

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİRANİS® 200 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir film tablet 200 mg ribavirin içermektedir.

**Yardımcı madde(ler):**

Laktoz monohidrat: 38.00 mg

Sodyum lauril sülfat: 8.00 mg

Kroskarmelloz sodyum: 6.00 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. bölüm 6.1.

İnterferon alfa-2a veya peginterferon alfa-2a ile kombine kullanılır.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, oval şeklinde, bir yüzünde “200” basılı film tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

VİRANİS® peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombine olarak serum HCV RNA'sı pozitif olan erişkin hastalarda, kompanse sirozu olan hastalar da dahil olmak üzere daha önce tedavi edilmemiş kronik hepatit C tedavisinde endikedir. Ayrıca VİRANİS® peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde, tek başına veya ribavirin ile kombinasyon halinde interferon alfa (polietilen glikollü veya polietilen glikolsüz) ile önceki tedavisi başarısız olmuş hastalarda endikedir. Gösterilen etkinlik, klinik olarak stabil HIV ile koenfekte HCV hastaları da içermektedir.

Daha fazla bilgi için peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin ürün bilgilerine bakınız.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:**

VİRANİS® peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombine olarak kullanılır. Tedavi dozu ve süresi kullanılan interferon ürününe bağlıdır.

VİRANİS® bu ürünlerden biri ile kombine kullanıldığında dozaj ve tedavi süresi ile ilgili daha fazla bilgi için peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin ürün bilgilerine bakınız.

## Peginterferon alfa 2a ile kombinasyonu

Peginterferon alfa 2a ile kombine halde kullanılan VİRANİS'un günlük dozu ve süresi hastanın viral genotipine ve vücut ağırlığına (bkz. Tablo 1) bağlı olarak bireyselleştirilmelidir. VİRANİS®'in günlük dozu oral yolla ikiye bölünmüş dozlarda (sabah ve akşam) yemeklerle birlikte uygulanır.

## Kronik Hepatit C

Kronik hepatit C için ribavirin ile kombinasyon tedavisi süresi virüs genotipine bağlıdır. Tedavi öncesi viral yükten bağımsız olarak 4. haftada saptanabilen HCV RNA'sı olan HCV genotip 1 ile enfekte olan hastalar 48 haftalık tedavi almalıdır. Başlangıçta düşük viral yüklü (DVY) ( $\leq 800.000$  IU/mL) genotip 1 veya 4. haftada HCV RNA negatif olan ve 24. haftada HCV RNA'sı negatif kalan genotip 4 ile enfekte olan hastalarda 24 haftalık tedavi düşünülmelidir. Ancak, 48 haftalık süreye oranla toplam 24 haftalık tedavi süresi daha yüksek nüks riskiyle ilişkilendirilebilir. Bu hastalarda, tedavi süresine karar verirken kombinasyon tedavisine tolerans gösterebilme ve fibroz derecesi gibi ilave prognostik faktörler dikkate alınmalıdır. 4. haftada HCV RNA'sı negatif olan ve 24. haftada HCV RNA negatif kalan başlangıçta yüksek viral yüklü (YVY) ( $>800,000$  IU/mL) ve genotip 1 ile enfekte hastalarda tedavi süresinin kısaltılması ile ilgili sınırlı veriler mevcut olduğu için, bu da kalıcı viral yanıtı önemli ölçüde negatif olarak etkileyebileceğinden daha da büyük bir dikkatle düşünülmelidir (bkz. Tablo 1 ve bölüm 5.1).

4. haftada saptanabilir HCV RNA'sı olan HCV genotip 2 veya 3 ile enfekte olmuş hastalar, tedavi öncesi viral yüküne bakılmaksızın 24 haftalık tedaviye alınmalıdırlar. Tedavinin 4. haftasında HCV negatif olan, başlangıçta DVY'si olan ve genotip 2 veya 3 ile enfekte, seçilmiş hastalarda 16 haftalık tedavi süresi düşünülebilir. Toplamda 16 haftalık bir tedavi, 24 haftalık tedavi süresine göre daha fazla nüks riski ile ilişkilidir (bkz. bölüm 5.1). Bu hastalarda, standart tedavi süresinin dışına çıkılması düşünülürken; kombine tedaviye karşı tolerabilite ve fibroz düzeyi gibi ilave klinik ya da prognostik etmenlerin varlığı, göz önünde bulundurulmalıdır. 4. haftada HCV'si negatifleşen, başlangıçta YVY'si olan ve genotip 2 ya da 3 ile enfekte hastalarda tedavi süresinin kısaltılması daha fazla dikkatle ele alınmalıdır, çünkü bu kalıcı virolojik yanıtı belirgin şekilde olumsuz etkileyebilir (bkz. bölüm 5.1).

Genotip 5 veya 6 ile enfekte olan hastalar için mevcut veriler sınırlıdır; bu nedenle 48 hafta süreyle 1000/1200 mg ribavirinle kombinasyon tedavisi önerilmektedir.

