektsioon

Tutvuge ka nende retroviirusevastaste ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega, mida on plaanis kasutada koos HCV raviga, et teada igale ravimile iseloomulikke toksilisi toimeid ja nende ravi ning

võimalikku toksilisuse suurenemist ribaviriini ja teiste ravimite samaaegsel kasutamisel. Uuringus NR15961, kus patsiendid said samaaegselt stavudiini ja interferoonravi koos ribaviriiniga või ilma, oli pankreatiidi ja/või laktatsidoosi esinemissagedus 3% (12/398).

HIV-nakkusega kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad väga aktiivset retroviiruse vastast ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART), on suurem risk tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (nt laktatsidoos, perifeerne neuropaatia, pankreatiit).

Ribaviriini ja interferoonide kombinatsioonravil võib koinfektsiooni ning progresseerunud tsirroosiga patsientidel HAART-ravi saades olla suurem ka maksa dekompensatsiooni ja võimaliku surma risk. Koinfektsiooniga tsirroosihaigetel patsientidel esinevad raviaegsed erinevad näitajad, mis võivad olla seotud maksafunktsiooni dekompensatsiooniga, sh seerumi bilirubiinisisalduse suurenemine, hemoglobiinisisalduse vähenemine, leelisfosfataasi aktiivsuse suurenemine või trombotsüütide arvu vähenemine ning ravi didanosiiniga (ddI). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik alfa-2a-peginterferooni ja Moderiba lisamisel HAART-ravile (vt lõik 4.5).

Moderiba ja zidovudiini koosmanustamine ei ole soovitatav suurenenud aneemiaohu tõttu (vt lõik 4.5).

Koinfektsiooniga patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida maksa dekompensatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes (sh astsiit, entsefalopaatia, verejooks veenikomudest, maksa sünteetifunktsiooni häire, nt Child-Pugh' skoor 7 või suurem). Child-Pugh' skoori võivad mõjutada raviga seotud tegurid (nt kaudne hüperbilirubineemia, vähenenud albumiinisisaldus), mida ei saa ilmingimata omistada maksa dekompensatsioonile. Moderiba-ravi kombinatsioonis teiste ravimitega tuleb maksa dekompensatsiooniga patsientidel kohe katkestada.

Moderiba ja didanosiiini koosmanustamist ei soovitata mitokondrite toksilise kahjustuse ohu tõttu (vt lõik 4.5). Samuti tuleb vältida Moderiba ja stavudiini koosmanustamist, et piirata osaliselt kattuvat mitokondrite toksilise kahjustuse riski.

Laboratoorsed analüüsid

Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teha standardne biokeemiline ja kliiniline vereanalüüs (üldveri ja leukotsütaarne valem, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, glükoos, seerumi kreatiniinisisaldus, maksafunktsiooni näitajad, kusihape). Sobivad raviaegsed näitajad Moderiba-ravi alustamiseks on:

- hemoglobiin ≥ 12 g/dl (naised); ≥ 13 g/dl (mehed).

HIV-HCV koinfektsiooniga patsientidelt, kellel on CD4-rakkude arv alla 200 raku/mikroliitris, on saadud vähe andmeid efektiivsuse ja ohutuse kohta. Seetõttu peab väikese CD4-rakkude arvuga patsiente ravima ettevaatusega.

Laborianalüüsid tuleb teostada ravi 2. ja 4. nädalal ja edasi korrapäraselt vastavalt kliinilisele vajadusele.

Fertiilses eas naised: naispatsiendid peavad igakuiselt tegema rasedustesti ravi ajal ja 4 kuud pärast ravi lõppemist. Meespatsientide naissoost partnerid peavad igakuiselt tegema rasedustesti ravi ajal ja 7 kuud pärast ravi lõppemist.

Hemolüüsi tõttu võib ribaviriini tarvitamisel suurendada kusihappesisaldus ja seetõttu tuleb eelsoodumusega patsiente hoolikalt jälgida podagra arenemise suhtes.

Laktoos

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi defitsiidi või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ribaviriiniga kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooni, alfa-2b-interferooni ja antatsiididega. Ribaviriinisaldus on samasugune manustatuna eraldi või samaaegselt alfa-2b-interferooni või alfa-2a-peginterferooniga.

Seoses pika poolestusajaga võib püsida koostoimete võimalus kuni 2 kuud (ribaviriini 5 poolestusaega) pärast ribaviriinravi katkestamist.

In vitro uuringute tulemused nii inimeste kui ka rottide maksa mikrosoomide preparaatega ei viidanud ribaviriini tsütokroom P450 ensüümi vahendatud metabolismile. Ribaviriin ei inhibeerinud tsütokroom P450 ensüümi. Toksilisuse uuringute põhjal pole tõendeid, et ribaviriin aktiveerib maksaensüümi. Seetõttu on väike võimalus P450 ensüümidega seotud koostoimete tekkeks.

Antatsiidid

Ribaviriin 600 mg biosaadavus vähenes magneesiumi, alumiiniumi ja metikooni sisaldavate antatsiidide samaaegsel manustamisel. AUC_{0-24} vähenes 14%. Võimalik, et selles uuringus kindlaks tehtud biosaadavuse vähenemine on seotud ribaviriini hilinevad imendumise või pH muutusega. Seda koostoimet ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Nukleosiidide analoogid

Ribaviriin inhibeerib *in vitro* zidovudiini ja stavudiini fosforüleerimist. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata. Siiski suurendavad need *in vitro* leiud tõenäosust, et kas zidovudiini või stavudiini samaaegne kasutamine ribaviriiniga võib suurendada HIV-i vireemiat plasmas. Seetõttu on soovitatav tähelepanelikult jälgida HIV RNA sisaldust plasmas patsientidel, keda ravitakse samaaegselt ribaviriini ja ühega neist kahest ravimist. Kui HIV RNA sisaldus suureneb, tuleb üle vaadata ribaviriini ja pöördranskriptaasi inhibiitorite samaaegse ravi kasutamine.

Didanosiin (ddI)

Ribaviriini ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav. Didanosiooni manustamisel koos ribaviriiniga suureneb *in vitro* didanosiooni või tema aktiivse metaboliidi (dideoksüadenosiin-5'-trifosfaat) ekspositsioon. Ribaviriini kasutamisel on teatatud surmaga lõppeva maksapuudulikkuse, samuti perifeerse neuropaatia, pankreatiidi ja sümptomaatilise hüperlakteemia/laktatsidoosi tekkest.

Asatiopriin

Ribaviriin, millel on inhibeeriv toime inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasile, võib mõjutada asatiopriini metabolismi, mis võib viia 6-metüülionosiinmonofosfaadi (6-MTIMP) akumulatsioonini, mida on asatiopriiniga ravitavatel patsientidel seostatud müelotoksilisusega. Ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni samaaegset kasutamist asatiopriiniga tuleks vältida. Individuaalsetel juhtudel, mil ribaviriini ja asatiopriini samaaegselt manustamisest saadav kasu õigustab võimalikku ohtu, on soovitatav hematoloogiliste näitajate hoolikas jälgimine asatiopriini samaaegse kasutamise ajal, et tuvastada müelotoksilisuse nähud. Nende ilmnemisel tuleb ravi nende ravimitega lõpetada (vt lõik 4.4).

