

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Moderiba 200 mg kalvopäällysteiset tabletit.
Moderiba 400 mg kalvopäällysteiset tabletit.
Moderiba 600 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg ribaviriinia.
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg ribaviriinia.
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg ribaviriinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg/30 mg/45 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

200 mg: Jakourteeton sininen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, koko 12,0 mm x 6,0 mm jonka toisella puolella on merkintä "3RP" ja toisella puolella "200".

400 mg: Jakourteeton sininen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, koko 17,5 mm x 7,0 mm jonka toisella puolella on merkintä "3RP" ja toisella puolella "400".

600 mg: Jakourteeton sininen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, koko 18,6 mm x 7,6 mm jonka toisella puolella on merkintä "3RP" ja toisella puolella "600".

4 KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Moderiba on tarkoitettu käytettäväksi yhdistettynä muiden lääkevalmisteiden kanssa kroonisen C-hepatiitin hoitoon.

4.2. Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja siitä vastaavan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen C-hepatiitin hoitoon.

Katso myös yhdessä Moderiban kanssa C-hepatiitin hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Antotapa

Moderiba kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta kahtena annoksena ruoan kanssa (aamuisin ja iltaisin). Ribaviriinin mahdollisen teratogeenisuuden vuoksi tabletteja ei saa katkaista eikä murskata.

Annostus

Käytetty annos

Moderiban annos määräytyy potilaan painon, viruksen genotyypin ja yhdistelmähoidossa käytettyjen lääkevalmisteiden mukaan (ks. taulukko 1). Moderiba-tabletit otetaan suun kautta kahtena annoksena (aamuisin ja iltaisin) ruoan kanssa.

Taulukko 1. Moderiban annossuositukset yhdistelmähoidossa käytetyn lääkevalmisteen mukaan

| Yhdistelmähoidossa käytetty valmiste | Moderiban vuorokausiannos | 200/400/600 mg tablettien lukumäärä |
|--|--|---|
| Virusspesifinen lääke | < 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 5 x 200 mg (2 aamulla, 3 illalla) 6 x 200 mg (3 aamulla, 3 illalla) tai 2 x 600 mg (1 aamulla, 1 illalla) |
| PegIFN alfa-2a virusspesifisen lääkkeen kanssa | < 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 5 x 200 mg (2 aamulla, 3 illalla) 6 x 200 mg (3 aamulla, 3 illalla) tai 2 x 600 mg (1 aamulla, 1 illalla) |

| Yhdistelmähoitossa käytetty valmiste | Modereban vuorokausiannos | 200/400/600 mg tablettien lukumäärä |
|--|---|---|
| PegIFN alfa-2a ilman virusspesifistä lääkettä | <i>Genotyyppi 2/3, aiemmin hoitamaton</i> <i>Genotyyppi 2/3/4, HIV-koinfektio</i> 800 mg | 4 x 200 mg (2 aamulla, 2 illalla) tai 2 x 400 mg (1 aamulla, 1 illalla) |
| | <i>Genotyyppi 1/4</i> <i>Genotyyppi 2/3, aiemmin hoidettu</i> <i>Genotyyppi 1, HIV-koinfektio</i> < 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg | 5 x 200 mg (2 aamulla, 3 illalla) 6 x 200 mg (3 aamulla, 3 illalla) tai 2 x 600 mg (1 aamulla, 1 illalla) |
| IFN alfa-2a ilman virusspesifistä lääkettä | < 75 kg = 1000 mg | 5 x 200 mg (2 aamulla, 3 illalla) |
| | ≥ 75 kg = 1200 mg | 6 x 200 mg (3 aamulla, 3 illalla) tai 2 x 600 mg (1 aamulla, 1 illalla) |

| Yhdistelmähoidossa käytetty valmiste | Moderiban vuorokausiannos | 200/400/600 mg tablettien lukumäärä |
|--|----------------------------------|---|
| PegIFN alfa-2b virusspesifisen lääkkeen kanssa tai ilman virusspesifistä lääkettä | < 65 kg = 800 mg | 4 x 200 mg (2 aamulla, 2 illalla) tai 2 x 400 mg (1 aamulla, 1 illalla) |
| | 65 – 80 kg = 1000 mg | 5 x 200 mg (2 aamulla, 3 illalla) |
| | 81 – 105 kg = 1200 mg | 6 x 200 mg (3 aamulla, 3 illalla) tai 2 x 600 mg (1 aamulla, 1 illalla) |
| | > 105 kg = 1400 mg | 7 x 200 mg (3 aamulla, 4 illalla) tai 2 x 600 mg (1 aamulla, 1 illalla) + 1 x 200 mg (illalla) |

Hoidon kesto

Hoidon kesto riippuu yhdistelmähoidon muista lääkkeistä sekä potilaiden tai viruksen statuksesta, mukaan lukien genotyyppi, mahdollinen ko-infektio, aiempi hoito ja hoitovaste).

Katso myös yhdessä Moderiban kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Moderiba-annoksen pienentäminen riippuu yhdistelmähoidon muista lääkkeistä.

Jos potilaalla on jokin ribaviiriinahoitoon mahdollisesti liittyvä vaikea haittavaikutus, ribaviiriin annosta pitää muuttaa tai sen käyttö pitää tarvittaessa keskeyttää, kunnes haittavaikutus häviää tai sen vaikeusaste lievenee. Taulukossa 2 annetaan ohjeet potilaan hemoglobiinipitoisuuteen ja sydämen toimintaan perustuviin annosmuutoksiin ja hoidon keskeyttämiseen.

Taulukko 2: Ohje annoksen muuttamiseen hoidosta johtuvan anemian hoidossa

| Hemoglobiini laboratoriotestaus | Pienennä Moderiba annosta[1]/[2], jos: | Lopeta Moderiban käyttö, jos: |
|--|--|--|
| Potilailla, joilla ei ole sydänsairautta | < 10 g/dl | <8,5 g/dl |
| Potilailla, joilla on aiemmin ollut vakaa sydänsairaus | Hemoglobiini laskee > 2 g/dl milloin tahansa 4 viikon hoitajakson aikana (pysyvä annoksen pienentäminen) | < 12 g/dl huolimatta 4 viikon ajan käytetystä pienennetystä annoksesta |

[1] Potilailla, joilla annos on 1000 mg (< 75 kg) tai 1200 mg (> 75 kg), Moderiba-annosta on pienennettävä 600 mg:aan vuorokaudessa (yksi 200 mg:n tabletti aamulla ja 2 tablettia illalla). Jos laboratorioarvo korjaantuu normaaliksi, Moderiba voidaan aloittaa uudelleen annoksella 600 mg/vrk ja lisätä annosta 800 mg:aan/vrk hoitavan lääkärin harkinnan mukaan. Paluuta

korkeampiin annoksiin ei kuitenkaan suositella.

[2] Potilailla, joilla annos on 800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65–80 kg), 1200 mg (81–105 kg) tai 1400 mg (> 105 kg), Moderiba-annosta pienennetään ensimmäisellä kerralla 200 mg/vrk (lukuun ottamatta 1400 mg/vrk käyttäviä potilaita, joilla annosta pienennetään 400 mg/vrk). Tarvittaessa annosta pienennetään toisen kerran vielä 200 mg/vrk. Potilaat, joilla annos on pienennetty 600 mg:aan/vrk ottavat yhden 200 mg:n tabletin aamulla ja kaksi 200 mg:n tablettia illalla.

Tutustu peginterferoni alfan tai interferoni alfan valmisteyhteenvetoihin annoksen muuttamisesta ja/tai hoidon keskeyttämisestä näihin valmisteisiin mahdollisesti liittyvän vakavan haittavaikutuksen vuoksi.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Suosittelulla ribaviriiniannoksilla (jotka määräytyvät sen mukaan, onko potilaan paino alle vai yli 75 kg) ribaviriinin pitoisuudet plasmassa ovat huomattavasti suurempia potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Moderiban kokonaisvuorokausiannosta on pienennettävä taulukon 3 mukaisesti jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on enintään 50 ml/min (ks. myös kohta 5.2).

Taulukko 3: Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosmuutokset

| Kreatiniinipuhdistuma | Ribaviriini-annos (vuorokaudessa) |
|------------------------------|---|
| 30 - 50 ml/min | 200 mg ja 400 mg annetaan vuorokerron joka toinen päivä |
| < 30 ml/min | 200 mg päivässä |
| Haemodialyysi | 200 mg päivässä |

Hoidon aloituksessa (tai sen jatkamisessa, jos potilaalle kehittyi munuaisten vajaatoiminta hoidon aikana) on oltava erittäin varovaisia, ja hemoglobiinipitoisuuksia on seurattava tarkoin koko hoitajakson ajan, ja korjaaviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.4).

Jos vaikea-asteisia haittavaikutuksia ilmaantuu tai laboratoriokoetuloksissa on poikkeavuuksia, Moderiba-hoito pitää tarvittaessa keskeyttää, kunnes haittavaikutus häviää tai sen vaikeusaste lievenee. Jos potilas ei edelleenkään siedä Moderiba-hoitoa sen jatkamisen jälkeen, Moderiba-hoito pitää lopettaa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista pediatriisista potilaista ei ole tietoja saatavissa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan toiminta ei vaikuta ribaviriinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2). Siksi Moderiba-annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Ikä ei näytä vaikuttavan merkittävästi ribaviriinin farmakokinetiikkaan, mutta, kuten nuoremmilla potilaillakin, munuaistoiminta on kuitenkin määritettävä ennen Moderiban antoa.

Alle 18-vuotiaat potilaat

Moderibaa ei suositella lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille), sillä tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät yhdistelmähoidossa muiden C-hepatiitin hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa. Ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta on vain rajallista tietoa lapsille ja nuorille (6–18-vuotiailla) käytettynä. Lapsille annettavan Moderiba-hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

4.3. Vasta-aiheet

Moderiba on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys ribaviriinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohta 4.4). Moderiban käytön saa aloittaa vasta sen jälkeen, kun raskauden mahdollisuus on suljettu pois raskaustestin avulla juuri ennen hoidon aloittamista.
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Vaikea olemassa oleva sydänsairaus mukaan lukien epästabiili tai ei hoitotasapainossa oleva sydänsairaus edellisten kuuden kuukauden aikana.
- Hemoglobiнопатia (esim. talassemia, sirppisoluanemia).