Tablo 1 HCV Hastaları için Peginterferon alfa-2a Kombinasyonunda VİRANİS® Doz Tavsiyeleri

Genotip	VİRANİS® Günlük Dozu	Tedavi Süresi	200 mg tablet sayısı
HVY'lı* Genotip 1 DVY	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 hafta veya 48 hafta	5 (2 sabah: 3 akşam) 6 (3 sabah: 3 akşam)
HVY'lı* Genotip 1 YVY	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 hafta	5 (2 sabah: 3 akşam) 6 (3 sabah: 3 akşam)
HVY'lı* Genotip 4	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 hafta veya 48 hafta	5 (2 sabah: 3 akşam) 6 (3 sabah: 3 akşam)
HVY'sız* Genotip 1 veya 4	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 hafta	5 (2 sabah: 3 akşam) 6 (3 sabah: 3 akşam)
HVY'lı** Genotip 2 veya 3 DVY	800 mg (kilodan bağımsız)	16 hafta veya 24 hafta	4 (2 sabah: 2 akşam)
HVY'lı** Genotip 2 veya 3 YVY	800 mg (kilodan bağımsız)	24 hafta	4 (2 sabah: 2 akşam)
HVY'sız** Genotip 2 veya 3	800 mg (kilodan bağımsız)	24 hafta	4 (2 sabah: 2 akşam)

\*HVY = 4. haftada hızlı viral yanıt (HCV RNA saptanamaz) ve 24. haftada HCV RNA saptanamaz;

\*\*HVY = 4. haftada hızlı viral yanıt (HCV RNA negatif)

DVY= ≤ 800,000 IU/mL; YVY=> 800,000 IU/mL

#### Önceki Kronik Hepatit C tedavisinin başarısızlığı

Önerilen VİRANİS® dozu, genotipten bağımsız olarak, 180 mikrogram peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde, <75 kg ve ≥75 kg olan hastalar için sırasıyla 1000 mg ve 1200 mg'dır. VİRANİS® yiyecek ile beraber uygulanmalıdır. Tavsiye edilen tedavi süresi genotip 1 veya 4 hastalar için 72 hafta ve genotip 2 veya 3 hastalar için 48 haftadır.

#### HIV-HCV Ko-enfeksiyonu

Önerilen VİRANİS® dozu, genotipten bağımsız olarak, 48 hafta boyunca 180 mikrogram peginterferon alfa-2a ile kombine olarak günlük 800 mg ribavindir. Günlük 800 mg'ın üzerindeki ribavirin dozları ile kombinasyon tedavisinin veya 48 haftadan az süreli bir tedavinin etkinlik ve güvenliliği araştırılmamıştır.

#### Naif hastalarda tedaviye yanıtın ve yanıtızlığın önceden tahmin edilmesi

Viral yükte 2 log azalma veya HCV RNA seviyelerinin saptanamaması olarak tanımlanan 12. haftaya kadarki erken viral yanıtın, kalıcı yanıt için işaret olabileceği gösterilmiştir (bkz. Tablo 2).

Tablo 2 HCV Hastalarında ribavirin ve Peginterferon alfa 2a Kombinasyon Tedavisi Sırasında Tavsiye Edilen Doz Rejimiyle 12. Haftadaki Viral Yanıtın Prediktif Değeri

Genotip	Negatif			Pozitif		
	12. haftaya kadar yanıt yok	Kalıcı yanıt yok	Prediktif Değer	12. haftaya kadar yanıt	Kalıcı yanıt	Prediktif Değer
Genotip 1 (N= 569)	102	97	%95 (97/102)	467	271	%58 (271/467)
Genotip 2 ve 3 (N=96)	33	3	%100 (3/3)	93	81	%87 (81/93)

Peginterferon alfa-2a monoterapisi veya ribavirin (sırasıyla %100 (130/130) veya %98 (83/85)) ile kombinasyon tedavisi gören HIV-HCV ko-enfekte hastalarda benzer negatif prediktif değer gözlenmiştir. %45'lik (50/110) ve %70'lik (59/84) pozitif prediktif değerler, kombinasyon tedavisi gören genotip 1 ve genotip 2/3 HIV-HCV ko-enfekte hastalarda gözlenmiştir.

Önceki tedaviye yanıt vermemiş hastalarda yanıtın veya yanıtızlığın tahmin edilmesi

72 hafta tedavi edilmiş yanıtız hastalarda, tedavi sırasındaki en iyi belirleyici 12. haftadaki viral supresyondur (HCV RNA saptanmaması, HCV RNA<50 IU/mL olarak tanımlanabilir). 12. haftada viral supresyonun negatif tahmin değeri %96 (324/339) ve pozitif tahmin değeri %57 (57/100)'dir.

İnterferon alfa-2a ile kombinasyonu

Uygulanacak doz

İnterferon alfa-2a kullanıma hazır şırınga ile kombine olarak kullanılan VİRANİS® önerilen dozu hastanın vücut ağırlığına bağlıdır (bkz. Tablo 3).

Tedavi süresi

Hastalar interferon alfa-2a kombinasyon tedavisi ile en az 6 ay boyunca tedavi edilmelidirler. HCV genotip 1 ile enfekte olan hastalar 48 haftalık kombinasyon tedavisi görmelidirler. Diğer HCV genotipleri ile enfekte olan hastalarda, tedaviyi 48 haftaya uzatma kararı prognostik faktörlere bağlıdır (başlangıçtaki viral yük, erkek cinsiyet, yaş > 40 ve köprüleşme fibrozu varlığı).

Tablo 3 HCV Hastaları İçin VİRANİS® İnterferon alfa-2a Kombinasyonu Doz Tavsiyeleri

Hasta ağırlığı (kg)	Günlük VİRANİS® dozu	Tedavi süresi	200 mg'lık tablet sayısı
< 75	1000 mg	24 veya 48 hafta	5 (2 sabah, 3 akşam)
≥ 75	1200 mg	24 veya 48 hafta	6 (3 sabah, 3 akşam)

## Özel Doz Talimatları

### Advers reaksiyonlarda doz ayarlamaları

Doz ayarlaması veya bu ürünlerden herhangi birinin bırakılması hakkında daha fazla bilgi için peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin ürün bilgilerine bakınız.

VİRANİS® ve peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile tedavi sırasında ciddi advers reaksiyonlar veya laboratuvar anormallikleri gelişirse, advers reaksiyonlar kayboluncaya kadar her bir ürünün dozunu azaltınız. Eğer VİRANİS® doz ayarlaması sonrasında intolerans devam ediyorsa, ilacın kesilmesi gerekli olabilir.