HIV-HCV koinfektsiooniga patsiendid

Ilmseid koostoimeid teiste ravimitega ei täheldatud 47-l HIV-HCV koinfektsiooniga patsiendil, kes osalesid 12-nädalases farmakokineetika alauuringus, mis hindas ribaviriini toimet mõnede nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorite (lamivudiin ja zidovudiin või stavudiin) intratsellulaarsele fosforüülimisele. Suure varieeruvuse tõttu olid usaldusvahemikud siiski küllalt laiad. Nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorite (NRTI) samaaegne manustamine ei mõjutanud ribaviriini sisaldust plasmas.

Teatud on ribaviriinist põhjustatud aneemia süvenemisest, kui HIV-i ravimiseks kasutatavasse raviskeemi kuulub zidovudiin, ehkki täpne mehhanism jääb selgusetuks. Ribaviriini ja zidovudiini koosmanustamine ei ole soovitatav suurenenud aneemiaohu tõttu (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleks zidovudiini asendamist kombineeritud ART-raviskeemis, kui see on juba loodud. See on eriti oluline patsientidel, kellel on teadaolevalt zidovudiinist põhjustatud aneemia.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Prekliinilised andmed

Erinevate loomaliikidega läbiviidud asjakohastes uuringutes on ilmnenud ribaviriini märkimisväärne teratogeenne ja/või embrüotsiidne toime, mis ilmneb inimestele soovitatud annustest palju väiksemate annuste korral. Täheledatai kolju, suulae, silmade, lõua, jäsemete, luustiku ja seedetrakti vääramenguid. Teratogeensete toimete esinemissagedus ja raskusaste suurenesid ribaviriini annuste suurendamisel. Loodete ja vastsündinute elulemus langes.

Naispatsiendid

Rasedad naised ei tohi Moderiba't kasutada (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Raseduse vältimiseks tuleb naispatsientidel võtta tarvitusele maksimaalsed abinõud. Moderiba-ravi alustamiseks peab vahetult enne ravi tehtud rasedustest olema negatiivne. Ükski rasestumisvastane vahend ei paku 100%-list kaitset. Seetõttu on äärmiselt oluline, et fertiilses eas naised kasutaksid ravi ajal ja ravile järgneva 4 kuu jooksul efektiivset rasestumisvastast vahendit. Selle aja vältel tuleb igal kuul teha rasedustest. Rasestumise korral ravi ajal või 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu, tuleb patsienti informeerida ribaviriini märkimisväärsest teratogeensusest riskist lootele.

Meespatsiendid ja nende naispartnerid

Moderiba-ravi saavate meespatsientide partnerid peavad võtma tarvitusele kõik vajalikud meetmed rasestumise ärahoidmiseks. Ribaviriin kuhjub rakusiseselt ja väljub organismist väga aeglaselt. Loomkatsetes põhjustas ribaviriin spermamuutusi juba raviannustest väiksemate annuste juures. Ei ole teada, kas spermas sisalduv ribaviriin omab teratogeenset toimet munaraku viljastamise järgselt. Meespatsiendid ja nende fertiilses eas naispartnerid peavad seetõttu Moderiba-ravi ajal ja ravile järgneva 7 kuu jooksul kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Enne ravi alustamist peavad naised tegema rasedustesti. Rasedate naiste meespartneritele tuleb soovitada kondoomi kasutamist, et võimalus ribaviriini ülekandeks partnerile oleks võimalikult väike.

Imetamine

Ei ole teada, kas ribaviriin eritub rinnapiima. Võimalike kahjulike toimete tõttu rinnapiimatoidul imikutele, tuleb imetamine lõpetada enne ravi alustamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Moderiba ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski võib mõju avaldada Moderiba kasutamine kombinatsioonis alfa-peginterferooni või alfa-interferooni või teiste ravimitega. Lisateabe saamiseks tutvuge ka Moderiba'ga kombineeritult kasutatavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ribaviriiniga seotud märkimisväärne ohutusala probleem on hemolüütiline aneemia, mis tekib esimestel ravinädalatel. Ribaviriinraviga seotud hemolüütiline aneemia võib viia südameatalitluse halvenemise ja/või olemasoleva südamehaiguse süvenemiseni. Mõnedel patsientidel täheldati ka hemolüüsiga seotud kusihappesisalduse ja indirektsel bilirubiini väärtuste tõusu (vt allpool ja lõik 4.4).

Selles lõigus loetletud kõrvaltoimeid on kirjeldatud kliinilistes uuringutes ja/või nende kohta on saadud spontaanseid teateid peamiselt ribaviriini kasutamisel kombinatsioonis alfa-2a-interferooniga või alfa-2a-peginterferooniga.

Kõrvaltoimed, millest on teatatud patsientidel, kes saavad ribaviriini kombinatsioonis alfa-2a-interferooniga, on põhiliselt samad, millest on teada antud ribaviriini kombineerimisel alfa-2a-peginterferooniga.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tutvuge ka teiste koos Moderiba'ga kasutatavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega nende ravimite kõrvaltoimete osas.

Krooniline C-hepatiit

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ribaviriini kombineerimisel 180 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooniga olid peamiselt kerge kuni mõõduka raskusega. Enamik neist lahenes ravi katkestamise vajaduseta.

Krooniline C-hepatiit eelneva ravivastuseta patsientidel

Üldiselt oli ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni kombinatsiooni ohutusprofiil eelneva ravivastuseta patsientidel sarnane ravi eelnevalt mitte saanud patsientide omaga. Eelnevale pegüleeritud alfa-2b-interferoonile/ribaviriinile ravivastuseta patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus, milles patsiendid said kas 48- või 72-nädalast ravi, oli alfa-2a-peginterferoonravi ja ribaviriinravi katkestamise esinemissagedus kõrvaltoimete või laboratoorsete näitajate kõrvalekallete tõttu 48-nädalase ravi rühmades vastavalt 6% ja 7% ning 72-nädalase ravi rühmades vastavalt 12% ja 13%. Sarnaselt oli tsirroosiga või kujuneva tsirroosiga patsientidel alfa-2a-peginterferoonravi ja ribaviriinravi katkestamise esinemissagedus 72-nädalase ravi rühmades suurem (13% ja 15%) kui 48-nädalase ravi rühmades (6% ja 6%). Sellesse uuringusse ei kaasatud patsiente, kes katkestasid eelneva ravi pegüleeritud alfa-2b-interferooniga/ribaviriiniga hematoloogilise toksilisuse tõttu.

Teises kliinilises uuringus raviti kaugelearenenud fibroosiga või tsirroosiga (Ishaki skoor 3..6) ja algse trombotsüütide väikese arvuga ($50\,000/\text{mm}^3$) ravivastuseta patsiente 48 nädalat. Uuringu esimesel 20-l nädalal ilmnunud hematoloogiliste laboratoorsete kõrvalekallete hulka kuulusid aneemia (26%-l patsientidest oli hemoglobiinisisaldus $< 10\text{ g/dl}$), neutropeenia (30%-l oli $\text{ANC} < 750/\text{mm}^3$) ja trombotsütopeenia (13%-l oli trombotsüütide arv $< 50\,000/\text{mm}^3$) (vt lõik 4.4).