Katso myös Moderiban kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden vasta-aiheet niiden valmisteyhteenvetoista.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Moderibaa ei saa käyttää monoterapiana.

Ribaviriinin ja (peg)interferoni alfan kombinaatiohoito

Ribaviriinin ja (peg)interferoni alfan yhdistelmähoitoon liittyy useita vaikeita hättävaiikutuksia. Näihin kuuluu:

- Vaikeat psykiatriset ja keskushermosto-oireet (kuten masennus, itsemurha-ajatukset, itsemurhayritys ja aggressiivinen käytös jne.)
- Vaikeat silmiin liittyvät häiriöt
- Dentaaliset ja periodontaaliset häiriöt
- Lasten ja nuorten pituuskasvun hidastuminen. Joillakin potilailla hidastuminen voi olla palautumaton.

Tutustu myös (peg)interferoni alfa -valmisteen valmisteyhteenvetoon, jossa on lisätietoa näiden hättävaiikutusten seurannasta ja hoidosta ennen hoidon aloittamista.

Teratogeeninen riski (katso kohta 4.6)

Lääkärin on ennen ribaviriinihoidon aloittamista kerrottava potilaalle selvästi ribaviriiniin liittyvästä teratogeenisesta riskistä, tehokkaan ja jatkuvan ehkäisyn välttämättömyydestä, ehkäisyn pettämisen mahdollisuudesta ja mahdollisista seuraamuksista, jos raskaus alkaa ribaviriinihoidon aikana. Katso lisätietoja raskauden laboratorioseurannasta kohdasta *Laboratoriokokeet*.

Karsinogeenisuus

Ribaviriini on mutageeninen joissakin *in vivo*- ja *in vitro* -genotoksisuusmäärittelyissä. Ribaviriinin voimakasta karsinogeenista vaikutusta ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

Hemolyyysi ja kardiovaskulaariset vaikutukset

Hemoglobiinipitoisuuden laskua < 10 g:aan/dl havaittiin jopa 15 %:lla potilaista, jotka saivat ribaviriinin (1000 mg tai 1200 mg) ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmää 48 viikon ajan, ja jopa 19 %:lla potilaista, jotka saivat ribaviriinin ja interferonialfa-2a:n yhdistelmää. Kun

ribaviriinia annettiin 800 mg yhdessä peginterferonialfa-2a:n kanssa 24 viikon ajan, hemoglobiini laski < 10 g:aan/dl 3 %:lla potilaista. Anemian kehittymisen riski on suurempi naispotilailla. Vaikka ribaviriinilla ei ole suoranaisia kardiovaskulaarisia vaikutuksia, ribaviriinin liittyvä anemia saattaa johtaa sydämen toiminnan heikkenemiseen tai sepelvaltimotaudin oireiden pahenemiseen tai molempiin. Siksi Moderibaa tulee määrätä varoen potilaille, joilla on olemassa oleva sydänsairaus. Sydämen toiminta on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja sitä on seurattava kliinisesti hoidon aikana. Mikäli sydämen toiminta heikkenee, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2). Potilaita, joilla on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa, tai sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä, on seurattava huolellisesti. EKG-tutkimusta ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana suositellaan potilaille, joilla on olemassa oleva sydänsairaus. Sydämen rytmihäiriöt (etenkin supraventrikulaariset) reagoivat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta saattavat joskus vaatia hoidon lopettamista.

Pansytopeniaa ja luuydinsuppressiota on raportoitu kirjallisuudessa 3–7 viikkoa sen jälkeen, kun ribaviriinia ja peginterferonia on annettu samanaikaisesti atsatiopriinin kanssa. Tämä luuydintoksisuus korjautui 4–6 viikkoa sen jälkeen, kun HCV-lääkkeen ja samanaikaisesti käytetyn atsatiopriinin käyttö lopetettiin, eikä se uusiutunut, kun kumman tahansa lääkkeen monoterapiahoito aloitettiin uudestaan (ks. kohta 4.5).

Ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoidon käyttöä kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille, joilla aiempi hoito on epäonnistunut, ei ole tutkittu riittävästi aiemman hoidon hematologisten haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneillä potilailla. Lääkäreiden, jotka harkitsevat hoitoa näille potilaille, on punnittava uusintahoidon riskit ja hyödyt huolellisesti.

Akuutti yliherkkyys

Jos potilaalle kehittyy akuutti yliherkkyysreaktio (esim. urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi), Moderiba-hoito on keskeytettävä välittömästi ja tarkoituksenmukainen lääkehoito on aloitettava. Hoidon keskeyttäminen ei ole tarpeen ohimenevien ihottumien vuoksi.

Maksan toiminta

Moderiban ja muiden lääkkeiden yhdistelmähoido on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy maksan dekompensoitio hoidon aikana. Jos ALAT-arvon nousu on jatkuvaa ja kliinisesti merkitsevää annoksen pienentämisestä huolimatta tai jos siihen liittyy lisääntynyt konjugoituneen bilirubiiniarvon kohoamista, hoito on keskeytettävä.

Munuaisten vajaatoiminta

Ribaviriinin farmakokinetiikka muuttuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuman ilmeisen pienemisen vuoksi. Siksi on suositeltavaa, että munuaistoiminta arvioidaan kaikilla potilailla ennen Moderiba-hoidon aloitusta määrittämällä potilaan kreatiniinipuhdistuma. Huomattavaa ribaviriinin plasmapitoisuuden kohoamista on havaittu suositeltuja annoksia käytettäessä potilailla, joiden seerumin kreatiniini on > 2 mg/dl tai kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/minuutti, joten Moderiba-annosta suositellaan muuttamaan (ks. kohta 4.2 ja 5.2). Hemoglobiiniarvoja on seurattava jatkuvasti hoidon aikana, ja korjaaviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä tarvittaessa (ks. kohta 4.2).

Elinsiirrot

Peginterferonialfa-2a:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu potilailla, joille on tehty maksan tai muun elimen siirto. Maksa- ja munuaissiirteiden hyljintää on raportoitu peginterferonialfa-2a:n käytössä sekä monoterapiana että yhdessä ribaviriinin kanssa käytettynä.

HIV-/HCV-yhteisinfektio

Kun antiretroviraalisia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti HCV-hoidon kanssa, tutustu myös antiretroviraalisten valmisteiden valmisteyhteenvetoihin, jotta niiden toksisuusriskit

ovat tiedossa ja hallittavissa. Myös mahdolliset päällekkäiset toksisuusreaktiot ribaviriinin ja muiden valmisteiden kanssa on huomioitava. NR15961-tutkimuksessa haimatulehdusta ja/tai maitohappoasidoosia esiintyi 3 %:lla (12/398) potilaista, jotka saivat samanaikaisesti stavudiini- ja interferonihoitoa (ribaviriinin kanssa tai ilman sitä).

Vakavien haittavaikutusten (esim. maitohappoasidoosin, perifeerisen neuropatian, haimatulehduksen) riski voi olla suurentunut kroonisesta C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla on myös HIV-infektio ja jotka saavat antiretroviraalista HAART-yhdistelmähoitoa.

Kun HAART-hoitoa saavia koinfektiopotilaita, joilla on pitkälle edennyt kirroosi, hoidetaan ribaviriinin ja interferonien yhdistelmällä, maksan dekompensoitumisen ja mahdollisesti kuoleman riski voi olla suurentunut. Kirroosia sairastavilla koinfektiopotilailla seuraavat lähtötilan tekijät voivat olla yhteydessä maksan dekompensoitumiseen: kohonnut seerumin bilirubiiniarvo, alhainen hemoglobiini, kohonnut alkalinen fosfataasi tai vähentynyt verihiutaleiden määrä ja didanosinihoito (ddI). Siksi varovaisuutta on noudatettava, kun peginterferonialfa-2a ja Moderiba lisätään HAART-hoitoon (ks. kohta 4.5).

Moderiban samanaikaista käyttöä tsidovudiinin kanssa ei suositella anemian suurentuneen riskin vuoksi (ks. kohta 4.5).

Koinfektiopotilaita on seurattava hoidon aikana tarkoin maksan dekompensoitumisen (mukaan lukien askiteksen, enkefalopatian, suonikohjuvuodon, maksan synteettitoimintojen heikkeneminen, esim. Child-Pugh-luokitus ≥ 7) oireiden ja merkkien varalta. Child-Pugh-luokitukseen voi vaikuttaa hoitoon liittyvät tekijät (esim. konjugoimattoman bilirubiinin runsaus, alhainen albumiinipitoisuus), eivätkä ne välttämättä johdu maksan dekompensoitumista. Moderiban ja muiden valmisteiden yhdistelmähoito on keskeytettävä välittömästi, jos potilaalle kehittyy maksan dekompensoitumista.

Moderiban samanaikainen käyttö didanosinin kanssa ei ole suositeltavaa, sillä siihen liittyy mitokondriotoksisuusriski (ks. kohta 4.5). Myös Moderiban ja stavudiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä molempiin lääkkeisiin liittyvän mitokondriotoksisuusriskin vuoksi.

Laboratoriokokeet

Kaikille potilaille on ennen hoidon aloittamista tehtävä tavanomaiset hematologiset kokeet ja veren kemiallisen koostumuksen määrittäminen (täydellinen verenkuva ja erittelylaskenta, verihiutaleiden määrä, elektrolyytit, glukoosi, seerumin kreatiniini, maksan toimintakokeet, virtsahappo). Seuraavia arvoja voidaan pitää hyväksyttävänä lähtöarvoina ennen Moderiban aloittamista:

- Hemoglobiini: ≥ 12 g/dl (naiset); ≥ 13 g/dl (miehet)

HIV-HCV-koinfektiopotilaita, joiden CD4-solujen määrä on alle 200 solua / μ l, koskevaa teho- ja turvallisuustietoa on vain rajallisesti. Siksi varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita, joiden CD4-solujen määrä on alhainen.

Laboratoriokokeet tehdään hoitoviikoilla 2 ja 4 sekä tämän jälkeen säännöllisesti klinisen tarpeen mukaan.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset: Naispotilaille on tehtävä säännöllinen raskaustesti kerran kuussa hoidon aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Miespotilaiden naiskumppaneiden on tehtävä säännöllinen raskaustesti kerran kuussa hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Virtsahappopitoisuus voi kohota ribaviriinia käytettäessä hemolyysin vuoksi, ja siksi kihdille alttiita potilaita on seurattava tarkoin taudin kehittymisen varalta.