Tedaviye bağlı ortaya çıkan anemiyi kontrol altına alabilmek için aşağıdaki rehber klinik çalışmalar sırasında geliştirilmiştir (bkz. Tablo 4).

Laboratuvar Değerleri	VİRANİS® dozunu 600 mg/gün*'e düşürün, eğer:	VİRANİS®'e devam etmeyin, eğer**
Hemoglobin: Kardiyak hastalığı olmayan hastalar	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Hemoglobin: Stabil kardiyak hastalık öyküsü olanlar	Tedavi sırasında herhangi bir 4 haftalık dönemde hemoglobinde $\geq 2$ g/dL düşüş olması (kalıcı doz azaltımı)	Doz azaltımından 4 hafta sonra <12 g/dL

\* VİRANİS® dozu 600 mg/gün'e düşürülen hastalar sabah bir 200 mg tablet akşam iki 200 mg tablet alacaklardır.

\*\* Eğer doz azaltılmasına sebep olan neden ortadan kalkarsa, VİRANİS®'e 600 mg/gün'den tekrar başlanabilir ve daha sonra tedavi eden doktorun verdiği karar ile günlük doz 800 mg'a çıkartılabilir. Ancak daha yüksek dozlara dönüş önerilmez.

### Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek yetmezliği:

Kronik hemodiyaliz alan hastalarda doz ayarlaması

Kronik hemodiyaliz alan böbrek yetmezliği hastalarında VİRANİS®'in günlük 200 mg'lık dozu güvenle kullanılabilir. (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2)

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klerenste görülen azalmaya bağlı olarak ribavirin farmakokinetiği değişir (bkz. bölüm 5.2). Bu nedenle, VİRANİS®'e başlamadan önce tüm hastalarda böbrek fonksiyonlarının tercihen kreatinin klerensi hesaplanarak değerlendirilmesi önerilir.

Kronik hemodiyaliz almayan orta seviyede veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar, (Kreatinin klerensi  $\leq 50$  mL/dakika) sırasıyla günlük 600 mg ve 400 mg VİRANİS® dozunu tolere edememiştir, normal böbrek fonksiyonu (Kreatinin klerensi  $>80$  mL/dakika) olan ve standart VİRANİS® dozu alan hastalar ile karşılaştırıldığında, plazmada daha yüksek ribavirin maruz kalımı sergilemiştir (bkz. bölüm 5.2).

Çoğu hastanın hematopoietik büyüme faktörü aldığı, kronik hemodiyaliz alan son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalar ile yapılan bir çalışmada VİRANİS® günlük 200 mg'lık dozu güvenle kullanılmıştır. Bu çalışmada günlük 200 mg VİRANİS® alan SEBH olan hastalar, günlük standart 1000/1200 mg VİRANİS® dozu alan normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile karşılaştırıldığında, plazmada %20 daha düşük ribavirin maruz kalımı sergilemiştir (bkz. bölüm 5.2).

### **Karaciğer yetmezliği:**

Ribavirin ve karaciğer fonksiyonu arasında farmakokinetik etkileşim görülmez. Bu nedenle, karaciğer bozukluğu olan hastalarda VİRANİS® doz ayarlaması gerekmez. Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a kullanımı kontrendikedir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Ribavirin'in peginterferon alfa-2a ve interferon alfa-2a ile kombinasyonunun bu hastalardaki güvenliliği ve etkisi değerlendirilmemiştir. VİRANİS® ile tedavi, çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda önerilmemektedir.

Daha fazla bilgi için peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin ürün bilgilerine bakınız.

### **Geriatrik popülasyon:**

Ribavirin farmakokinetiğinde yaşla ilgili herhangi bir anlamlı etki gözlenmemiştir. Ancak, genç hastalarda olduğu gibi, VİRANİS® uygulamasından önce böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir.

## **4.3 Kontrendikasyonlar**

Peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin kontrendikasyonları için bu ürünlerin ürün bilgilerine bakınız.

- Ribavirin ya da ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- VİRANİS® hamile kadınlar veya eşleri hamile erkekler tarafından kullanılmamalıdır. (bkz. bölüm 4.4.). Tedaviye başlamadan hemen önce bir negatif gebelik testi raporu alınmadan ribavirin ile tedaviye başlanmamalıdır.
- Emziren kadınlarda (bkz. bölüm 4.6)

- Son altı ay içinde stabil olmayan veya kontrol edilemeyen kalp hastalığı dahil önceden mevcut olan ciddi kalp hastalığı öyküsü.
- Hemoglobınopatisi (örn. talasemi, orak hücre anemisi) olan hastalarda kontrendikedir.
- Peginterferon alfa-2a ve VİRANİS® kombinasyon tedavisi ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu veya dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda kontrendikedir.
- Atazanavir ve indinavir gibi ilaçlardan kaynaklanan indirekt hiperbilirubinemiye bağlı olanlar hariç sirozlu ve Child-Pugh skoru  $\geq 6$  olan HIV-HCV hastalarında peginterferon alfa-2a tedavisine başlanması kontrendikedir (Child Pugh değerlendirmesi için peginterferon alfa-2a ürün bilgilerine bakınız).

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Psikiyatri ve Santral Sinir Sistemi (SSS):** VİRANİS® ve peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a kombinasyon tedavisi sırasında ve 6 aylık takip döneminde olmak üzere tedavi kesildikten sonra bile bazı hastalarda özellikle depresyon olmak üzere, ciddi SSS etkileri, intihar düşüncesi ve intihar girişimi gözlenmiştir. Alfa interferon alan hastalarda gözlenen diğer SSS etkileri agresif davranış (bazen başkalarına yönelik), konfüzyon ve mental durum değişikliğidir. Hastalar psikiyatrik bozukluk belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Eğer bu gibi semptomlar görülürse bu istenmeyen etkilerin potansiyel ciddiyeti, doktor tarafından akılda tutulmalı ve uygun tedavi yönetimi göz önüne alınmalıdır. Eğer psikiyatrik semptomlar devam eder ya da ağırlaşır veya intihar düşüncesi tanımlanırsa VİRANİS® ve peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a tedavisi kesilmeli, hasta izlenmeli gerekirse psikiyatrik müdahalede bulunulmalıdır.