Kroonilise C-hepatiidi ja inimese immuunpuudulikkuse viiruse koinfektsioon

HIV-HCV koinfektsiooniga patsientidel olid kliinilised kõrvaltoimed, mida kirjeldati alfa-2a-peginterferooni kasutamisel monoteerapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga, sarnased nendega, mida täheldati ainult HCV-nakkusega patsientidel. Ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni kombinatsioonravi saavatel HIV-HCV koinfektsiooniga patsientidel on muid kõrvaltoimeid kirjeldatud $\geq 1\%$ -l kuni $\leq 2\%$ -l patsientidest: hüperlaktatsideemia/laktatsidoos, gripp, kopsupõletik, meeleolu kõikumine, apaatia, neelu-kõri valu, keiliit, omandatud lipodüstroofia ja kromatuuria. Alfa-2a-peginterferooni ravi seostati CD4^+ rakkude absoluutarvu vähenemisega esimese 4 nädala jooksul ilma CD4^+ rakkude protsentuaalse vähenemiseta. CD4^+ rakkude arvu vähenemine oli pöörduv pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Alfa-2a-peginterferooni kasutamisel ei olnud märkimisväärset ebasoodsat mõju HIV vireemia kontrollile ravi ajal või jälgimisperioodil. Piiratud ohutusandmed on saadud koinfektsiooniga patsientidelt CD4^+ rakkude arvuga < 200 rakku/mikroliitris (vt alfa-2a-peginterferooni ravimi omaduste kokkuvõtet.).

Tabelis 4 on toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud Moderiba kasutamisel peamiselt koos alfa-2a-peginterferooni või alfa-2a-interferooniga.

Tabel 4: Moderiba't peamiselt koos alfa-2a-peginterferooni või alfa-2a-interferooniga saanud HCV-ga patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside järgi

Organsüsteem	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)	Väga harv ($< 1/10\,000$)	Esinemis- sagedus teadmata (tuvastatud turuletuleku- järgselt)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Ülemiste hingamisteede nakkus, bronhiit, suuõõne kandidiaas,	Alumiste hingamisteede nakkus, kopsupõletik, kuseteede nakkus, naha-	Endokardiit, väliskõrva-põletik		

		<i>herpes simplex</i>	infektsioon			
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Aneemia, neutropeenia	Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia		Pantsütopeenia	Aplastiline aneemia	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Sarkoidoos, türeoidiit	Anafülaksia, süsteemne erütematoosne luupus, reumatoidartriit	Idiopaatiline või trombootiline trombotsütopeeniline purpur	Maksa- ja neerusiiriku äratõuge, Vogt-Koyanagi-Harada tõbi
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>		Hüpötüreoidism, hüpertüreoidism	Suhkurtõbi			
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Anoreksia		Dehüdratsioon			
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Depressioon, unetus	Meeleolumuutused, emotsionaalsed häired, ärevus, agressioon, närvilisus, vähenenud libiido	Enesetapumõtted, hallutsinatsioonid, viha	Enesetapp, psühhootilised häired		Mania, bipolaarsed häired, mõrvamõtted
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, pearinglus, keskendumisraskused	Mäluhäired, minestamine, nõrkus, migreen, hüpoesteesia, hüperesteesia, paresteesia, värisemine, maitsetundlikkuse muutused, hirmunenäod, somnolentsus	Perifeerne neuropaatia	Kooma, krambid, näonärvi halvatus	Tserebrovaskulaarne isheemia	
<i>Silma kahjustused</i>		Hägustunud nägemine, valu silmas, silmapõletik, kseroftalmia	Reetina hemorraagia	Nägemisnärvi neuropaatia, papillödem, reetina veresoonte kahjustus, retinopaatia, silma sarvkesta haavand	Nägemise kaotus	Seroosne võrkkesta irdumine
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		Vertiigo, kõrvalvalu, tinnitus	Kuulmiskadu			
<i>Südame häired</i>		Tahhükardia, palpitatsioonid, perifeerne ödem		Müokardiinfarkt, südame paispuudulikkus, stenokardia, supraventrikulaarne tahhükardia, arütmia, kodade virvendus, perikardiit		

<i>Vaskulaarsed häired</i>		Nahaõhetus, hüpotensioon	Hüpertensioon	Ajuverejooks, vaskuliit		
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Düspnoe, köha	Pingutusdüspnoe, epistaksis, nasofarüngiit, ninakõrvalkoobaste limaskestasturse, nina limaskestasturse, nohu, kurguvalu	Hingeldamine	Letaalse lõppega interstitsiaalne pneumoniit, kopsuemboolia		
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu	Oksendamine, düspepsia, düsfaagia, suuhaavandid, igemete veritsemine, glossiit, stomatiit, kõhupuhitus, kõhukinnisus, suukuivus	Mao-seedetrakti veritsemine, keiliit, gingiviit	Peptiline haavand, pankreatiit		Isheemiline koliit, haavandiline koliit, keele pigmenteerumine
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			Maksa talitlushäired	Maksa-puudulikkus, kolangiit, rasvmaks		
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Alopeetsia, dermatiit, sügelus, kuiv nahk	Lööve, suurenenud higistamine, psoriaas, nõgestõbi, ekseem, nahkahjustused, valgustundlikkusreaktsioon, õine higistamine			Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, angioödeem, multiformne erüteem	
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Müalgia, artralgia	Seljavalu, artriit, lihaskrambid, luuvalu, kaelavalu, skeletilihaste valu, lihaskrambid		Müosiit		Rabdomüolüüs
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>						Neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired</i>		Impotentsus				
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Palavik, külmavärinad, asteenia, väsimus, ärritatavus	Valu rindkeres, gripilaadne haigus, halb enesetunne, letargia, kuumahood, janu				
<i>Uuringud</i>		Kehakaalu vähenemine				

<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>				Ravimi üleannustamine		
--	--	--	--	-----------------------	--	--

Laboratoorsed näitajad

Kliinilistes uuringutes ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni või alfa-2a-interferooni kombinatsioonraviga möödus enamus laboratoorsete analüüside muutustest annuse kohandamisel (vt lõik 4.2). Alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonraviga tekkis kuni 2%-l patsientidest ALAT taseme tõus, mis viis annuse muutmiseni või ravi katkestamiseni.

Hemolüüs on ribaviriinravi annust limiteerivaks kõrvaltoimeks. Patsientidel, kes on 48 nädalat saanud 1000/2000 mg ribaviriini kombineerituna alfa-2a-peginterferooni või alfa-2a-interferooniga on vastavalt kuni 15%-l ja kuni 19%-l täheldatud hemoglobiinisalduse vähenemist < 10 g/dl. Kui 800 mg ribaviriini kombineeriti alfa-2a-peginterferooniga 24 nädalat, oli 3%-l patsientidest hemoglobiinisalduse vähenemine < 10 g/dl. Enamustel juhtudel vähenes hemoglobiinisaldus juba ravi alguses ja stabiliseerus seejärel kompensatoorse retikulotsüütide arvu suurenemisel.

Enamus aneemia, leukopeenia ja trombotsütopeenia juhtudest olid kergekujulised (WHO raskusaste 1). WHO järgi 2. raskusastme muutusi täheldati laboratoorsetes analüüsidest hemoglobiini (4% patsientidest), leukotsüütide (24% patsientidest) ja trombotsüütide (2% patsientidest) puhul. Mõõdukat (neutrofiilide üldarv (ANC): $0,5 \dots 0,749 \times 10^9/l$) ja rasket (ANC) < $0,5 \times 10^9/l$) neutropeeniat täheldati 24%-l (216/887) ja 5%-l (41/887) patsientidest, kes said 48 nädalat 1000/1200 mg ribaviriini kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooniga.