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ribaviriinin yhteisvaikutuksia on tutkittu peginterferonialfa-2a:n, interferonialfa-2b:n ja antasidien kanssa. Monoterapiana annetun ribaviriinin pitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin sen pitoisuudet annettuna interferonialfa-2b:n tai peginterferonialfa-2a:n kanssa.

Mahdollisia yhteisvaikutuksia voi ilmetä jopa kaksi kuukautta (viisi ribaviriinin puoliintumisaikaa) ribaviriinihoidon lopettamisen jälkeen sen pitkän puoliintumisajan vuoksi.

In vitro -tutkimuksissa, joissa käytettiin ihmisen ja rotan maksan mikrosomivalmisteita, ribaviriinin metabolia ei havaittu olevan sytokromi P450 -entsyymivälitteistä. Ribaviriini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä. Toksisuustutkimuksissa ei ole saatu näyttöä siitä, että ribaviriini indusoi maksaentsyymejä. Siksi CYP450-välitteisten yhteisvaikutusten mahdollisuus on vähäinen.

Antasidit

Ribaviriini 600 mg:n hyötyosuus väheni, kun samanaikaisesti käytettiin magnesiumia, alumiinia ja metikonia sisältävää antasidia. AUC_t pieneni 14 %. On mahdollista, että vähentynyt hyötyosuus johtui tässä tutkimuksessa ribaviriinin viivästyneestä läpikulusta tai muuttuneesta pH:sta. Tätä vaikutusta ei pidetä kliinisesti merkitseväenä.

Nukleosidianalogit

Ribaviriinin havaittiin estävän tsidovudiinin ja stavudiinin fosforylaatiota *in vitro*. Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon. Nämä *in vitro* -löydökset tuovat kuitenkin esiin sen mahdollisuuden, että ribaviriinin samanaikainen käyttö joko tsidovudiinin tai stavudiinin kanssa voi lisätä HIV-virusten määrää plasmassa. Siksi on suositeltavaa, että plasman HIV-RNA-pitoisuuksia seurataan tarkoin potilailla, jotka saavat ribaviriinia samanaikaisesti näiden aineiden kanssa. Jos HIV-RNA-pitoisuus kohoaa, ribaviriinin ja käänteiskopioijaentsyymien estäjien samanaikaista käyttöä on arvioitava uudelleen.

Didanosiini (ddI)

Ribaviriinin ja didanosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Altistus didanosiinille tai sen aktiiviselle metaboliitille (dideoksiadenosiini-5'-trifosfaatille) lisääntyy *in vitro*, kun didanosiinia annetaan samanaikaisesti ribaviriinin kanssa. Kuolemaan johtavaa maksan vajaatoimintaa, perifeeristä neuropatiaa, haimatulehdusta ja symptomaattista hyperlaktatemiaa/maitohappoasidoosia on raportoitu ribaviriinin käytön yhteydessä.

Atsatiopriini

Ribaviriinilla on inosiinimonofosfaatti-dehydrogenaasia estävä vaikutus, ja siksi se voi vaikuttaa atsatiopriinin metaboliaan ja mahdollisesti johtaa 6-metyylitioinosiinimonofosfaatin (6-MTIMP) kerääntymiseen elimistöön. Atsatiopriinia saaneilla potilailla siihen on liittynyt luuydintoksisuutta. Ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n samanaikaista käyttöä atsatiopriinin kanssa on vältettävä. Yksittäisissä tapauksissa, joissa ribaviriinin ja atsatiopriinin samanaikaisen käytön hyöty on suurempi kuin sen mahdolliset riskit, huolellista hematologista seurantaa suositellaan atsatiopriinin samanaikaisen käytön aikana, jotta näillä

lääkkeillä tehtävä hoito voidaan lopettaa luuydintoksisuuden merkkejä havaittaessa (ks. kohta 4.4).

HIV-HCV-koinfektiopotilaat

Ilmeisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei havaittu 47:llä HIV-HCV-koinfektiopotilailla, jotka osallistui 12 viikkoa kestäväan farmakokineettiseen liitännäistutkimukseen, jossa tutkittiin ribaviriinin vaikutusta tiettyjen nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (lamivudiinin ja tsidovudiinin tai stavudiinin) intrasellulaariseen fosforylaatioon. Luottamusvälit olivat suuren vaihtelun vuoksi kuitenkin melko suuria. Nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI) samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan ribaviriinialtistukseen plasmassa.

Ribaviriinin käytön aiheuttamaa anemian pahenemista on raportoitu käytettäessä tsidovudiinia osana HIV-infektion hoito-ohjelmaa. Tarkkaa mekanismia ei kuitenkaan tunneta tällä hetkellä. Ribaviriinin samanaikaista käyttöä tsidovudiinin kanssa ei suositella anemian suurentuneen riskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Antiretroviraalisessa yhdistelmähoitossa käytettävän tsidovudiinin korvaamista on harkittava, jos yhdistelmähoito on jo käytössä. Se on erityisen tärkeää potilailla, joilla tiedetään aiemmin esiintyneen tsidovudiinin aiheuttamaa anemiamia.

4.6. Fertilitetti, raskaus ja imetys

Prekliiniset tiedot

Ribaviriinilla on osoitettu olevan merkitsevä teratogeeninen ja/tai sikiökuolleisuutta aiheuttava vaikutus kaikilla eläinlajeilla, joilla riittäviä tutkimuksia on suoritettu. Vaikutukset on havaittu selvästi ihmisille suositeltuja annoksia pienemmillä annoksilla. Tutkimuksissa havaittiin kallon, suulaen, silmien, leuan, raajojen, luuston ja ruoansulatuskanavan epämuodostumia. Teratogeenisten vaikutusten yleisyys ja vakavuus lisääntyi ribaviriinannoksen kasvaessa. Sikiöiden ja jälkeläisten eloonjääminen väheni.

Naispotilaat

Moderibaa ei saa käyttää raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Naispotilaiden raskauden ehkäisystä on huolehdittava erittäin tarkasti. Moderiba-hoidon saa aloittaa vasta sitten, kun on saatu negatiivinen raskaustesti. Mikä tahansa ehkäisymenetelmä voi pettää. Siksi on erittäin tärkeää, että hedelmällisessä iässä olevat naiset käyttävät tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja neljä kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Tänä aikana potilaan on tehtävä säännöllinen raskaustesti kerran kuussa. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana tai neljän kuukauden sisällä hoidon lopettamisesta, hänelle on kerrottava, että ribaviriiniin liittyy merkitsevä sikiöön kohdistuva teratogeeninen riski.

Miespotilaat ja heidän naiskumppaninsa

Miespotilaiden naiskumppaneiden raskauden ehkäisystä on huolehdittava erittäin tarkasti. Ribaviriini kerääntyy soluihin ja poistuu elimistöstä hyvin hitaasti. Eläinkokeissa ribaviriini aiheutti siittiömuutoksia terapeuttisia annoksia pienemmillä annoksilla. Ei tiedetä, aiheuttaako siemennesteessä oleva ribaviriini sen tunnettuja teratogeenisiä vaikutuksia munasolun hedelmöityksen yhteydessä. Siksi miespotilaita tai heidän hedelmällisessä iässä olevia naiskumppaneitaan on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää Moderiba-hoidon aikana ja seitsemän kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti. Miehiä, joiden kumppani on raskaana, on neuvottava käyttämään

kondomia, jotta minimoidaan ribaviriinin kulkeutuminen raskaana olevan kumppanin elimistöön.

Imetys

Ribaviriinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Koska haittavaikutukset imetettävillä lapsilla ovat mahdollisia, imetys on keskeytettävä ennen hoidon aloittamista.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Moderiballa ei ole lainkaan tai juuri lainkaan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Moderiban kanssa käytettävällä peginterferonialfa:lla, interferonialfa:lla tai muilla valmisteilla voi kuitenkin olla vaikutusta. Katso lisätietoja Moderiban kanssa yhdistelminä käytettävien valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

4.8. Haittavaikutukset

Ribaviriinin merkittävin haittavaikutus on hemolyyttinen anemia, joka voi ilmetä hoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Ribaviriinihoidon yhteydessä ilmaantuva hemolyyttinen anemia voi johtaa sydämen toiminnan heikkenemiseen ja/tai sydänsairauden pahenemiseen. Joillakin potilailla on havaittu kohonneita virtsahappoarvoja ja konjugoitumattoman bilirubiinin arvoja hemolysin yhteydessä (ks. edempänä ja kohta 4.4).

Tässä kohdassa luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ja/tai spontaaniraporteissa esiin tulleet haittavaikutukset, joita on raportoitu pääasiassa käytettäessä ribaviriinia yhdistelmänä interferoni alfa-2a:n tai peginterferoni alfa-2a:n kanssa.

Haittatapahtumat, joita on raportoitu ribaviriinin ja interferonialfa-2a:n yhdistelmähoidossa, ovat yleensä samoja haittatapahtumia, joita on raportoitu ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmää saaneilla.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysryhmässä vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Lue myös Moderiban kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedoista näiden valmisteiden muut haittavaikutukset.

Krooninen C-hepatiitti

Yleisimmin ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n (180 µg) yhdistelmähoidossa raportoidut haittatapahtumat olivat vaikeusasteeltaan useimmiten lieviä tai keskivaikeita. Useimmat niistä olivat hallittavissa ilman hoidon lopettamista.