**Ağır psikiyatrik durumu veya ağır psikiyatrik durum öyküsü olan hastalar:** Eğer ağır psikiyatrik durumu veya ağır psikiyatrik durum öyküsü olan hastalarda, VİRANİS®'in peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombinasyonu ile tedavisinin gerekli olduğuna karar verilirse, tedaviye psikiyatrik durumun uygun bireysel tanı ve tedavi yönetimi sağlandıktan sonra başlanmalıdır.

Peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin kontrendikasyonları için bu ürünlerin ürün bilgilerine bakınız.

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

ALT'si normal olan hastalarda yükselmiş ALT'li olan hastalara göre fibrozis progresyonu ortalamada daha yavaş oranda oluşur. Bunun, HCV genotipi, yaş, ekstrahepatik manifestasyon, bulaşma riski gibi tedavi etmeyi veya etmemeyi etkileyecek başka faktörlerle bağlantılı olduğu düşünülebilir.

Teratojenik risk: Bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve Laktasyon

VİRANİS® tedavisine başlamadan önce doktorlar hastalara ribavirinin teratojenik riski; etkin ve devamlı korunmanın gerekliliği, korunma yöntemlerinin başarısız olma olasılığı ve bunun sonucunda tedavi sırasında oluşabilecek gebeliklerin muhtemel sonuçları hakkında kapsamlı bilgi vermelidirler (bkz. bölüm 4.6). Gebeliğin laboratuvar izlemesi için lütfen laboratuvar testleri bölümüne bakınız.

Karsinojenisite:

Bazı *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite tayinlerinde ribavirin mutajenik bulunmuştur. Ribavirinin potansiyel karsinojenik etkisi dışlanamaz (bkz. bölüm 5.3).

Hemoliz ve kardiyovasküler sistem:

48 hafta, 1000/1200 mg VİRANİS® ve peginterferon alfa-2a kombinasyonu ile tedavi edilen %15'e kadar hastada ve interferon alfa-2a kombinasyonu ile tedavi edilen %19'a kadar hastada hemoglobinin düzeylerinin 10 g/dL'nin altına düştüğü gözlenmiştir. VİRANİS® 800 mg peginterferon alfa-2a ile kombine olarak 24 hafta kullanıldığında, hastaların %3'ünün hemoglobinin düzeyleri 10 g/dL'nin altına düşmüştür. Anemi gelişme riski kadın hastalarda daha fazladır. Ribavirinin doğrudan kardiyovasküler etkilerinin olmamasına karşın, VİRANİS®'e bağlı anemi, kardiyak fonksiyonda bozulmaya ya da koroner hastalık semptomlarında alevlenmeye ya da her ikisine neden olabilir. Bu nedenle VİRANİS®, önceden kalp hastalığı olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Kardiyak durum, tedavi öncesi değerlendirilmelidir ve tedavi sırasında klinik olarak izlenmelidir. Herhangi bir kötüleşme görülürse tedavi durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarktüs ve/veya önceden veya hala devam eden aritmi bozukluğu öyküsü olan hastalar yakından takip edilmelidir. Kardiyak bozuklukları olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında elektrokardiyografilerinin çekilmesi önerilir. Kardiyak aritmiler (öncelikle supraventriküler) genellikle konvansiyonel tedaviye cevap verirler, ancak tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Pansitopeni ve kemik iliği süpresyonunun, ribavirin ve peginterferon alfa'nın azatiyoprinin beraber kullanılmasından sonra 3 ila 7 hafta içinde olduğu literatürlerde raporlanmıştır. Miyelotoksisite HCV antiviral tedavisinin ve birlikte kullanılan azatiyoprinin kesilmesine bağlı olarak 4 ila 6 hafta içinde eski haline dönmüştür ve tedavilerin tek başlarına yeniden başlatılmasına bağlı olarak tekrarlamamıştır.

Önceki tedavinin başarısız olduğu kronik hepatit C hastalarında, VİRANİS® ve peginterferon alfa-2a kombinasyon tedavisinin kullanılması, önceki tedavilerini hematolojik advers olaylar nedeniyle sona erdirmiş hastalarda yeteri kadar çalışılmamıştır. Tedaviyi planlayan doktorlar, bu hastalarda, yeniden tedavinin risk ve yararlarını dikkatle ölçmelidir.

Akut aşırı duyarlılık:

Eğer akut bir aşırı duyarlılık reaksiyonu (örn. ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon, anafilaksi) gelişirse, VİRANİS® hemen kesilmelidir ve uygun medikal tedaviye başlanmalıdır. Geçici döküntüler tedavinin kesilmesini gerektirmez.