Hemolüüsist tingitud kusiha ja indirektsel bilirubiini näitajate suurenemist on samuti täheldatud mõnel ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni või alfa-2a-interferooni kombinatsioonravi saanud patsientidest. Neli (4) nädalat pärast ravi lõppemist langesid nimetatud näitajad algtasemele tagasi. Harvadel juhtudel (2/755) väljendus see kliiniliselt (äge podagra).

Laboratoorsed näitajad HIV-HCV koinfektsiooniga patsientidel

Ehkki hematoloogilist toksilisust neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia kujul esines sagedamini HIV-HCV koinfektsiooniga patsientidel, taandus enamik juhtudest annuse muutmise ja kasvufaktorite kasutamise järgselt; vajadus ravi enneaegse lõpetamise järele tekkis harva. ANC vähenemist alla 500 raku/mm^3 täheldati 13% ja 11% patsientidest, kes said alfa-2a-peginterferooni vastavalt monoterapiana ja kombinatsioonravina. Trombotsüütide arvu vähenemist alla $50\,000 \text{ raku/mm}^3$ täheldati 10% ja 8% patsientidest, kes said alfa-2a-peginterferooni vastavalt monoterapiana ja kombinatsioonravina. Aneemiat (hemoglobiinisaldus < 10 g/dl) kirjeldati 7% ja 14% patsientidest, kes said alfa-2a-peginterferooni vastavalt monoterapiana või kombinatsioonravina.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Moderiba üleannustamise juhtudest ei ole kliiniliste uuringute käigus teatatud. Maksimaalsest soovitatud annusest üle nelja korra suuremaid annuseid saanud isikutel on täheldatud hüpokaltseemiat ja hüpomagneseemiat. Paljudel neist juhtudest manustati ribaviriini intravenoosselt. Ribaviriini suure jaotusruumala tõttu ei ole ribaviriini märkimisväärsed kogused efektiivselt hemodialüüsivad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: nukleosiidid ja nukleotiidid (v.a pöördtranskriptaasi inhibiitorid),
ATC-kood: J05A B04.

Toimemehhanism

Ribaviriin on sünteetiline nukleosiidi analoog, millel ilmnevad *in vitro* tingimustes mõnede RNA ja DNA viiruste vastased toimed. Ribaviriini HCV-vastase toime mehhanism ei ole teada.

Ravile reageerivatel C-hepatiidiga patsientidel, kes said 180 mikrogrammi alfa-2a-peginterferooni, langeb HCV RNA sisaldus bifaasiliselt. Languse esimene faas ilmnes 24 kuni 36 tundi pärast esimest alfa-2a-peginterferooni annust, järgnes languse teine faas, mis kestis järgmised 4 kuni 16 nädalat, patsientidel, kes saavutasid püsiva ravivastuse. Patsientidel, keda raviti ribaviriini ja pegüleeritud alfa-2a-interferooni või alfa-2a-interferooni kombinatsiooniga, ei olnud ribaviriinil olulist toimet algsele viiruse kineetikale esimesel 4 kuni 6 nädalal.

Kroonilise C-hepatiidi raviks monoterapijana kasutatud ribaviriini suukaudseid ravimvorme on uuritud mitme kliinilise uuringu käigus. Nende uuringute tulemused näitasid, et ribaviriini monoterapia ei omanud mingit HCV- RNA viirust hävitavat toimet ega parandanud maksa histoloogilise leiu tulemusi 6...12-kuulise ravi ajal ega 6-kuulisel kontrollperioodil.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ribaviriin kombinatsioonis DAA-ga

Selle kombinatsiooni täieliku kliiniliste andmete kirjelduse leiate vastava otsese toimega viirusevastase preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest. Käesolevas Moderiba ravimi omaduste kokkuvõttes on toodud ainult informatsioon ribaviriini kasutamise kohta koos (peg)interferooniga.

Ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni kombinatsioonravi

Ravivastuse ennustatavus

Palun tutvuge alfa-2a-peginterferooni ravimi omaduste kokkuvõttega.

Uuringu tulemused ravi varem mitte saanud patsientidel

Ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni kombinatsiooni efektiivsus ja ohutus määrati kahes keskses uuringus (NV15801 ja NV15942), mis hõlmasid kokku 2405 patsienti. Uuringu populatsioon koosnes varem interferooni mitte saanud patsientidest, kellel kroonilise C-hepatiidi diagnoosi kinnitas seerumist määratud HCV RNA, tõusnud ALAT ja kroonilisele C-hepatiidi nakkusele vastav maksabiopsia vastus. Uuringus NR15961 osalesid ainult HIV-HCV koinfektsiooniga patsiendid (vt tabel 13). Neil patsientidel oli stabiilne HIV-haigus ja keskmine CD4 T-rakkude arv ligikaudu 500 raku/mikroliitris.

Uuring NV15801 (raviti 1121 patsienti) võrdles alfa-2a-peginterferooni (180 mikrogrammi üks kord nädalas) ja ribaviriini (1000/1200 mg ööpäevas) 48-nädalase kombinatsioonravi efektiivsust alfa-2a-peginterferooni monoterapiaga või alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombineeritud raviga. Alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioon oli oluliselt efektiivsem nii alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombineeritud ravist kui ka alfa-2a-peginterferooni monoterapiast.

Uuring NV15942 (raviti 1284 patsienti) võrdles kahte erineva kestusega ravi (24 nädalat võrreldes 48 nädalaga) ja kahte ribaviriini annust (800 mg võrreldes 1000/1200 mg).

Ainult HCV-nakkusega patsientide ja HIV-HCV koinfektsiooniga patsientide raviskeeme, ravi kestust ja uuringu tulemusi vt vastavalt tabelitest 5, 6, 7 ja 13. Viroloogiline vastus oli defineeritud kui mittemääratav HCV RNA mõõdetuna COBAS AMPLICOR™-i HCV testiga, versioon 2.0 (määratavuse piir 100 koopiat/ml, mis vastab 50 rahvusvahelisele ühikule milliliitri kohta (RÜ/ml)), ja püsiv ravivastus defineeriti kui üks negatiivne analüüs ligikaudu 6 kuud pärast ravi lõppemist.

Tabel 5: Viroloogiline vastus kogu uuritavas populatsioonis (k.a tsirroosita ja tsirroosiga patsiendid)

	Uuring NV15942		Uuring NV15801	
	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg (N=436) 48 nädalat	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg (N=453) 48 nädalat	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2b-interferoon 3 miljonit RÜ-d (N=444) 48 nädalat	
	Ravivastus ravi lõpus	68%	69%	52%
Üldine püsiv ravivastus	63%	54%*	45%*	

*95% CI erinevusega: 3% kuni 16% p-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli analüüs) = 0,003

Ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni kombinatsiooniga ravitud ainult HCV-nakkusega patsientide viroloogiliste vastuste seos genotüübi ja ravieelse viiruskoormusega ning seos genotüübi, ravieelse viiruskoormuse ja 4. nädalaks saavutatud kiire viroloogilise ravivastusega on kokku võetud vastavalt tabelis 6 ja tabelis 7. NV15942 uuringu tulemused annavad loogilise aluse soovitamaks genotüübist, ravieelsest viiruskoormusest ja 4. nädalaks saavutatud viroloogilisest ravivastusest lähtuvaid raviskeeme (vt tabelid 1, 6 ja 7).