Krooninen C-hepatiitti aiempaan hoitoon vastaamattomilla potilailla

Ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoidon turvallisuusprofiili aiempaan hoitoon vastaamattomilla potilailla oli kaiken kaikkiaan samanlainen kuin aiemmin hoitamattomilla potilailla. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa aiempaan peginterferonialfa-2b-/ribaviriinihoitoon vastamaattomia potilaita hoidettiin joko 48 tai 72 viikon ajan, hoidon keskeytysten yleisyys haittavaikutusten tai poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi oli 6 % 48 viikkoa kestäneessä peginterferonialfa-2a-hoidossa ja 7 % 48 viikkoa kestäneessä peginterferonialfa-2a:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidossa. 72 viikkoa kestäneissä hoidoissa vastaavat luvut olivat 12 % (peginterferonialfa-2a) ja 13% (yhdistelmä). Kirroosipotilailla ja potilailla, joilla oli kirroosiin viittaavia muutoksia, hoitojen keskeytyksiä oli myös enemmän hoitoa 72 viikkoa

saaneiden ryhmässä (13 % peginterferonialfa-2a; 15 % ribaviriini) kuin hoitoa 48 viikkoa saaneiden ryhmässä (6 % peginterferonialfa-2a; 6 % ribaviriini). Aiemman peginterferonialfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon hematologisen toksisuuden vuoksi keskeyttäneitä potilaita ei otettu mukaan tähän tutkimukseen.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa aiempaan hoitoon vastaamattomia fibroosi- tai kirroosipotilaita (Ishak-pisteet 3–6), joiden lähtötason verihiutaleiden määrä oli $50\,000/\text{mm}^3$, hoidettiin 48 viikon ajan. Hoidon 20 ensimmäisen viikon aikana havaittiin seuraavia poikkeavia hematologisia laboratorioarvoja: anemia (26 %:lla potilaista hemoglobiini $< 10\text{ g/dl}$), neutropenia (30 %:lla potilaista absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) $< 750/\text{mm}^3$) ja trombositopenia (13 %:lla potilaista verihiutaleiden määrä $< 50\,000/\text{mm}^3$) (ks. kohta 4.4).

Kroonisen C-hepatiitin ja immuunikatoviruksen aiheuttama yhteisinfektio

HIV-HCV-koinfektiopotilailla raportoidut peginterferonialfa-2a:n kliiniset haittatapahtumaprofiilit joko yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa käytettynä olivat samanlaisia kuin potilailla, joilla oli pelkästään HCV-infektio. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu 1–2 %:lla HIV-HCV-potilaista, jotka saivat ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoitoa: hyperlaktasidemia/maitohappoasidoosi, influenssa, keuhkokuume, affektilabiilius, apatia, nielun ja kurkunpään kipu, huulitulehdus, hankinnainen lipodystrofia ja kromaturia.

Peginterferonialfa-2a-hoidon neljän ensimmäisen viikon aikana havaittiin CD4+-solujen absoluuttisen määrän vähenemistä, mutta prosentuaalisesti CD4+-solujen määrä ei kuitenkaan vähentynyt. CD4+-solujen määrä korjaantui, kun annosta pienennettiin tai hoito lopetettiin. Peginterferonialfa-2a:n käytöllä ei ollut havaittavaa negatiivista vaikutusta HIV-viremian hallintaan hoidon tai seurannan aikana. Koinfektiopotilaita, joiden CD4+-solumäärä oli $< 200/\mu\text{l}$, koskevaa turvallisuustietoa on saatavilla vain rajallisesti (ks. peginterferonialfa-2a-valmisteen valmisteyhteenveto).

Taulukossa 4 on esitetty haittavaikutukset, joita on raportoitu ribaviriinin ja pääasiassa peginterferonialfa-2a:n tai interferonialfa-2a:n yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla.

Taulukko 4: Haittavaikutukset, jotka raportoitiin ribaviriinin ja pääasiassa peginterferonialfa-2a:n tai interferoni alfa-2a:n yhdistelmähoidon aikana HCV-potilailla

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen (≥ 1/10) | Yleinen (≥ 1/100, < 1/10) | Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100) | Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000) | Hyvin harvinainen (< 1/10 000) | Yleisyys ei tiedossa* (Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa) |
|--------------------------------------|----------------------------------|---|---|---|---|---|
| <i>Infektiot</i> | | Ylähengitystieinfektio, keuhkoputken tulehdus, suunkandidiaasi, yskänrokko | Alahengitystieinfektio, keuhkokuume, virtsatieinfektio, ihoinfektio | Endokardiitti, ulkokorvatulehdus | | |
| <i>Veri ja imukudos</i> | Anemia, neutropenia | Trombosytopenia, lymfadenopatia | | Pansytopenia | Aplastinen anemia | Puhdas punasoluplasia |
| <i>Immuunijärjestelmä</i> | | | Sarkoidoosi, kilpirauhastulehdus | Anafylaksi, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma | Idiopaattinen tai tromboottinen mikroangiopatia | Maksa- ja munuaissiirteen hyljintäreaktio, Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä |
| <i>Umpieritys</i> | | Kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta | Diabetes | | | |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i> | Anoreksia | | Nestevajaus | | | |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i> | Masennus, unettomuus | Mielialan vaihtelut, emotionaaliset häiriöt, ahdistuneisuus, aggressio, hermostuneisuus, sukupuolisen halun väheneminen | Itsemurhaajatukset, aistiharhat, viha | Itsemurha, psykoottinen häiriö | | Mania, kaksisuuntainen mielialahäiriö, surmaamisajatukset |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) | Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$) | Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, < $1/100$) | Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1000$) | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Yleisyys ei tiedossa* (Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa) |
|-------------------------------|---|--|--|--|---|---|
| <i>Hermosto</i> | Päänsärky, heitehuimaus, keskittymiskyvyn heikkeneminen | Muistin heikkeneminen, synkopee, heikkous, migreeni, hypestesia, hyperestesia, parestesia, vapina, makuhäiriöt, painajaisunet, uneliaisuus | Perifeerinen neuropatia | Kooma, kouristukset, kasvohalvaus | Aivoverenkierroksen iskemia | |
| <i>Silmät</i> | | Näön sumeneminen, silmäkipu, silmätulehdus, kserofoalmia | Verkkokalvon verenvuoto | Optikusneuropatia, papilledeema, verkkokalvon verisuonihäiriö, retinopatia, sarveiskalvon haavauma | Näön menetys | Seroosi verkkokalvon irtoaminen |
| <i>Kuulo ja tasapainoelin</i> | | Huimaus, korvakipu, tinnitus | Huonokuuloisuus | | | |
| <i>Sydän</i> | | Takykardia, sydämentykytys, perifeerinen edeema | | Sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, rasisusrintakipu, supraventrikulaarinen takykardia, rytmihäiriöt, eteisvärinä, perikardiitti | | |
| <i>Verisuonisto</i> | | Punoitus, matala verenpaine | Hypertensio | Aivoverenvuoto, vaskuliitti | | |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen (≥ 1/10) | Yleinen (≥ 1/100, < 1/10) | Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100) | Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000) | Hyvin harvinainen (< 1/10 000) | Yleisyys ei tiedossa* (Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa) |
|---|--|--|--|--|--|---|
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> | Dyspnea, yskä | Hengenahdistus raskituksen yhteydessä, nenäverenvuoto, nasofaryngiitti, nenän sivuontelotukkoisuus, nenän tukkoisuus, riniitti, kurkkukipu | Hengityksen vinkuminen | Kuolemaan johtava interstitiaali-pneumoniitti, pulmonaalinen embolia | | |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i> | Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu | Oksentelu, dyspepsia, dysfagia, suun haavauma, ikenien verenvuoto, kielitulehdus, stomatiitti, ilmavaivat, ummetus, suun kuivuminen | Maha-suolikanavan verenvuoto, huulitulehdus, ientulehdus | Peptinen haava, haimatulehdus | | Iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, kielen värjäytyminen |
| <i>Maksa ja sappi</i> | | | Maksan toimintahäiriö | Maksan vajaatoiminta, sappitietulehdus, rasvamaksa | | |
| <i>Iho ja ihonalainen kudokset</i> | Alopesia, dermatiitti, kutina, kuiva iho | Ihottuma, lisääntynyt hikoilu, psoriaasi, urtikaria, ekseema, ihotauti, valoherkkyyss-reaktiot, yöhikoilu | | | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme | |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen (≥ 1/10) | Yleinen (≥ 1/100, < 1/10) | Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100) | Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000) | Hyvin harvinainen (< 1/10 000) | Yleisyys ei tiedossa* (Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa) |
|--|---|--|--|---|--|---|
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> | Lihassärky, nivelsärky | Selkäkipu, artriitti, lihasheikkous, luukipu, kaulakipu, tuki- ja liikunta-elimistön kipu, lihaskouristukset | | Myosiitti | | Rabdomyolyyssi |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i> | | | | | | Munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i> | | Impotenssi | | | | |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | Kuume, jäykkyys, kipu, voimattomuus, uupumus, ärtyneisyys | Rintakipu, influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus, letargia, kuumat aallot, jano | | | | |
| <i>Tutkimukset</i> | | Painon lasku | | | | |
| <i>Vammat ja myrkytykset</i> | | | | Aineen yliannostus | | |

Laboratorioarvot

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ribaviriinia käytettiin yhdessä peginterferonialfa-2a:n tai interferonialfa-2a:n kanssa, poikkeavat laboratorioarvot korjautuivat useimmissa tapauksissa annosta muuttamalla (ks. kohta 4.2). Peginterferonialfa-2a:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidossa 2 %:lla potilaista ALAT-arvo kohosi niin, että annosta jouduttiin muuttamaan tai hoito lopettamaan.

Hemolyysi on ribaviriinihoidon annosta rajoittava toksisuusvaikutus.

Hemoglobiinipitoisuuden laskua < 10 g:aan/dl havaittiin jopa 15 %:lla potilaista, jotka saivat ribaviriinin (1000 mg tai 1200 mg) ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmää 48 viikon ajan, ja jopa 19 %:lla potilaista, jotka saivat ribaviriinin ja interferonialfa-2a:n yhdistelmää. Kun ribaviriinia annettiin 800 mg yhdessä peginterferonialfa-2a:n kanssa 24 viikon ajan, hemoglobiini laski < 10 g:aan/dl 3 %:lla potilaista. Useimmissa tapauksissa hemoglobiini laski hoitajakson varhaisessa vaiheessa, mutta vakaantui myöhemmin retikulosyyttien määrän kompensatorisen lisääntymisen johdosta.

Useimmat anemia-, leukosytopenia- ja trombositopeniatapaukset olivat lieviä (WHO:n luokka 1). WHO:n luokan 2 muutoksia laboratorioarvoissa raportoitiin hemoglobiinin (4 % potilaista), leukosyyttien (24 % potilaista) ja verihiutaleiden (2 % potilaista) suhteen. 48 viikon pituisessa ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoidossa havaittiin keskivaiketta neutropeniaa (absoluuttinen neutrofiilien määrä, ANC: 0,749–0,5x10⁹/l) 24 %:lla (216/887) potilaista ja vaikeaa neutropeniaa (ANC: < 0,5x10⁹/l) 5 %:lla (41/887) potilaista, jotka saivat 1000 mg/1200 mg ribaviriinia.