Karaciğer fonksiyonu:

VİRANİS®'in peginterferon alfa veya interferon alfa ile kombinasyon tedavisi sırasında karaciğer dekompanseasyonu belirtisi gösteren hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır. Eğer doz azaltımına rağmen ALT seviyelerindeki artış ilerliyorsa ve klinik olarak belirgin ise veya direkt bilirubin artışı eşlik ediyorsa, tedavi sonlandırılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Ribavirinin farmakokinetiği klerensin belirgin derecede azalmış olması nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda değişir (bkz. bölüm 5.2). Bu nedenle VİRANİS® ile tedaviye başlamadan önce, tercihen hastanın kreatinin klerensini değerlendirerek, böbrek fonksiyonlarının incelenmesi önerilmektedir. Serum kreatinini >2 mg/dL veya kreatinin klerensi <50 mL/dakika olan hastalarda tavsiye edilen dozlarda ribavirin plazma konsantrasyonlarında ciddi yükselişler görülür. Bu hasta grubunda doz ayarlamaları tavsiyelerini desteklemek üzere VİRANİS®'in güvenliliği ve etkinliği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. VİRANİS® kullanan kronik hemodiyaliz hastaları dikkatle takip edilmelidir. Hemodiyaliz tedavisi almakta olan veya olmayan bu tip hastalara, zaruri olduğu düşünülmeyen sürece, VİRANİS® tedavisi başlatılmamalıdır veya tedavi sırasında böbrek yetmezliği gelişirse VİRANİS® tedavisine devam edilmemelidir. Çok tedbirli olmak gerekir. Hemoglobin konsantrasyonları tedavi boyunca sıkı şekilde takip edilmeli ve gerekli olduğunda düzeltici aksiyonlar alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Oküler değişiklikler:

VİRANİS®, alfa interferonlar ile kombine olarak kullanılır. Alfa interferonlar ile kombinasyon tedavisi ile seyrek olgularda görme kaybına yol açabilecek retinal kanamalar dahil retinopati, pamuk görünümlü lekeler, papilödem, optik nöropati ve retinal arter ya da ven obstrüksiyonu bildirilmiştir. Her hastaya mutlaka başlangıçta göz muayenesi yapılmalıdır. Görüş netliği azalması ya da kaybından şikayetçi olan hastalara da hemen uygun şekilde tam göz muayenesi yapılmalıdır. Önceden var olan oftalmolojik bozukluğu (örn. diyabetik veya hipertansif retinopati) olan hastalarda alfa interferonlar ile kombinasyon tedavi sırasında periyodik göz muayenesi yapılmalıdır. Yeni ya da kötüleşen oftalmolojik bozukluğu olan hastalarda alfa interferonlar ile kombinasyon tedavisi sonlandırılmalıdır.

Transplantasyon: Peginterferon alfa-2a ve VİRANİS® tedavisinin etkililiği ve güvenliliği karaciğer ve diğer transplantasyon hastalarında belirlenmemiştir. Tek başına veya VİRANİS® ile kombine halde peginterferon alfa-2a kullanımı ile karaciğer ve böbrek greft reddi rapor edilmiştir.

HIV/HCV koenfeksiyonu:

Her ürün için spesifik olan ve ribavirinle beraber veya tek başına peginterferon alfa-2a ile üst üste gelen potansiyel toksisitelerin farkında olmak ve yönetmek için lütfen HCV tedavisi ile eşzamanlı kullanılan ilgili antiretroviral ilaçların kısa ürün bilgilerine başvurunuz. NRI5961 çalışmasında, ribavirin ile beraber ya da tek başına stavudin ve

interferonlar ile eşzamanlı tedavi gören hastalarda pankreatit ve/veya laktik asidoz görülme sıklığı %3 (12/398) olmuştur.

HIV ile koenfekte ve Yüksek Aktiviteli Anti-Retroviral Tedavi (HAART; Highly Active Anti-Retroviral Therapy) alan kronik hepatit C hastaları advers etki (örn. laktik asidoz, periferik nöropati, pankreatit) açısından yüksek risk altında olabilir.

İlerlemiş sirozu olan ve HAART alan koenfekte hastalar interferonlarla kombinasyon halinde ribavirin tedavisi alırsa, karaciğer dekompanseasyonu ve muhtemel ölüm açısından yüksek risk altında olabilir. Koenfekte sirozlu hastalarda hepatik dekompanseasyon ile ilişkilendirilebilecek başlangıç değişkenleri şunları içerir: serum bilirubin düzeylerinin yükselmesi, hemoglobinin düşmesi, alkalin fosfatın yükselmesi veya trombosit sayısının düşmesi ve didanozin ile tedavi. Bu sebeple peginterferon alfa-2a ve VİRANİS® HAART'a ekleneceği zaman dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5.).

Anemi gelişme riskinin artması sebebi ile ribavirin ve zidovudin eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5.).

Koenfekte hastalar tedavi sırasında hepatik dekompanseasyon belirtileri ve semptomları için yakından izlenmelidir (assit, ensefalopati, varis kanaması, karaciğer sentez fonksiyonlarında bozulma örn. Child-Pugh skorunun 7 ya da daha yüksek olması). Child-Pugh skorlaması tedaviye bağlı faktörlerden etkilenebilir (örn. İndirekt hiperbilirubinemi, azalmış albümin) ve mutlaka hepatik dekompanseasyonla ilişkilendirmek gerekmeyebilir. Hepatik dekompanseasyonu olan hastalarda, peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombinasyon halinde VİRANİS® tedavisi derhal kesilmelidir.

Child-Pugh skoru açısından yakından izlenmelidir ve Child-Pugh skoru 7 veya üzerine ulaşırsa tedavi hemen durdurulmalıdır.

Mitokondrial toksisite riski sebebi ile didanozinin VİRANİS® ile eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca mitokondrial toksisite riskini sınırlamak için VİRANİS® ve stavudinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Büyüme ve gelişim (pediyatrik hastalar):

Peginterferon alfa-2a artı ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen pediyatrik hastalar, başlangıç ile karşılaştırıldığında 48 haftalık tedaviden sonra kilo ve boy artışında bir gecikme göstermişlerdir. Hastaların kilo ve boyu açısından normatif popülasyonun persentil değerlerinin yanı sıra, yaş için kilo ve boy z-skorumları tedavi sırasında azalmıştır. Tedavi sonrası 2 yıllık takibin sonunda, çoğu olgu kilo ve boy için başlangıçtaki normatif büyüme eğrisi persentil değerlerine dönmüştür (yaş persentil değeri için ortalama kilo başlangıçta %64 ve tedaviden 2 yıl sonra %60; ortalama boy persentil değeri başlangıçta %54 ve tedaviden 2 yıl sonra %56). Tedavinin sonunda olguların %43'ünde kilo persentil değerinde 15 veya daha fazla persentil değeri azalması gözlenmiş ve %25'inde normatif büyüme eğrisinde boy persentil değeri 15 veya daha fazla persentil azalmıştır. Tedaviden 2 yıl sonra olguların %16'sı başlangıçtaki ağırlık eğrisinin 15 persentil veya daha altında kalmış olup, %11'i ise başlangıçtaki boy eğrisinin 15 persentil veya daha altında kalmıştır.