Erinevused eri raviskeemide vahel ei olnud üldiselt seotud tsirroosi olemasolu/puudumisega, seetõttu ei sõltu ravisoovitused genotüüp 1, 2 või 3 korral sellest ravieelsest tunnusest.

Tabel 6: Püsiv viroloogiline vastus lähtuvalt genotüübist ja ravieelsest viiruskoormusest pärast ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni kombineeritud ravi

	Uuring NV15942				Uuring NV15801	
	Ribaviriin 800 mg ja alfa-2a- PEG-IFN 180 µg 24 nädalat	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a- PEG-IFN 180 µg 24 nädalat	Ribaviriin 800 mg ja alfa-2a- PEG-IFN 180 µg 48 nädalat	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a- PEG-IFN 180 µg 48 nädalat	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a- PEG-IFN 180 µg 48 nädalat	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2b- interferoon 3 MIU 48 nädalat
Genotüüp 1	29% (29/101)	42% (49/118)†	41% (102/250)*	52% (142/271)*†	45% (134/298)	36% (103/285)
Väike viiruskoormus	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Suur viiruskoormus	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotüüp 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Väike viiruskoormus	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Suur viiruskoormus	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotüüp 4	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

Väike viiruskoormus: ≤ 800 000 RÜ/ml; suur viiruskoormus: > 800 000 RÜ/ml

* Ribaviriin 1000/1200 mg + alfa-2a-peginterferooni 180 mikrogrammi 48 nädalat vs ribaviriin 800 mg + alfa-2a-peginterferooni 180 mikrogrammi 48 nädalat: riskisuhe (95% CI) = 1,52 (1,07 kuni 2,17), p-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli analüüs) = 0,020

† Ribaviriin 1000/1200 mg + alfa-2a-peginterferooni 180 mikrogrammi 48 nädalat vs ribaviriin 1000/1200 mg + alfa-2a-peginterferooni 180 mikrogrammi 24 nädalat: riskisuhe (95% CI) = 2,12 (1,30 kuni 3,46), p-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli analüüs) = 0,002

Ravi kestuse 24 nädalani lühendamise võimalust 1. ja 4. genotüübiga patsientidel uuriti püsiva kiire virooloogilise ravivastuse põhjal, mida täheldati 4. nädalaks kiire virooloogilise ravivastuse saavutanud patsientidel uuringutes NV15942 ja ML17131 (vt tabel 7).

Tabel 7: Püsiv virooloogiline ravivastus 4. nädalaks saavutatud kiire virooloogilise ravivastuse järgi genotüüpide 1 ja 4 korral pärast ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni kombinatsioonravi HCV-ga patsientidel

	Uuring NV15942		Uuring ML17131
	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg 24 nädalat	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg 48 nädalat	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg 24 nädalat
Genotüüp 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Väike viiruskoormus	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Suur viiruskoormus	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotüüp 1 ilma RVR-ita	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Väike viiruskoormus	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Suur viiruskoormus	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotüüp 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotüüp 4 ilma RVR-ita	(3/6)	(4/6)	-

Väike viiruskoormus: ≤ 800 000 RÜ/ml; suur viiruskoormus: > 800 000 RÜ/ml

RVR: kiire virooloogiline ravivastus (HCV RNA mittemääratav) 4. nädalal ja HCV RNA mittemääratav 24. nädalal

Kuigi vastavaid andmeid on vähe, on need näidanud, et ravi kestuse lühendamisega 24 nädalani võib kaasneda suurem haiguse retsidiveerumise oht (vt tabel 8).

Tabel 8: Virooloogilise ravivastuse kadumine ravi lõpus kiire virooloogilise ravivastuse saavutanud patsientidel

	Uuring NV15942		Uuring NV15801
	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg 24 nädalat	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg 48 nädalat	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg 48 nädalat
Genotüüp 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Väike viiruskoormus	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Suur viiruskoormus	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotüüp 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Ravi kestuse 16 nädalani lühendamise võimalust 2. ja 3. genotüübiga patsientidel uuriti püsiva kiire virooloogilise ravivastuse põhjal, mida täheldati 4. nädalaks kiire virooloogilise ravivastuse saavutanud patsientidel uuringus NV17317 (vt tabel 9).

Viiruse genotüübiga 2 või 3 nakatunud patsientidel läbi viidud uuringus NV17317 said kõik patsiendid alfa-2a-peginterferooni annuses 180 mikrogrammi s.c. üks kord nädalas ja ribaviriini annuses 800 mg ning nad randomiseeriti saama 16 või 24 nädalat kestvat ravi. Üldiselt oli 16 nädalat kestnud ravi tulemuseks väiksem püsiv virooloogiline ravivastus (65%) kui 24 nädalat kestnud ravi korral (76%) ($p < 0,0001$).

4. nädalaks HCV RNA negatiivsete ja ravieelselt väikese viiruskoormusega (LVL) patsientide alagrupi retrospektiivses analüüsis uuriti ka 16-nädalase ja 24-nädalase raviga saavutatud püsivat virooloogilist ravivastust (vt tabel 9).

Tabel 9: Üldine püsiv viroloogiline ravivastus ja 4. nädalaks saavutatud kiire viroloogiline ravivastus HCV-ga patsientide genotüüpide 2 ja 3 korral pärast ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni kombinatsioonravi

Uuring NV17317				
	Ribaviriin 800 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg 16 nädalat	Ribaviriin 800 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg 24 nädalat	Erinevus ravide vahel 95% CI	p-väärtus
Genotüüp 2 või 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% (-15,5%; -0,06%)	p < 0,0001
Genotüüp 2 või 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% (-12,8%; -3,7%)	p = 0,0006
Väike viiruskoormus	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% (-12%; 0,9%)	p = 0,11
Suur viiruskoormus	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% (-15,9%; -3,6%)	p = 0,002

Väike viiruskoormus: ≤ 800 000 RÜ/ml alguses; suur viiruskoormus: > 800 000 RÜ/ml alguses
RVR: kiire viroloogiline ravivastus (HCV RNA negatiivne) 4. nädalal

Käesoleval ajal ei ole selge, kas ribaviriini suurem annus (nt 1000/1200 mg ööpäevas kehakaalu alusel) põhjustab suuremat püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR) määra kui annus 800 mg ööpäevas, kui ravi lühendatakse 16 nädalani.

Andmed näitavad, et ravi kestuse lühendamine 16 nädalani on seotud retsidiivi suurema tekkeriskiga (vt tabel 10).