Hemolyysiin liittyvää virtsahapon ja konjugoimattoman bilirubiinin kohoamista havaittiin joillakin potilailla, jotka saivat ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n tai interferonialfa-2a:n yhdistelmää. Arvot palautuivat lähtötasolle neljän viikon sisällä hoidon lopettamisesta. Harvoissa tapauksissa (2/755) tähän liittyi kliinisiä oireita (akuutti kihti).

HIV-HCV-koinfektiopotilaiden laboratorioarvot

Vaikka hematologista toksisuutta (neutropenia, trombositopenia ja anemia) esiintyi useammin HIV-HCV-potilailla, suurinta osaa tapauksista pystyttiin hoitamaan muuttamalla annosta sekä käyttämällä kasvutekijöitä. Hoito jouduttiin lopettamaan ennenaikaisesti vain harvoin. ANC-arvojen laskua alle 500 solua/mm³ raportoitiin 13 %:lla peginterferonialfa-2a-monoterapiaa saaneista potilaista ja 11 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista. Peginterferonialfa-2a-monoterapiaa saavilla potilailla raportoitiin verihiutaleiden määrän laskua alle 50 000/mm³ 10 %:lla potilaista ja yhdistelmähoitoa saavilla potilailla 8 %:lla potilaista. Anemiaa (hemoglobiini < 10 g/dl) raportoitiin 7 %:lla peginterferonialfa-2a-monoterapiaa saavista potilaista ja 8 %:lla yhdistelmähoitoa saavista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta – tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA.

4.9. Yliannostus

Moderiban yliannostustapauksia ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. Hypokalsemiaa ja hypomagnesemiaa on havaittu potilailla, joille on annettu neljä kertaa suurimman suositeltavan annoksen ylittävä annos. Näissä tapauksissa ribaviriini annettiin useimmiten laskimoon. Suuret ribaviriinimäärät eivät poistu hemodialysissä tehokkaasti ribaviriinin suuren jakautumistilavuuden vuoksi.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05A B04.

Vaikutusmekanismi

Ribaviriini on synteettinen nukleosidianalogi, joka *in vitro* tehoaa joihinkin RNA- ja DNA-viruksiin. Mekanismia, jolla ribaviriini tehoaa HCV-virukseen ei tunneta.

HCV-RNA-pitoisuudet laskevat kaksivaiheisesti hoitoon vastaavilla C-hepatiitti-potilailla, joille annetaan ribaviriinia peginterferonialfa-2a:n (180 µg) kanssa. Ensimmäinen laskuvaihe tapahtuu 24-36 tuntia ensimmäisen peginterferonialfa-2a:n annoksen jälkeen, ja sitä seuraava toinen laskuvaihe jatkuu seuraavat 4-16 viikkoa potilailla, joilla saadaan pitkäkestoinen hoitovaste. Ribaviriinilla ei ollut merkitsevää vaikutusta viruskinetiikkaan ensimmäisten 4-6 viikon aikana potilailla, joille annettiin ribaviriinin ja pegyloidun interferonialfa-2a:n tai interferonialfan yhdistelmää.

Suun kautta otettavaa ribaviriinimonoterapiaa on tutkittu kroonisen C-hepatiitin hoitona useissa kliinisissä tutkimuksissa. Näiden tutkimusten tulokset osoittivat, että ribaviriinimonoterapia ei hädä hepatiittivirusta (HCV-RNA) eikä paranna maksan histologiaa 6-12 kuukautta kestävä hoidon tai 6 kuukauden seurannan jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ribaviriini yhdistelmänä virusspesifisten lääkkeiden kanssa

Lue virusspesifisen lääkkeiden valmisteyhteenvedoista tarkemmat kliiniset tiedot tällaisista yhdistelmähoidoista. Tässä Moderiba valmisteyhteenvedossa kuvataan vain ribaviriinin käyttö (peg)interferonin kanssa.

Ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoito

Vasteen ennustettavuus

Katso peginterferoni alfa-2a:n valmisteyhteenvedo.

Tutkimustulokset aiemmin hoitamattomilla potilailla

Ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa avaintutkimuksessa (NV15801 ja NV15942), joissa oli mukana yhteensä 2405 potilasta. Tutkimuksissa oli mukana aiemmin interferonilla hoitamattomia potilaita, joiden krooninen C-hepatiitti oli vahvistettu. Heillä oli havaittavissa oleva seerumin HCV-RNA-pitoisuus ja kohonnut ALAT-arvo ja heiltä otettu maksan koepala oli tyypillinen krooniselle C-hepatiitti-infektioille. Tutkimukseen NR15961 otettiin mukaan vain HIV-HCV-koinfektiopotilaita (ks. taulukko 13). Näillä potilailla oli vakaa HIV, ja heidän keskimääräinen CD4-solumääränsä oli noin 500 solua/µl.

Tutkimuksessa NV15801 (1121 hoidettua potilasta) verrattiin 48 viikkoa kestävä peginterferonialfa-2a:n (180 µg kerran viikossa) ja ribaviriinin (1000/1200 mg/vrk) yhdistelmähoidon tehoa joko peginterferonialfa-2a-monoterapiaan tai interferonialfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon. Peginterferonialfa-2a:n ja ribaviriinin yhdistelmä oli merkitsevästi tehokkaampi kuin interferonialfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmä tai peginterferonialfa-2a-monoterapia.

Tutkimuksessa NV15942 (1284 hoidettua potilasta) verrattiin kahden eripituisen hoidon (24 viikkoa ja 48 viikkoa) ja kahden ribaviriiniannoksen (800 mg ja 1000/1200 mg) tehokkuutta.

HCV-monoinfektiopotilaat, HIV-HCV-koinfektiopotilaat, hoito-ohjelmat, hoidon kesto ja tutkimustulokset, ks. taulukot 5, 6, 7 ja 13. Virologinen vaste määriteltiin HCV-RNA-pitoisuuksiksi, joita ei voitu havaita COBAS AMPLICOR™ -analyysointilaitteen HCV-testillä (versio 2) (havaitsemisraja 100 kopiota/ml, joka vastaa 50 kansainvälistä yksikkö/ml).

Pitkäkestoinen vaste määriteltiin yhdeksi negatiiviseksi näytteeksi noin kuuden kuukauden kuluttua hoidon lopettamisesta.

Taulukko 5: Virologinen vaste koko populaatiossa (mukaan lukien ei-kirroottiset ja kirroosipotilaat)

| | Tutkimus NV15942 | | Tutkimus NV15801 | |
|------------------------------|--|--------|--|--|
| | Ribaviriini 1000/1200 mg ja peginterferonialfa- 2a 180 µg | | Ribaviriini 1000/1200 mg ja peginterferonialfa- 2a 180 µg | |
| | (N=436) 48 viikkoa | | (N=453) 48 viikkoa | |
| Vaste hoidon lopussa | 68 % | 69 % | 52 % | Ribaviriini 1000/1200 mg ja interferonialfa-2b 3 mIU |
| Pitkäkestoinen kokonaisvaste | 63 % | 54 % * | 45 % * | (N=444) 48 viikkoa |

*95 %:n luottamusväli eroille: 3-16 %, p-arvo (ositettu Cochran-Mantel-Haenszelin testi) = 0,003

Taulukoissa 7 ja 8 on esitetty virologinen vaste potilailla, joilla oli pelkästään HCV-infektio ja jotka saivat ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoitoa. Taulukossa 6 tiedot on esitetty genotyypin ja hoitoa edeltävän virustaakan mukaan ja taulukossa 7 hoitoa edeltävän virustaakan ja viikolla 4 havaitun nopean virologinen vasteen mukaan. Tutkimuksen NV15942 tuloksista saadaan perustelut genotyyppiin, lähtötason viruskuormaan ja viikolla 4 havaittuun virologiseen hoitovasteeseen pohjautuviin hoitosuosituksiin (katso taulukot 1, 6 ja 7).

Hoito-ohjelmien välisiin eroihin ei yleensä vaikuttanut se, oliko potilaalla kirroosi vai ei. Siksi genotyyppiin 1, 2 tai 3 perustuvat hoitosuositukset eivät riipu tästä lähtötilanteen tekijästä.

Taulukko 6: Pitkäkestoinen virologinen vaste genotyypin ja hoitoa edeltävän virustaakan mukaan ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoidon jälkeen

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

Pieni viruskuorma: ≤ 800 000 IU/ml; suuri viruskuorma: > 800 000 IU/ml

*Ribaviriini 1000/1200 mg + peginterferonialfa-2a 180 µg, 48 viikkoa vs. ribaviriini 800 mg + peginterferonialfa-2a 180 µg, 48 viikkoa: kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) = 1,52 (1,07-2,17) p-arvo (ositettu Cochran-Mantel-Haenszelin testi) = 0,020

†Ribaviriini 1000/1200 mg + peginterferonialfa-2a 180 µg, 48 viikkoa vs. ribaviriini 1000/1200 mg + peginterferonialfa-2a 180 µg, 24 viikkoa: kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) = 2,12 (1,30-3,46), p-arvo (ositettu Cochran-Mantel-Haenszelin testi) = 0,002

Tutkimuksissa NV15942 ja ML17131 tarkasteltiin mahdollisuutta lyhentää genotyyppien 1 ja 4 infektioiden hoitoja 24 viikkoon pitkäkestoisen nopean virologisen vasteen perusteella niillä potilailla, joilla todettiin nopea virologinen vaste viikolla 4 (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Pitkäkestoinen virologinen vaste genotyyppien 1 ja 4 HCV-infektiopotilailla viikolla 4 havaitun nopean virologisen vasteen mukaan ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoidon jälkeen

| Tutkimus NV15942 | | Tutkimus ML17131 | |
|---|--|--|--|
| | Ribaviriini 1000/1200 mg ja peginterferonialfa- 2a 180 µg 24 viikkoa | Ribaviriini 1000/1200 mg ja peginterferonialfa- 2a 180 µg 48 viikkoa | Ribaviriini 1000/1200 mg ja peginterferonialfa- 2a 180 µg 24 viikkoa |
| Genotyyppi 1, nopea virologinen vaste | 90 % (28/31) | 92 % (47/51) | 77 % (59/77) |
| Pieni viruskuorma | 93 % (25/27) | 96 % (26/27) | 80 % (52/65) |
| Suuri viruskuorma | 75 % (3/4) | 88 % (21/24) | 58 % (7/12) |
| Genotyyppi 1, ei nopeaa virologista vastetta | 24 % (21/87) | 43 % (95/220) | - |
| Pieni viruskuorma | 27 % (12/44) | 50 % (31/62) | - |
| Suuri viruskuorma | 21 % (9/43) | 41 % (64/158) | - |
| Genotyyppi 4, nopea virologinen vaste | (5/6) | (5/5) | 92 % (22/24) |
| Genotyyppi 4, ei nopeaa virologista vastetta | (3/6) | (4/6) | - |