Laboratuvar testleri:

Tüm hastalara tedaviye başlanmadan önce standart hematolojik testler ve kan kimyası (tam kan sayımı [TKS] ve diferansiyel sayım, trombosit sayımı, elektrolitler, serum kreatinini, karaciğer fonksiyon testleri, ürik asit) testleri yapılmalıdır. VİRANİS®'in peginterferon alfa veya interferon alfa ile kombinasyon tedavisine başlamadan önce rehber olarak göz önünde bulundurulacak kabul edilebilir başlangıç değerleri:

- Hemoglobin  $\geq 12$  g/dL (kadın),  $\geq 13$  g/dL (erkek)
- Trombosit  $\geq 90.000/mm^3$
- Nötrofil sayımı  $\geq 1500/mm^3$

CD4 sayımı 200 hücre/ $\mu$ L'den az olan HIV-HCV ko-enfekte hastalar için sınırlı etkinlik ve güvenilirlik verisi (N=51) bulunmaktadır. Bu sebeple CD4 sayısı düşük olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

VİRANİS® tedavisine başlandıktan sonra, laboratuvar değerlendirmeleri tedavinin 2. ve 4. haftasında ve sonrasında klinik gereksinime göre periyodik olarak yapılmalıdır.

Doğurgan çağıdaki kadınlar için: Kadın hastalar tedavi süresince ve tedaviden 4 ay sonrasına kadar rutin aylık gebelik testi yaptırmalıdır. Erkek hastaların eşleri tedavi süresince ve tedavi bitiminden 7 ay sonrasına kadar, rutin aylık gebelik testi yaptırmalıdır.

VİRANİS® kullanımı sırasında hemolize bağlı olarak ürik asitte artış olabilir ve bu sebeple yatkın hastalar gut gelişme potansiyeli dikkatle takip edilmelidir.

Dental ve periodontal bozukluklar:

VİRANİS® ve peginterferon alfa-2a kombinasyon tedavisi alan hastalarda diş kaybına yol açabilen dental ve periodontal bozukluklar bildirilmiştir. Buna ek olarak VİRANİS® ve peginterferon alfa-2a kombinasyonu ile uzun dönemli tedavi sırasında ağız kuruluşunun, dişler ve ağız mukozası üzerinde hasar verici bir etkisi olabilir. Hastalar günde iki defa dişlerini iyice fırçalamalı ve düzenli olarak diş muayenesinden geçmelidir. İlaveten bazı hastalarda kusma meydana gelebilir. Böyle bir reaksiyon olursa, sonrasında hastaların ağızlarını iyice çalkalamaları tavsiye edilmelidir.

VİRANİS®, 0.105 mmol (35.94 mg) laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

VİRANİS®, her dozda 8 mg sodyum lauril sülfat, 6 mg kroskarmelloz sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları ribavirinin peginterferon alfa-2a, interferon alfa-2b ve antiasit kombinasyonları ile yapılmıştır. Ribavirin konsantrasyonları monoterapi olarak veya

peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2b ile kombine olarak verildiğinde benzer olmuştur.

Potansiyel bir etkileşim VİRANİS®'in uzun yarılanma ömrüne bağlı olarak tedavi kesildikten 2 ay sonrasına (ribavirinin 5 yarı-ömrüne eşit) kadar görülebilir.

Hem insan hem de fare karaciğer mikrozom preparatlarını kullanan in vitro çalışmaların sonuçları ribavirin metabolizmasına sitokrom P450 enzimlerinin aracılık etmediğini gösterir. Ribavirin sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmez. Toksikite çalışmalarında ribavirinin karaciğer enzimlerini indüklediğine dair kanıtlar yoktur. Bu nedenle, P450 enzimine bağlı etkileşim potansiyeli minimaldir.

Antiasit:

Ribavirin 600 mg'ın biyoyararlanımı magnezyum, alüminyum ve metikon içeren bir antiasitin birlikte uygulanmasıyla azalmıştır; EAA<sub>if</sub> %14 azalmıştır. Bu çalışmadaki azalmış biyoyararlanımın ribavirinin gecikmiş geçişine ya da değişmiş pH'a bağlı olması olasıdır. Bu etkileşimin klinikle ilişkili olduğu düşünülmemelidir.

Nükleozid analogları:

Ribavirinin in vitro olarak zidovudin ve stavudin fosforilasyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. Ancak, bu in vitro bulgular VİRANİS®'in zidovudin ya da stavudin ile birlikte kullanımının HIV plazma viremisinde artışa yol açabileceği olasılığını düşündürmektedir. Bu nedenle, bu iki ilaçtan birini VİRANİS® ile birlikte kullanmakta olan hastalarda plazma HIV RNA düzeylerinin yakından izlenmesi önerilir. HIV RNA düzeyleri artarsa, VİRANİS®'in revers transkriptaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması gözden geçirilmelidir.