Tabel 10: Viroloogilise ravivastuse kadumine pärast ravi lõppu kiire viroloogilise ravivastuse saavutanud genotüübiga 2 või 3 patsientidel

Uuring NV17317				
	Ribaviriin 800 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg 16 nädalat	Ribaviriin 800 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg 24 nädalat	Erinevus ravide vahel 95% CI	p-väärtus
Genotüüp 2 või 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% (5,2%; 13,6%)	p < 0,0001
Väike viiruskoormus	6% (10/155)	1% (2/141)	5% (0,6%; 10,3%)	p = 0,04
Suur viiruskoormus	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% (5,6%; 17,4%)	p = 0,0002

Krooniline C-hepatiit eelneva ravivastuseta patsientidel

Uuringus MV17150 randomiseeriti patsiendid, kellel polnud tekkinud ravivastust eelnevale ravile pegüleeritud alfa-2b-interferooniga ja ribaviriiniga, saama nelja erinevat ravi:

- alfa-2a-peginterferooni 360 mikrogrammi nädalas 12 nädala vältel, millele järgnes 180 mikrogrammi nädalas järgmise 60 nädala vältel.
- alfa-2a-peginterferooni 360 mikrogrammi nädalas 12 nädala vältel, millele järgnes 180 mikrogrammi nädalas järgmise 36 nädala vältel.
- alfa-2a-peginterferooni 180 mikrogrammi nädalas 72 nädala vältel.
- alfa-2a-peginterferooni 180 mikrogrammi nädalas 48 nädala vältel.

Kõik patsiendid said ribaviriini (1000 või 1200 mg ööpäevas) kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooniga. Kõigil ravirühmadel oli 24-nädalane ravivaba jälgimisperiood.

Mitmed regressiooni- ja koondanalüüsid, mis hindasid ravi kestuse ja indutseeriva annuse kasutamise mõju, näitasid selgelt, et 72-nädalase kestusega ravi oli püsiva viroloogilise ravivastuse saavutamisel esmase tähtsusega. Püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR) erinevused ravi kestuse, demograafiliste andmete ja eelmisel ravil saadud parimate ravivastuste alusel on näidatud tabelis 11.

Tabel 11: 12. nädalal saavutatud viroloogiline ravivastus (VR) ja püsiv viroloogiline ravivastus (SVR) alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonravile ravivastuseta patsientidel, kellel tekkis viroloogiline ravivastus 12. nädalal pärast kombinatsioonravi ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooniga

	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a-peginterferoon 360/180 või 180 µg 72 või 48 nädalat (N = 942) Patsiendid 12. näd. avaldunud VR-ga^a (N = 876)	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a-peginterferoon 360/180 või 180 µg 72 nädalat (N = 473) SVR 12. näd. avaldunud VR-iga patsientidel^b (N = 100)	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a-peginterferoon 360/180 või 180 µg 48 nädalat (N = 469) SVR 12. näd. avaldunud VR-iga patsientidel^b (N = 57)
Üldine	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Väike viiruskoormus	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Suur viiruskoormus	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotüüp 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Väike viiruskoormus	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Suur viiruskoormus	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotüüp 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Väike viiruskoormus	(2/5)	-	(1/2)
Suur viiruskoormus	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Tsirroosi olemasolu			
Tsirroosiga	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Tsirroosita	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Parim ravivastus eelmise ravi ajal			
HCV RNA langus ≥2 log ₁₀	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
HCV RNA langus <2 log ₁₀	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Eelmine parim ravivastus puudub	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Suur viiruskoormus: > 800 000 RÜ/ml; väike viiruskoormus: ≤ 800 000 RÜ/ml

^a Patsiente, kes saavutasid viiruse supressiooni (mittemääratav HCV RNA, < 50 RÜ/ml) 12. nädalal, peeti 12. nädalal viroloogilise ravivastuse saavutanuteks. Patsiendid, kellel puudusid HCV RNA tulemused 12. nädalal, on analüüsist välja jäetud.

^b Patsiente, kes saavutasid viiruse supressiooni 12. nädalal, kuid kellel puudusid HCV RNA tulemused jälgimisperioodi lõpus, peeti ravivastust mitte saavutanuteks.

Uuringus HALT-C raviti kroonilise C-hepatiidi ja kaugelearenenud fibroosi või tsirroosiga patsiente, kes ei saavutanud ravivastust eelnevale ravile alfa-interferooniga või pegüleeritud alfa-interferooniga (monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriinraviga), alfa-2a-peginterferooniga annuses 180 mikrogrammi nädalas ja ribaviriiniga annuses 1000/1200 mg ööpäevas. Patsiendid, kes saavutasid pärast 20 ravinädalat HCV RNA mittemääratava taseme, jätkasid alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi saamist kokku 48 nädala vältel, millele järgnes pärast ravi lõppu 24-nädalane jälgimisperiood. Püsiva viroloogilise ravivastuse tõenäosus varieerus sõltuvalt eelmisest raviskeemist (vt tabel 12).

Tabel 12: Püsiv viroloogiline ravivastus uuringus HALT-C eelmise raviskeemi põhjal ravivastuseta patsientide hulgas

Eelmine ravi	Ribaviriin 1000/1200 mg ja alfa-2a-peginterferoon 180 µg 48 nädalat
Interferoon	27% (70/255)
Pegüleeritud interferoon	34% (13/38)
Interferoon + ribaviriin	13% (90/692)
Pegüleeritud interferoon + ribaviriin	11% (7/61)

Normaalse ALAT-i tasemega HCV-nakkusega patsiendid

Uuringus NR16071 randomiseeriti normaalsete ALAT-i tasemega HCV-nakkusega patsiendid 72 nädala jooksul ravi mittesaavasse kontrollgruppi või nad said alfa-2a-peginterferooni 180 mikrogrammi ööpäevas ja ribaviriini 800 mg ööpäevas kas 24 või 48 nädalat, millele järgnes 24-nädalane ravivaba jälgimisperiood. Püsiv viroloogiline ravivastus oli selle uuringu ravirühmades sarnane uuringu NV15942 vastavates ravirühmades saaduga.

Lapsed ja noorukid

Uurija sponsoreeritud uuringus CHIPS (*Chronic Hepatitis C International Paediatric Study*, kroonilise C-hepatiidi rahvusvaheline laste uuring) raviti kroonilise HCV infektsiooniga 65 last ja noorukit (6...18-aastased) alfa-2a-peginterferooniga annuses 100 µg/m² s.c. üks kord nädalas ja ribaviriiniga annuses 15 mg/kg ööpäevas 24 nädalat (genotüübid 2 ja 3) või 48 nädalat (kõik muud genotüübid). Algetest ja piiratud ohutusandmetest ei ilmnenud ilmset erinevust kroonilise HCV infektsiooniga täiskasvanute kombinatsioonravi teadaolevast ohutusprofiilist, kuid oluline on märkida teada antud potentsiaalsest mõjust kasvule. Efektiivsustulemused olid sarnased täiskasvanutel avaldunudega.

HIV-HCV koinfektsiooniga patsiendid

Viroloogilised ravivastused ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni kombinatsioonravi saanud HIV-HCV koinfektsiooniga patsientidel viirusgenotüübi ja ravieelse viiruskoormuse põhjal on toodud allolevas tabelis 13.