Pieni viruskuorma: ≤ 800 000 IU/ml; suuri viruskuorma: > 800 000 IU/ml

RVR = nopea virologinen vaste = HCV-RNA-tasot alle mittausrajan viikoilla 4 ja 24

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että uusiutumisen riski saattaa olla suurempi silloin, kun hoito lyhennetään 24 viikkoon (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: Virologisen vasteen relapsi hoidon lopussa potilailla, joilla saatiin nopea virologinen vaste

| | Tutkimus NV15942 | | Tutkimus NV15801 |
|--|--|--|--|
| | Ribaviriini 1000/1200 mg ja peginterferonialfa- 2a 180 µg 24 viikkoa | Ribaviriini 1000/1200 mg ja peginterferonialfa- 2a 180 µg 48 viikkoa | Ribaviriini 1000/1200 mg ja peginterferonialfa-2a 180 µg 48 viikkoa |
| Genotyyppi 1, nopea virologinen vaste | 6,7 % (2/30) | 4,3 % (2/47) | 0 % (0/24) |
| Pieni viruskuorma | 3,8 % (1/26) | 0 % (0/25) | 0 % (0/17) |
| Suuri viruskuorma | 25 % (1/4) | 9,1 % (2/22) | 0 % (0/7) |
| Genotyyppi 4, nopea virologinen vaste | (0/5) | (0/5) | 0 % (0/4) |

Tutkimuksessa NV17317 tarkasteltiin mahdollisuutta lyhentää genotyyppien 2 ja 3 infektioiden hoitoja 16 viikkoon pitkäkestoisen nopean virologisen vasteen perusteella niillä potilailla, joilla todettiin nopea virologinen vaste viikolla 4 (ks. taulukko 9).

Tutkimuksessa NV17317 potilaat, joilla oli genotyypin 2 tai 3 infektiot, satunnaistettiin saamaan peginterferonialfa-2a:ta 180 µg kerran viikossa ihon alle ja ribaviriinia 800 mg joko 16 viikon tai 24 viikon ajan. 16 viikon hoidossa havaittiin vähäisempi pitkäkestoinen virologinen vaste (65 %) kuin 24 viikon hoidossa (76 %) (p<0,0001).

16 viikon ja 24 viikon hoidossa saadut pitkäkestoiset virologiset vasteet arvioitiin myös retrospektiivisesti alaryhmäanalyyseissä potilailla, jotka olivat HCV-RNA-negatiivisia viikolla 4 ja joilla oli pieni viruskuorma lähtötilanteessa (ks. taulukko 9).

Taulukko 9: Pitkäkestoinen virologinen vaste genotyyppien 2 ja 3 HCV-infektiopotilailla kaiken kaikkiaan sekä viikolla 4 havaitun nopean virologisen vasteen mukaan ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoidon jälkeen

| Tutkimus NV17317 | | | | |
|--|---|---|--|---------------|
| | Ribaviriini 800 mg ja peginterferonialfa- 2a 180 µg 16 viikkoa | Ribaviriini 800 mg ja peginterferonialfa- 2a 180 µg 24 viikkoa | Ero hoitojen välillä 95 %:n luottamusväli | p-arvo |
| Genotyyppi 2 tai 3 | 65 % (443/679) | 76 % (478/630) | -10,6 % (-15,5 % ; -0,06 %) | p<0,0001 |
| Genotyyppi 2 tai 3, nopea virologinen vaste | 82 % (378/461) | 90 % (370/410) | -8,2 % (- 12,8 % ; - 3,7 %) | p=0,0006 |
| Pieni viruskuorma | 89 % (147/166) | 94 % (141/150) | -5,4 % (- 12 % ; 0,9 %) | p=0,11 |
| Suuri viruskuorma | 78 % (231/295) | 88 % (229/260) | -9,7 % (- 15,9 % ; - 3,6 %) | p=0,002 |

Pieni viruskuorma: ≤ 800 000 IU/ml lähtötilanteessa; suuri viruskuorma: > 800 000 IU/ml lähtötilanteessa

Nopea virologinen vaste: HCV-RNA negatiivinen viikkoon 4 mennessä

Tällä hetkellä ei tiedetä, tuottaako ribaviriinin suurempi annos (esim.1000/1200 mg/vrk painon mukaan) suuremman pitkäkestoisen virologisen vasteen kuin 800 mg:n/vrk annokset lyhennyksessä 16 viikon hoidossa.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että uusiutumiseriski saattaa olla suurempi silloin, kun hoito lyhennetään 24 viikkoon (ks. taulukko 10).

Taulukko 10: Virologisen vasteen relapsi hoidon lopussa genotyyppin 2 tai 3 infektiopotilailla, joilla saatiin nopea virologinen vaste

| Tutkimus NV17317 | | | | |
|--|--|--|--|----------|
| | Ribaviriini 800 mg ja peginterferonialfa- 2a 180 µg 16 viikkoa | Ribaviriini 800 mg ja peginterferonialfa- 2a 180 µg 24 viikkoa | Ero hoitojen välillä 95 %:n luottamusväli | p-arvo |
| Genotyyppi 2 tai 3, nopea virologinen vaste | 15 % (67/439) | 6 % (23/386) | 9,3 % (5,2 %; 13,6 %) | p<0,0001 |
| Pieni viruskuorma | 6 % (10/155) | 1 % (2/141) | 5 % (0,6 %; 10,3 %) | p=0,04 |
| Suuri viruskuorma | 20 % (57/284) | 9 % (21/245) | 11,5 % (5,6 %; 17,4 %) | p=0,0002 |

Krooninen C-hepatiitti aiempaan hoitoon vastaamattomilla potilailla

Tutkimuksessa MV17150 aiempaan pegyloidun interferonialfa-2a:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon vastaamattomat potilaat satunnaistettiin neljään eri hoitoon:

- peginterferonialfa-2a 360 µg/viikko 12 viikon ajan, jonka jälkeen 180 µg/viikko 60 viikon ajan
- peginterferonialfa-2a 360 µg/viikko 12 viikon ajan, jonka jälkeen 180 µg/viikko 36 viikon ajan
- peginterferonialfa-2a 180 µg/viikko 72 viikon ajan
- peginterferonialfa-2a 180 µg/viikko 48 viikon ajan

Kaikki potilaat saivat ribaviriinia (1000 tai 1200 mg/vrk) yhdessä peginterferon alfa-2a:n kanssa. Kaikkia hoitoryhmiä seurattiin 24 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Moniregressio- ja yhdistettyjen ryhmien analyysit, joissa arvioitiin hoidon keston ja aloitusannoksen käytön vaikutusta, osoittivat selvästi, että 72 viikon pituinen hoito oli tärkein tekijä pitkäkestoisen virologisen vasteen saavuttamisessa. Taulukossa 11 on esitetty pitkäkestoisessa virologisessa vasteessa havaitut erot hoidon keston, demografiatietojen ja aiemmalle hoidolle saadun parhaan vasteen mukaan.

Taulukko 11: Viikolla 12 havaittu virologinen vaste (VR) ja pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR) peginterferonalfa-2b:n ja ribaviriini yhdistelmähoitoon vastaamattomilla potilailla, joilla virologinen vaste saatiin ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoidon jälkeen viikolla 12

| | Ribaviriini 1000/1200 mg ja peginterferoni- alfa-2a 360/180 µg tai 180 µg 72 tai 48 viikkoa (N = 942) Potilaat, joilla VR vkolla 12^a (N = 876) | Ribaviriini 1000/1200 mg ja peginterferoni- alfa-2a 360/180 µg tai 180 µg 72 viikkoa (N = 473) SVR potilailla, joilla VR vkolla 12^b (N = 100) | Ribaviriini 1000/1200 mg ja peginterferoni- alfa-2a 360/180 µg tai 180 µg 48 viikkoa (N = 469) SVR potilailla, joilla VR vkolla 12^b (N = 57) |
|--|---|--|---|
| Kaikki | 18 % (157/876) | 57 % (57/100) | 35 % (20/57) |
| Pieni viruskuorma | 35 % (56/159) | 63 % (22/35) | 38 % (8/21) |
| Suuri viruskuorma | 14 % (97/686) | 54 % (34/63) | 32 % (11/34) |
| Genotyypin 1/4 infektio | 17 % (140/846) | 55 % (52/94) | 35 % (16/46) |
| Pieni viruskuorma | 35 % (54/154) | 63 % (22/35) | 37 % (7/19) |
| Suuri viruskuorma | 13 % (84/663) | 52 % (30/58) | 35 % (9/26) |
| Genotyypin 2/3 infektio | 58 % (15/26) | (4/5) | (3/10) |
| Pieni viruskuorma | (2/5) | - | (1/2) |
| Suuri viruskuorma | (11/19) | (3/4) | (1/7) |
| Kirroosistatus | | | |
| Kirroosi | 8 % (19/239) | (6/13) | (3/6) |
| Ei kirroosia | 22 % (137/633) | 59 % (51/87) | 34 % (17/50) |
| Paras vaste aiemman hoidon aikana | | | |
| ≥ 2 log ₁₀ lasku HCV-RNA-tasossa | 28 % (34/121) | 68 % (15/22) | (6/12) |
| < 2 log ₁₀ lasku HCV-RNA-tasossa | 12 % (39/323) | 64 % (16/25) | (5/14) |
| Puuttuva aiempi paras vaste | 19 % (84/432) | 49 % (26/53) | 29 % (9/31) |

Suuri viruskuorma: > 800 000 IU/ml; pieni viruskuorma: ≤ 800 000 IU/ml

^a Virologisen vasteen viikolla 12 saavuttaneina pidettiin niitä potilaita, joilla saatiin virussuppressio (HCV-RNA ei havaittavissa, < 50 IU/ml) viikkoon 12 mennessä. Potilaat, joiden HCV-RNA-tulokset puuttuivat viikolla 12, jätettiin pois analyysistä.