Didanozin (ddl):

Ribavirin aktif trifosfat metabolitinin (ddATP) oluşumunu artırarak didanozinin antiretroviral etkisini potansiyalize eder. Bu gözlem aynı zamanda ribavirin ve ddl'nin birlikte kullanımının ddl ile ilgili yan etki riskini (periferal nöropati, pankreatit ve laktik asidozlu hepatik yağ dejenerasyonunu) arttırabileceği ihtimalini de yükseltmiştir. Klinik değeri bilinmemekle birlikte, bir çalışmada HIV hastalığı olan hastalarda ribavirin ve ddl'nin birlikte kullanılması viremide ilaveten bir azalma veya yan etkilerde bir artışa neden olmamıştır. Hücrelerarası ddATP ölçülmemesine rağmen bu çalışmadaki ddl plazma farmakokinetiği ribavirin ile birlikte kullanımda önemli derecede etkilenmemiştir.

Ribavirin ve didanozinin birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Didanozine veya aktif metabolitine (dideoksidenosin 5'-trifosfat) maruziyet, didanozin ribavirin ile birlikte uygulandığında artmaktadır. Ribavirin kullanımı ile birlikte, ölümcül karaciğer yetmezliğinin yanı sıra periferal nöropati, pankreatit ve semptomatik hiperlaktasidemi/laktik asidoz rapor edilmiştir.

Azatiyoprin:

Azatiyoprin ile tedavi edilen hastalarda miyelotoksisite ile ilişkili olarak, ribavirin, inosin monofosfat dehidrojenaz üzerinde inhibitör etkisine sahip olduğundan, azatiyoprin metabolizmasına etki edebilir ve 6- metiltiyoinozin monofosfat (6-MTIMP)'ın birikmesine sebep olabilir. VİRANİS<sup>®</sup>, peginterferon alfa-2a ve azatiyoprinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Bağımsız vakalarda, eşzamanlı ribavirin ve azatiyoprin kullanımının faydası potansiyel riskten fazla olduğunda, eşzamanlı azatiyoprin kullanımı sırasında miyelotoksisite belirtilerini ve ilacın ne zaman durdurulması gerektiğini tespit etmek amacıyla yakın hematolojik takip tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4).

HIV-HCV koenfekte hastalar:

Bazı nükleozid ters transkriptaz inhibitörlerinin (lamivudin, zidovudin veya stavudin) hücre içi fosforilasyonunda ribavirinin etkilerini incelemek için yapılan bir 12 haftalık farmakokinetik alt çalışmada, 47 HIV-HCV ko-enfekte hastada ilaç etkileşiminin gözlemlendiğine dair herhangi bir bulgu elde edilememiştir. Bununla birlikte yüksek değişkenlikten dolayı güven aralıkları oldukça geniştir. Ribavirinin plazma maruziyeti, eş zamanlı kullanılan nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTIs) tarafından etkilenmemiştir.

Zidovudin HIV tedavisinin bir parçası olarak kullanıldığında, ribavirine bağlı olarak aneminin şiddetlendiği bildirilmiştir, bununla beraber kesin mekanizması açığa kavuşmamıştır. Anemi gelişme riskinin artması sebebi ile ribavirin ve zidovudinin eşzamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4.). Eğer halihazırda böyle bir durum ortaya çıkarsa, kullanılmakta olan ART (Antiretroviral tedavi) rejiminden zidovudinin başka bir tedavi ile yer değiştirmesi düşünülmelidir. Bu özellikle zidovudin kaynaklı anemi öyküsü olan hastalar için önemlidir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: X

VİRANİS<sup>®</sup> hamile kadınlar veya eşleri hamile olan erkekler tarafından kullanılmamalıdır.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Kadın hastalarda gebeliği önlemek için aşırı dikkat gerekmektedir. VİRANİS<sup>®</sup>, tedaviye başlamadan hemen önce yapılacak gebelik testinden negatif sonuç alınmadan kullanılmamalıdır.

Herhangi bir doğum kontrol yöntemi işe yaramayabilir. Bu nedenle, doğurgan çağıdaki kadınlar ve eşleri tedavi süresince ve tedavi bitiminden 4 ay sonrasına kadar eş zamanlı olarak birer etkili doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır; bu sürede rutin aylık gebelik

testi yapılmalıdır. Tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki 4 ay içinde gebelik gelişirse hastaya ribavirinin fetus üzerindeki anlamlı derecedeki teratojenik riski anlatılmalıdır.

Erkek hastalar ve eşleri: VİRANİS® alan erkek hastaların eşlerinde gebeliği önlemek için aşırı dikkat gerekmektedir. Ribavirin intraselüler olarak birikir ve vücuttan çok yavaş temizlenir. Hayvan çalışmalarında, klinik dozun altındaki dozlarda ribavirin, spermde değişiklikler meydana getirmiştir. Spermde bulunan ribavirinin yumurtanın döllenesinde bilinen teratojenik etkilerini oluşturup oluşturmayacağı bilinmemektedir. Erkek hastaların ve doğurgan çağıdaki eşlerinin her biri VİRANİS® tedavisi süresince ve tedavi bitiminden 7 ay sonrasına kadar etkin birer doğum kontrol yöntemi kullanmaları için uyarılmalıdır. Tedavi başlamadan önce gebelik testi yapılmalıdır. Eşleri hamile olan erkekler, eşlerine ribavirin geçişinin minimize edilmesi amacıyla kondom kullanmaları konusunda yönlendirilmelidirler.

### **Gebelik dönemi**

Deneysel hayvan çalışmalarının sonuçları üreme toksisitesi göstermiştir. Önerilen insan dozunun altındaki dozlarla tüm hayvan türlerinde yürütülen yeterli çalışmalar ile, ribavirin için anlamlı derecede teratojenik ve/veya embriyosidal potansiyel kanıtlanmıştır. Kafatası, damak, göz, çene, kol, iskelet ve gastrointestinal sistem sakatlıkları gözlenmiştir. Teratojenik etkilerin oranı ve şiddeti, ribavirin dozunun yükseltilmesiyle artmıştır. Fetus ve dölün sağkalımı azalmıştır.