Tabel 13: Püsiv viroloogiline vastus lähtuvalt genotüübist ja ravieelsest viiruskoormusest pärast ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni kombineeritud ravi HIV-HCV koinfektsiooniga patsientidel

	Uuring NR15961		
	Alfa-2a-interferoon 3 miljonit RÜ-d ja ribaviriin 800 mg 48 nädalat	Alfa-2a-peginterferoon 180 µg ja platseebo 48 nädalat	Alfa-2a-peginterferoon 180 µg ja ribaviriin 800 mg 48 nädalat
Kõik patsiendid	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotüüp 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Väike viiruskoormus	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Suur viiruskoormus	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotüüp 2...3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Väike viiruskoormus	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Suur viiruskoormus	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Väike viiruskoormus: ≤ 800 000 RÜ/ml; suur viiruskoormus: > 800 000 RÜ/ml

* Alfa-2a-peginterferoon 180 µg ja ribaviriin 800 mg vs alfa-2a-interferoon 3 miljonit RÜ-d ja ribaviriin 800 mg: riskisuhe (95% CI) = 5,40 (3,42...8,54), p-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli analüüs) ≤ 0,0001

Alfa-2a-peginterferoon 180 µg ja ribaviriin 800 mg vs alfa-2a-peginterferoon 180 µg: riskisuhe (95% CI) = 2,89 (1,93...4,32), p-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli analüüs) ≤ 0,0001

Alfa-2a-interferoon 3 miljonit RÜ-d ja ribaviriin 800 mg vs alfa-2a-peginterferoon 180 µg: riskisuhe (95% CI) = 0,53 (0,33...0,85), p-väärtus (stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli analüüs) ≤ 0,0084

Järgnev uuring (NV18209) 1. genotüüpi HCV ja HIV-i koinfektsiooniga patsientidega võrdles ravi, milles kasutati alfa-2a-peginterferooni 180 µg nädalas ja kas 800 mg või 1000 mg ribaviriini (< 75 kg/1200 mg (≥ 75 kg)) ööpäevas 48 nädala vältel. Uuring ei olnud piisavalt kaalukas efektiivsuse hindamiseks. Mõlema ribaviriinirühma ohutusprofiilid olid sarnased alfa-2-peginterferooni pluss ribaviriini kombinatsioonravi teadaoleva ohutusprofiiliga ega osutanud ühelegi olulisele erinevusele, v.a aneemia natuke suurem esinemissagedus suurt ribaviriinannust saavas rühmas.

Ribaviriini ja alfa-2a-interferooni kombinatsioonravi

Alfa-2a-interferooni monoterapiat ja kombineeritud suukaudse ribaviriiniga kasutamise terapeutilisi toimeid võrreldi varem mitteravitud patsientidel ja taastekinud haigusega patsientidel, kellel oli viroloogiliselt, biokeemiliselt ja histoloogiliselt dokumenteeritud krooniline C-hepatiit. Kuus kuud pärast ravi lõpetamist hinnati püsivat biokeemilist ja virooloogilist vastust ja ka histoloogilist paranemist.

Taastekinud haigusega patsientidel (M23136; N=99) leiti püsiva virooloogilise ja biokeemilise vastuse statistiliselt oluline 10-kordne tõus (4% kuni 43%, $p < 0,01$). Soodsat profiili kombinatsioonravi kasuks näitasid ka uuringud ravivastuse seotusest HCV genotüübi ja algse viiruskoormusega. Kombinatsioonravi ja interferooni monoterapia rühmades olid püsiva ravivastuse esinemissagedused 1. genotüübiga HCV-nakkusega patsientidel vastavalt 28% ja 0% ja mitte 1. genotüübiga patsientidel 58% ja 8%. Lisaks näitas kombineeritud ravi eelist ka histoloogiline paranemine. Soodsad tulemused (monoterapia vs kombineeritud ravi; 6% vs 48%, $p < 0,04$) saadi ka väikeses publitseeritud uuringus varem ravi mittesaanud patsientidega (N=40), kus kasutati alfa-2a-interferooni (3 miljonit RÜ-d 3 korda nädalas) koos ribaviriiniga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ühe annuse ribaviriini suukaudsel manustamisel imendub ribaviriin kiiresti (keskmine $T_{max} = 1...2$ tundi). Keskmine ribaviriini terminaalfaasi poolestusaeg ribaviriini ühe annuse manustamisel on 140...160 tundi. Kirjanduse andmetel on ribaviriini imendumine ulatuslik, ligikaudu 10% radioaktiivselt märgistatud annusest eritub väljaheitega. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 45...65%, mida näib põhjustavat esmase maksapassaaži läbimine. Annuse ja AUC_{tr} suhe on ribaviriini ühekordse annuse 200...1200 mg manustamisel peaaegu lineaarne. Üksikannuse 600 mg ribaviriini manustamisel on ribaviriini suukaudne kliirens vahemikus 22...29 l/h. Ribaviriini manustamisel on jaotusruumala ligikaudu 4500 liitrit. Ribaviriin ei seondu plasmavalkudega.

Ribaviriini ühekordse suukaudse annuse manustamisel on ribaviriinil ilmnenud suur farmakokineetiliste omaduste varieerumine nii erinevate isikute vahel kui ka samal isikul (erinevused isikute vahel $\leq 25\%$ nii AUC kui ka C_{max} -i osas). Seda võib seletada ulatusliku esmase maksapassaažiga ja jaotumisega verekomponentide vahel.

Ribaviriini transporti mitteplasma koostisosadesse on kõige enam uuritud erütrotsüütides ja see toimub primaarselt e_s -tüüpi tasakaalustava nukleosiid transporteri vahendusel. Seda tüüpi transporterit esineb peaaegu kõigis rakutüüpides ja sellega võib seletada ribaviriini ulatuslikku jaotusruumala. Suhe täisveres: plasma ribaviriinisaldus on ligikaudu 60:1. Ribaviriini ülemäärast kogust täisveres põhjustab ribaviriini nukleotiidide sekvesteerimine erütrotsüütides.

Ribaviriinil on kaks metabolismi rada: 1) pöörduv fosforülatsioon, 2) degradatsioon koos deribosüleerimise ja amiidide hüdrolüüsiga, mis annab triasoolkarboksühappe metaboliidi. Nii ribaviriin kui selle triasoolkarboksamiid- ja triasoolkarboksüülhappe metaboliidid erituvad neerude kaudu.

Kirjandusel andmetel koguneb ribaviriin korduval manustamisel ulatuslikult plasmas, kusjuures korduvannuste ja ühekordse annuse AUC_{12hr} suhe on kuuekordne. Suukaudsel manustamisel 600 mg kaks korda ööpäevas saavutati tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 4 nädalaga, keskmine plasma tasakaalukontsentratsioon oli ligikaudu 2200 ng/ml. Manustamise katkestamisel oli poolestusaeg ligikaudu 300 tundi, mis tõenäoliselt peegeldab plasmavälisest aeglast eritumist.

Toidu mõju

600 mg ribaviriini üksikannuse manustamisel suurenes biosaadavus kõrge rasvasisaldusega toidu samaaegsel manustamisel. Ribaviriini manustamisel kõrge rasvasisaldusega hommikusöögiga suurenesid ribaviriini $AUC_{(0-192h)}$ ja C_{max} vastavalt 42% ja 66% võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Selle üksikannustega läbiviidud uuringu kliiniline tähtsus on teadmata. Ribaviriini toime korduvatel söögi ajal manustamistel oli võrreldav vastavate näitajatega nendel patsientidel, kes said alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriini ning alfa-2b-interferooni ja ribaviriini. Ribaviriini optimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks on soovitatav manustada ribaviriini koos toiduga.