^b Hoitoon vastaamattomina pidettiin niitä potilaita, joilla virussuppressio saavutettiin viikolla 12 mutta joiden HCV-RNA-tulokset puuttuivat seurantajakson päätyttyä.

HALT-C-tutkimukseen osallistui kroonista C-hepatiittia sairastavia potilaita, joilla oli edennyt fibroosi tai kirroosi, joihin ei oltu saatu vastetta aiemmalla interferonialfa- tai peginterferonialfahoidolla, yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa käytettynä. Potilaat saivat peginterferonialfa-2a:ta 180 µg/viikko ja ribaviriinia 1000 mg tai 1200 mg/vrk. Potilaat, joiden HCV-RNA-tasot olivat alle mittausrajan 20 viikon hoidon jälkeen, jatkoivat peginterferonialfa-2a:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa yhteensä 48 viikon ajan. Hoidon

päättymisen jälkeen heitä seurattiin vielä 24 viikon ajan. Pitkäkestoisen virologisen vasteen ennustettavuus vaihteli aikaisemman hoidon mukaan (ks. taulukko 12).

Taulukko 12: HALT-C-tutkimuksessa havaittu pitkäkestoinen virologinen vaste aiempaan hoitoon vastaamattomilla potilailla aiemman hoidon mukaan jaoteltuna

| | |
|--------------------------------------|--|
| Aiempi hoito | Ribaviriini 1000/1200 mg ja peginterferonialfa-2a 180 µg 48 viikkoa |
| Interferoni | 27 % (70/255) |
| Pegyloitu interferoni | 34 % (13/38) |
| Interferoni ja ribaviriini | 13 % (90/692) |
| Pegyloitu interferoni ja ribaviriini | 11 % (7/61) |

HCV-potilaat, joiden ALAT-arvo on normaali

Tutkimuksessa NR16071 HCV-potilaat, joiden ALAT-arvo oli normaali, satunnaistettiin saamaan peginterferonialfa-2a:ta 180 µg ja ribaviriinia 800 mg/vrk joko 24 tai 48 viikkoa, jota seurasi 24 viikon seurantajakso ilman hoitoa. Verrokkiryhmää, jolle ei annettu hoitoa, seurattiin 72 viikkoa. Tutkimuksen hoitoryhmissä raportoidut pitkäkestoiset virologiset vasteet olivat samanlaisia kuin tutkimuksen NV15942 vastaavissa hoitoryhmissä.

Lapset ja nuoret

Tutkijalähtöisessä CHIPS-tutkimuksessa (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) 65:tä kroonista C-hepatiittia sairastavaa 6–18-vuotiaita lasta ja nuorta hoidettiin peginterferoni alfa-2a:lla, jota annettiin 100 µg/m² kerran viikossa ihon alle, ja ribaviriinilla, jota annettiin 15 mg/kg/vrk. Hoito kesti 24 viikkoa (genotyypit 2 ja 3) tai 48 viikkoa (kaikki muut genotyypit). Tutkimuksesta saadut alustavat ja rajalliset turvallisuustiedot eivät poikenneet selvästi turvallisuusprofiilista, joka on osoitettu samaa yhdistelmähoitoa saaneilla, kroonista C-hepatiittia sairastavilla aikuispotilailla. Potentiaalista vaikutusta pituuskasvuun ei tosin raportoitu, mutta sitä pidetään tärkeänä havaintona. Tehoa osoittavat tulokset olivat vastaava kuin aikuispotilailla raportoidut tulokset.

HIV-HCV-koinfektiopotilaat

Taulukossa 13 on esitetty virologinen hoitovaste genotyypin ja hoitoa edeltävän virustaakan mukaan HIV-HCV-koinfektiopotilailla, jotka saivat ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoitoa.

Taulukko 13: Pitkäkestoinen virologinen vaste genotyypin ja hoitoa edeltävän virustaakan mukaan HIV-HCV-koinfektiopotilailla ribaviriinin ja peginterferonialfa-2a:n yhdistelmähoidon jälkeen

| | Tutkimus NR15961 | | |
|--------------------------------|---|--|---|
| | Interferonialfa-2a 3 mIU ja ribaviriini 800 mg | Peginterferonialfa- 2a 180 µg ja lumelääke | Peginterferonialfa-2a 180 µg ja ribaviriini 800 mg |
| | 48 viikkoa | 48 viikkoa | 48 viikkoa |
| Kaikki potilaat | 12 % (33/285)* | 20 % (58/286)* | 40 % (116/289)* |
| Genotyypin 1 infektio | 7 % (12/171) | 14 % (24/175) | 29 % (51/176) |
| Pieni viruskuorma | 19 % (8/42) | 38 % (17/45) | 61 % (28/46) |
| Suuri viruskuorma | 3 % (4/129) | 5 % (7/130) | 18 % (23/130) |
| Genotyypin 2-3 infektio | 20 % (18/89) | 36 % (32/90) | 62 % (59/95) |
| Pieni viruskuorma | 27 % (8/30) | 38 % (9/24) | 61 % (17/28) |
| Suuri viruskuorma | 17 % (10/59) | 35 % (23/66) | 63 % (42/67) |

Pieni viruskuorma = ≤ 800 000 IU/ml; suuri viruskuorma = > 800 000 IU/ml

* Interferonialfa-2a 3 mIU + ribaviriini 800 mg vs. peginterferonialfa-2a 180 µg: kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) = 0,53 (0,33-0,85), p-arvo (ositettu Cochran-Mantel-Haenszelin testi) = < 0,0084

Peginterferonialfa-2a 180 µg + ribaviriini 800 mg vs. interferonialfa-2a 3 mIU + ribaviriini 800 mg: kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) = 5,40 (3,42–8,54), p-arvo (ositettu Cochran-Mantel-Haenszelin testi) = < 0,0001

Peginterferonialfa-2a 180 µg + ribaviriini 800 mg vs. peginterferonialfa-2a 180 µg: kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) = 2,89 (1,93–4,32), p-arvo (ositettu Cochran-Mantel-Haenszelin testi) = < 0,0001

Hoitoja verrattiin myöhemmässä tutkimuksessa (NV18209) potilailla, joilla oli genotyypin 1 HCV:n ja HIV:n yhteisinfektio ja joille annettiin peginterferonialfa-2a:ta 180 µg/viikko ja ribaviriinia joko 800 mg tai 1000 mg/vrk (< 75 kg) tai 1200 mg/vrk (≥ 75 kg). Tutkimuksen tilastollinen voima ei riittänyt tehon arviointiin. Turvallisuusprofiilit molemmissa ribaviriiniryhmissä olivat yhdenmukaisia peginterferonialfa-2a:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidossa osoitetun turvallisuusprofiilin kanssa eivätkä antaneet viitteitä merkityksellisistä eroista. Poikkeuksena oli anemian vähäinen lisääntyminen suuriannoksista ribaviriinia saaneiden ryhmässä.

Ribaviriinin ja interferonialfa-2a:n yhdistelmähoito

Kliinisissä tutkimuksissa verrattiin interferonialfa-2a-monoterapian ja interferonialfa-2a:n ja suun kautta otettavan ribaviriinin yhdistelmähoidon terapeuttista tehoa aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla tauti oli uusiutunut ja joilla oli virologisesti, biokemiallisesti ja histologisesti todennettu krooninen C-hepatiitti. Kuusi kuukautta hoidon päättymisen

jälkeen arvioitiin pitkäkestoinen biokemiallinen ja virologinen vaste sekä histologinen paraneminen.

Potilailla, joilla tauti oli uusiutunut, pitkäkestoinen virologinen ja biokemiallinen hoitovaste lisääntyi 10-kertaisesti (4 %:sta 43 %:iin; $p < 0,01$), mikä oli tilastollisesti merkitsevä muutos (M23136; N=99). Yhdistelmähoidon suotuisa profiili näkyi myös HCV-genotyypin tai lähtötason virustaakan mukaisissa hoitovasteissa. Pitkäkestoinen hoitovaste potilailla, joilla oli genotyypin 1 HCV-infektio, oli yhdistelmähoidoryhmässä 28 % ja interferonimonoterapiaryhmissä 0 %. Potilailla, jolla ei ollut genotyypin 1 infektiota, tämä vaste oli 58 % yhdistelmähoidossa ja 8 % interferonimonoterapiassa. Lisäksi histologinen paraneminen oli suotuisampi yhdistelmähoidossa. Samanlaisia suotuisia tuloksia (monoterapia vs. yhdistelmä; 6 % vs. 48 %, $p < 0,04$) saatiin myös aiemmin hoitamattomilla potilailla (N=40) tehdyssä pienessä julkaistussa tutkimuksessa, jossa annettiin interferonialfa-2a:n (3 mIU kolme kertaa viikossa) ja ribaviriinin yhdistelmää.

5.2. Farmakokineetikka

Ribaviriini imeytyy nopeasti suun kautta otettavan kerta-annoksen jälkeen (T_{max} -arvon mediaani = 1–2 tuntia). Ribaviriinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika kerta-annoksen jälkeen on 140–160 tuntia. Ribaviriinia koskeva tieto kirjallisuudesta osoittaa, että sen imeytyminen on tehokasta, ja noin 10 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyy ulosteisiin. Absoluuttinen hyötyosuus on kuitenkin noin 45–65 %, mikä näyttää johtuvan alkureitin metaboliasta. Ribaviriinin 200–1200 mg:n kerta-annosten ja AUC_{0-t} -arvon välillä on lähes lineaarinen suhde. Ribaviriinin keskimääräinen näennäinen puhdistuma on 22–29 litraa/tunti suun kautta otetun 600 mg:n annoksen jälkeen. Jakautumistilavuus on noin 4500 litraa ribaviriinin annon jälkeen. Ribaviriini ei sitoudu plasman proteiineihin.

Ribaviriinin farmakokineetikan on havaittu vaihtelevan suuresti eri yksilöiden välillä ja myös samalla henkilöllä suun kautta otetun ribaviriinin kerta-annoksen jälkeen (samalla henkilöllä voivat AUC - ja C_{max} -arvot vaihdella ≤ 25 %), mikä saattaa johtua merkittävästä alkureitin metaboliasta sekä huomattavasta kulkeutumisesta veritilassa ja veritilan ulkopuolelle.

Ribaviriinin kulkeutumista muualle kuin plasmaan on tutkittu laajimmin punasoluissa, ja kulkeutumisen on havaittu tapahtuvan pääasiassa es-tyyppin tasapainottavan nukleosidikuljetusproteiinin kautta. Tämän tyyppinen kuljetusproteiini on läsnä käytännöllisesti katsoen kaikissa solutyypeissä, ja se saattaa olla syynä ribaviriinin suureen jakautumistilavuuteen. Ribaviriinin pitoisuus kokoveressä on noin 60-kertainen verrattuna pitoisuuteen plasmassa. Kokoveressä oleva ylimääräinen ribaviriini esiintyy ribaviriininukleotideinä, jotka erottautuvat veren punasoluihin.

Ribaviriinilla on kaksi metaboliareittiä: 1) palautuva fosforylaatio ja 2) degradaatio, johon liittyy deribosylaatio ja amidihydrolyysi ja jonka metaboliitti on triatsolikarboksyylihappo. Ribaviriini ja molemmat sen metaboliitit, triatsolikarboksiamidi ja triatsolikarboksyylihappo, erittyvät munuaisten kautta.

Kirjallisuuden mukaan ribaviriini kertyy toistuvan annon jälkeen suuressa määrin plasmaan, jolloin sen AUC_{12h} on 6-kertainen verrattuna kerta-annokseen. Kun ribaviriinia annettiin suun kautta 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin noin neljässä viikossa, ja keskimääräinen vakaa tilan pitoisuus plasmassa oli noin 2200 ng/ml. Kun ribaviriinin anto lopetettiin, puoliintumisaika oli noin 300 tuntia, mikä todennäköisesti kuvastaa hidasta eliminaatiota muualta kuin plasmasta.

Ruoan vaikutus

Ribaviriinin suun kautta annetun 600 mg:n kerta-annoksen hyötyosuus suureni, kun samanaikaisesti nautittiin runsaasti rasvaa sisältävä ateria. Ribaviriini-altistusta kuvaavista parametreista $AUC_{(0-192h)}$ lisääntyi 42 % ja C_{max} 66 %, kun ribaviriinia otettiin runsaasti rasvaa sisältävän aamiaisen kanssa paastotilaan verrattuna. Näiden kerta-annostutkimuksen tulosten kliininen merkitys on tuntematon. Kun ribaviriini otettiin ruoan kanssa, altistus toistuvan annon jälkeen oli samaa luokkaa sekä potilailla, jotka saivat peginterferonialfa-2a:n ja ribaviriinin yhdistelmää, että potilailla, jotka saivat interferonialfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmää. Ribaviriinin ottamista aterian yhteydessä suositellaan, jotta saavutetaan ribaviriinin optimaalinen pitoisuus plasmassa.

Munuaisten toiminta

Ribaviriinin näennäinen puhdistuma on pienentynyt potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≤ 50 ml/min, mukaan lukien jatkuvassa hemodialyysihoidossa olevat potilaat, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Puhdistuma on noin 30 % munuaistoiminnaltaan normaalien potilaiden puhdistumasta. Tutkimuksessa, jossa oli mukana keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min) sairastavia potilaita, annettiin pienempiä ribaviriinin vuorokausiannoksia (600 mg keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavat ja 400 mg vaikeaa vajaatoimintaa sairastavat). Lääkeainealtistus plasmassa (AUC) oli 20 – 30% suurempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min) ja jotka saivat normaaleja ribaviriiniannoksia. Jatkuvassa hemodialyysihoidossa olevilla ESRD-potilailla, jotka saivat ribaviriinia 200 mg/vrk, keskimääräinen ribaviriini-altistus (AUC) oli noin 20 % pienempi kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla potilailla, jotka saivat ribaviriinin normaaliannoksia (1000/1200 mg/vrk). Hemodialyysissä poistuu noin 50 % plasman ribaviriinista, mutta koska ribaviriinin jakautumistilavuus on suuri, suuria ribaviriinimääriä ei voida poistaa tehokkaasti hemodialyysihoidolla. Haittavaikutusten lisääntymistä havaittiin potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joille annettiin tässä tutkimuksessa käytettyjä annoksia.

Merkittävää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta suositellaan farmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation perusteella säätämään (ks. kohta 4.2). Tällaisista säädetyistä annoksista aiheutuva ribaviriini-altistus plasmassa on oletettavasti verrannollinen altistukseen potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali ja jotka käyttävät ribaviriinia vakioannoksina. Suurin osa suositusannoksista on laskettu farmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation avulla eikä niitä ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Maksan toiminta

Ribaviriinin farmakokinetiikka kerta-annoksen jälkeen potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A, B tai C) on samanlainen kuin terveillä verrokeilla.

Ikäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Ribaviriinin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu ikäkkäillä potilailla. Julkaistussa populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa tärkein ribaviriinin farmakokinetiikkaan vaikuttava tekijä ei kuitenkaan ollut ikä vaan munuaisten toiminta.

Alle 18-vuotiaat potilaat

Ks. Moberiban kanssa yhdistelmänä tässä potilasryhmässä käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot. Ribaviriinin farmakokinetiikkaa alle 18-vuotiailla potilailla ei ole analysoitu.

Populaatiofarmakokinetiikka

Populaatiofarmakokineettinen analyysi suoritettiin käyttämällä viidestä eri kliinisestä tutkimuksesta saatuja plasmapitoisuusarvoja. Sekä paino että rotu olivat tilastollisesti merkitseviä kovariantteja puhdistumamallissa, mutta vain painon vaikutus oli tilastollisesti merkitsevä. Puhdistuma suureni painon funktiona, ja sen ennustettiin vaihtelevan 17,7–24,8 l/h painon ollessa 44–155 kg. Kreatiinipuhdistuma (jopa niinkin alhainen kuin 34 ml/min) ei vaikuttanut ribaviriinin puhdistumaan.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutumista siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinipitoisuudet siemennesteessä ovat noin kaksi kertaa suuremmat kuin seerumissa havaitut pitoisuudet. Ribaviriinia saaneen potilaan naiskumppanin systeemistä altistusta ribaviriinille sukupuoliyhdyntän jälkeen on arvioitu, ja sen on todettu olevan erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinipitoisuuksiin plasmassa terapeuttisilla annoksilla.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ribaviriini on alkiotoksinen ja/tai teratogeeninen selvästi ihmisille suositeltuja annoksia pienemmillä annoksilla kaikilla eläinlajeilla, joilla riittäviä tutkimuksia on suoritettu. Tutkimuksissa havaittiin kallon, suulaen, silmien, leuan, raajojen, luuston ja ruoansulatuskanavan epämuodostumia. Teratogeenisten vaikutusten yleisyys ja vakavuus lisääntyi annoksen kasvaessa. Sikiöiden ja jälkeläisten eloonjääminen väheni.

Eläinkokeissa (myös koirilla ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa) ribaviriinin toksisuus kohdistuu pääasiassa veren punasoluihin. Anemia ilmenee pian lääkityksen aloittamisen jälkeen, mutta häviää nopeasti hoidon päätyttyä. Subkroonisessa tutkimuksessa, jossa annettiin suuria annoksia eli 160 mg/kg/vrk, hypoplastista anemiaa havaittiin vain rotilla.

Jyrsijöillä ja koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa ribaviriinin toistuva anto aiheutti johdonmukaisesti leukosyytti- ja/tai lymfosyyttimäärien vähenemistä. Tätä havaittiin satunnaisesti apinoilla, joille ribaviriinia annettiin subkroonisessa tutkimuksessa. Rotilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa toistuva anto aiheutti kateenkorvan imukudoksen ja/tai kateenkorvasta riippuvaisten pernan alueiden (keskusvaltimoa ympäröivä T-solujen muodostama alue ja valkoinen ydin) ja suoliliepeen imusolmukealueen depleetiota. Ribaviriinin toistuvan annon jälkeen koirilla havaittiin pohjukaissuolen suolirauhasten lisääntynyttä laajenemista/nekroosia sekä myös ohutsuolen kroonista tulehdusta ja sykkyräsuolen eroosiota.

Hiiirille annettuja toistuvia annoksia koskevissa tutkimuksissa arvioitiin ribaviriinin aiheuttamia kives- ja siittiömuutoksia. Siemennesteen poikkeavuuksia havaittiin eläimillä selvästi terapeuttisia annoksia pienemmillä annoksilla. Hoidon lopettamisen jälkeen ribaviriinin aiheuttamat kivistöksiset vaikutukset hävisivät pääosin kokonaan yhden tai kahden spermatogeneesisyklin aikana.

Genotoksisuustutkimukset ovat osoittaneet, että ribaviriinilla on jonkin verran genotoksista vaikutusta. Ribaviriini oli aktiivinen *in vitro*-transformaatiokokeessa. Genotoksisuutta

havaittiin hiiren *in vivo* -mikrotumatestissä. Rotilla tehty dominantti letaalikoe oli negatiivinen, mikä viittaa siihen, että jos mutaatioita tapahtuu rotilla, ne eivät välity uroksen gameettien kautta. Ribaviriini on mahdollisesti karsinogeeninen ihmisillä.

Ribaviriinin ja peginterferonia-2a:n yhdistelmän anto apinoille ei aiheuttanut mitään odottamatonta toksisuutta. Pääasiallinen hoitoon liittyvä muutos oli korjaantuva, lievä tai keskivaikkea anemia, joka oli vakavuusasteeltaan vaikeampi kuin kummankaan aineen yksinään aiheuttama.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Luetelo apuaineista

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki
Indigotiinia lumiinilakka (E132) – 200 mg
Briljanttisininen FCF –alumiinilakka (E133) – 400 mg
Briljanttisininen FCF –alumiinilakka (E133) – 600 mg
Karnaubavaha

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä pullo hyvin suljettuna ja kosteudelta suojattuna.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Moderiba kalvopäällysteiset tabletit on saatavana HDPE-pullossa, jossa on lapsiturvallinen polypropeeni kierrekorkki.

200 mg:n tabletit toimitetaan 168 tabletin pakkauksissa.

400 mg:n tabletit toimitetaan 56 tabletin pakkauksissa.

600 mg:n tabletit toimitetaan 56 tabletin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Ribaviriinin mahdollisen teratogeenisuuden vuoksi tabletteja ei saa katkaista eikä murskata.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Oy
Pihatörmä 1 B
02240 Espoo
Suomi

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30837 (200mg)
30838 (400mg)
30839 (600mg)

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.3.2013

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.2018