Neerufunktsioon

Ribaviriini näiline kliirens on vähenenud patsientidel, kelle kreatiini kliirens on ≤ 50 ml/min, sh püsivalt hemodialüüsi saavatel lõppjärgus neeruhaigusega patsientidel, kellel on see näitaja ligikaudu 30% normaalse neerufunktsiooniga patsientide omast. Keskmise või raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens ≤ 50 ml/min) patsientidega läbi viidud väikeses uuringus, milles patsiendid said ribaviriini vähendatud annust kas 600 mg või 400 mg ööpäevas, leiti ribaviriini sisaldus plasmas (AUC) olevat 20...30% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiini kliirens > 80 ml/min), kes said ribaviriini standardset annus. Püsivalt hemodialüüsi saavatel lõppjärgus neeruhaigusega patsientidel, kes said ribaviriini annuseid 200 mg ööpäevas, oli ribaviriini keskmine ekspositsioon (AUC) ligikaudu 20% madalam kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kes said ribaviriini standardset annust 1000/1200 mg ööpäevas. Hemodialüüs eemaldab ribaviriini plasmast ekstraktiooni suhtarvuga ligikaudu 50%. Ribaviriini ulatusliku jaotusruumala tõttu ei eemalda hemodialüüs kehast efektiivselt siiski märkimisväärseid ribaviriini koguseid. Keskmise ja raske neerukahjustusega patsientidel, kes said selles uuringus hinnatud annuseid, esines kõrvaltoimeid sagedamini.

Farmakokineetilise modelleerimise ja simulatsiooni põhjal soovitatakse olulise neerukahjustusega patsientidel kohandada ravimi annust (vt lõik 4.2). Kohandatud annuste kasutamisel on oodata ribaviriini ekspositsiooni väärtusi plasmas, mis on võrreldavad ribaviriini standardannust saavatel normaalse neerufunktsiooniga patsientidel saavutatavate väärtustega. Enamik soovitatavaid annuseid saadi farmakokineetilise modelleerimise ja simulatsiooni põhjal ning neid ei ole uuritud kliinilistes uuringutes.

Maksafunktsioon

Ribaviriini ühekordse annuse farmakokineetika kerge, keskmise või raske maksafunktsiooni häirega (Child-Pugh' klassifikatsiooni järgi A, B või C) patsientidel on sarnane tervetel kontrollisikutel esinevaga.

Kasutamine üle 65-aastastel eakatel patsientidel

Spetsiifilisi farmakokineetilisi uuringuid ei ole eakatel patsientidel läbi viidud. Avaldatud farmakokineetika populatsiooniuringute põhjal ei olnud vanusel siiski olulist rolli ribaviriini kineetika mõjutamisel; määravaks faktoriks oli neerufunktsioon.

Alla 18-aastased patsiendid

Tutvuge ravimpreparaatide, mis on näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis Moderiba'ga antud patsientidel, ravimi omaduste kokkuvõtetega. Alla 18 aasta vanustel patsientidel ei ole ribaviriini farmakokineetilist analüüsi teostatud.

Populatsiooni farmakokineetika

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi viidi läbi kasutades plasmakontsentratsioonide väärtusi viiest erinevast uuringust. Kui kehakaal ja rass olid statistiliselt olulised seotud muutujad kliirensi mudelis, siis kliiniliselt oluline oli vaid kehakaal. Kliirens suurenes kehakaalu funktsioonina ja eeldatavaks varieeruvuseks oli 17,7 kuni 24,8 l/h kehakaalu vahemikus 44 kuni 155 kg. Kreatiini kliirensi väärtused (isegi 34 ml/min) ei mõjutanud ribaviriini kliirensit.

Kandumine seemnevedelikku

Ribaviriini kandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini sisaldus seemnevedelikus on ligikaudu kaks korda suurem kui seerumis. Siiski on hinnatud naissoost partnerite ribaviriini süsteemset ekspositsiooni pärast suguühet ravitud patsiendiga ja ekspositsioon jääb väga piiratuks võrreldes ribaviriini terapeutiliste plasmakontsentratsioonidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõikide asjakohaste uuringute põhjal on ribaviriin erinevatele loomaliikidele embrüotoksilise ja/või teratogeense toimega ning seda inimestele soovitatud annustest oluliselt väiksemate annuste korral. Täheledatai kolju, suulae, silmade, lõua, jäsemete, luustiku ja seedetrakti vääringuid. Teratogeensete toimete esinemissagedus ja raskusaste suurenesid annuse suurendamisel. Loodete ja vastsündinute elulemus väheneb.

Loomkatsete, sh koerad ja ahvid, põhjal on ribaviriin kõige toksilisem erütrotsüütide suhtes. Aneemia tekib kiiresti pärast ravi alustamist, kuid kaob ravi katkestamisel kiiresti. Hüpoplastilist aneemiat täheledatai subkrooniliste uuringute käigus ainult rottidel suures annuses 160 mg/kg ööpäevas.

Ribaviriini korduvtoksilisuse uuringutes täheledatai kestva leukotsüütide ja/või lümfotsüütide arvu vähenemist närilistel ja koertel ning lühiajalist ahvidel ribaviriini subkroonilistes uuringutes. Korduvtoksilisuse uuringud rottidel näitasid lümfotsüütide varude vähenemist tuumuses ja/või tuumusest sõltuvate piirkondade vähenemist põrnas (periarteriolaarsed lümfoidsed kogumikud, valge pulp) ning mesenteeriumi lümfisõlmedes. Ribaviriini korduvate annuse manustamisel koertele täheledatai soolekrüptide dilatatsiooni/nekrooside sagenemist ning samuti peensoole kroonilise põletiku ja erosioonide sagenemist.

Hindamaks ribaviriini toimet testistele ja spermale teostati hiirtel korduvannustega uuringuid, kus loomadel tekkisid sperma muutused terapeutilistest annustest palju väiksemate annuste juures. Pärast ravi lõpetamist möödus toksiline toime testistele ühe või kahe spermatogeense tsükli vältel täielikult.

Genotoksilisuse uuringute põhjal on ribaviriinil teatud genotoksiline toime. Ribaviriin oli aktiivne *in vitro* transformatsioonitestis. Genotoksilisust on täheledataud *in vivo* hiirte mikronukleuse testides. Dominantne letaalsuse test rottidel oli negatiivne, mis viitab sellele, et kui rottidel tekkisid mutatsioonid, siis ei kantud neid gameetidega edasi. Ribaviriin on inimestele potentsiaalselt kartsinogeense toimega.

Ribaviriini ja alfa-2a-peginterferooni kombinatsiooni manustamine ei põhjutanud rottidel ühtegi ootamatut toimet. Põhiline raviga seotud muutus oli kerge kuni keskmise astmega pöörduv aneemia, mis oli raskekujulisem võrreldes mõlema ravimi eraldi manustamisega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Kroskarmelloosnaatrium
Povidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polü(vinüülalkohol)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132) – 200 mg

Briljantsinine FCF-alumiiniumlakk (E133) – 400 mg
Briljantsinine FCF-alumiiniumlakk (E133) – 600 mg
Karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Moderiba õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval kõrgtihedast polüetüleenist (HPDE) pudelis, millel on polüpropüleenist lastekindel keeratav kork.

200 mg tugevusega ravimi pakend sisaldab 168 õhukese polümeerikattega tabletti.

400 mg tugevusega ravimi pakend sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

600 mg tugevusega ravimi pakend sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Ribaviriini teratogeense ohu tõttu ei tohi tablette poolitada ega purustada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie SIA
Vainodes 1
Rīga, LV 1004
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

200 mg: 804712

400 mg: 804912

600 mg: 804812

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.12.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.06.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2018