VİRANİS® hamile kadınlar tarafından kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

### **Laktasyon dönemi**

Ribavirinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Anne sütü alan bebeklerdeki potansiyel advers etkilerinden dolayı emzirme veya tedaviden hangisinin kesileceğine karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

VİRANİS®'in üreme üzerine etkisi ile ilgili çalışma yoktur. Deneysel hayvan çalışmaları ile ilgili bakınız 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

VİRANİS®'in taşıt ve makine kullanma yetisi üzerine etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir etkisi vardır; ancak kombine olarak kullanılan interferon alfa-2a veya peginterferon alfa-2a'nın etkisi olabilir. Bu nedenle tedavi sırasında halsizlik, uyku hali ya da konfüzyon görülen hastaların taşıt ya da makine kullanmamaları gerekmektedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor)

Peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ürünlerinin ilave istenmeyen etkileri için bu ürünlerin ürün bilgilerine bakınız.

Interferon alfa-2a ile kombine olarak ribavirin tedavisi alan hastalarda raporlanan advers etkiler, peginterferon alfa-2a ile kombine olarak ribavirin tedavisi alan hastalarda raporlananlar ile esasen aynıdır.

İstenmeyen etkiler her bir sıklık grubu içinde ciddiyet açısından azalan sırayla sunulmaktadır.

### Kronik Hepatit C

Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram ile kombine olarak VİRANİS® tedavisinde en sık raporlanan istenmeyen etkiler çoğunlukla ciddiyet açısından hafif ila orta derecededir. Çoğu tedavinin durdurulmasına gerek olmaksızın yönetilebilir.

Daha önceki tedaviye yanıt vermemiş kronik hepatit C hastalarında

Genel olarak daha önceki tedaviye yanıt vermemiş hastalardaki peginterferon alfa-2a ile kombine olarak kullanılan ribavirinin güvenlik profili, naif hastalardakine benzerdir. Daha önceki pegile interferon alfa-2b/ribavirin tedavisine yanıt vermemiş hastalarla yürütülen bir klinik çalışmada, hem 48 hem de 72 hafta tedaviye maruz kalmış hastalarda advers etki veya laboratuvar anormallikleri sebebiyle sırasıyla peginterferon alfa-2a tedavisi ve ribavirin tedavisini bırakma sıklığı, 48 haftalık kolda % 6 ile % 7, 72 haftalık kolda % 12 ile % 13'dür. Benzer olarak, sirozu olan veya siroza geçiş dönemindeki hastalar için peginterferon alfa-2a tedavisi ve ribavirin tedavisini bırakma sıklıkları 72 haftalık tedavi kolunda (%13 ve %15) 48 haftalık tedavi koluna (% 6 ve % 6) göre daha yüksektir. Daha önceki peginterferon alfa-2b/ribavirin tedavisini hematolojik toksisite sebebiyle bırakan hastalar bu klinik çalışmadan dışlanmıştır.

Başka bir klinik çalışmada, ilerlemiş fibroz veya sirozu olan, (ishak skor 3 ile 6 arası) başlangıç trombosit seviyesi  $50.000/\text{mm}^3$  kadar düşük olan, daha önceki tedaviye yanıt vermemiş hastalar 48 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Çalışmanın ilk 20 haftası sırasında anemi (hastaların %26'sında hemoglobin seviyesi 10 g/dL altına düşmüştür), nötropeni (hastaların %30'unun mutlak nötrofil sayısı (MNS)  $750/\text{mm}^3$  altına düşmüştür) ve trombositopeni (hastaların %13'ünün trombosit sayımı  $50.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmüştür) dahil hematolojik laboratuvar anormallikleri gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

### Kronik hepatit C ve HIV koenfeksiyonu

HIV-HCV ko-enfekte olan hastalarda, tek başına veya ribavirin ile kombine peginterferon alfa-2a için rapor edilen klinik advers olaylar, sadece HCV enfekte hastalarda gözlenenler ile benzerdir. Ribavirin ve peginterferon alfa-2a kombinasyon tedavisi alan HIV-HCV hastalarının  $\geq\%1$  ile  $\leq\%2$ 'sinde raporlanmış olan diğer advers etkiler: hiperlaktasidemi/laktik asidoz, grip, pnömoni, duygudurumda değişkenlik, apati, kulak çınlaması, yutak-gırtlak ağrısı, dudak iltihabı, edinilmiş lipodistrofi, idrarın anormal renk alması.

Peginterferon alfa-2a içeren tedavisi, ilk 4 hafta içinde, CD4+ hücresi yüzdesinde düşüş olmaksızın mutlak CD4+ hücresi sayımında düşüşler ile ilişkilendirilmiştir. CD4+ hücresi sayımındaki düşüşler dozun azaltılmasına veya kesilmesine bağlı olarak geri dönüşlüdür. Peginterferon alfa-2a kullanımının, tedavi veya takip sırasında, HIV viremisinin kontrolü üzerinde gözlemlenebilen negatif bir etkisi bulunmamıştır. CD4+ hücresi sayımı 200/mikrolitre altında olan koenfekte hastalar için kısıtlı (N=51) güvenlik verisi mevcuttur.

Tablo 5, VİRANİS® ile birlikte peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a tedavisi alan hastalarda rapor edilen istenmeyen etkileri göstermektedir.

Tablo 5 Peginterferon alfa-2a ile kombine olarak ribavirin alan HCV hastalarında rapor edilen yan etkiler						
Vücut sistemi	Çok yaygın ≥1/10	Yaygın ≥1/100 ile <1/10	Yaygın olmayan ≥1/1000 ile <1/100	Seyrek ≥1/10000 ile <1/1000	Çok seyrek <1/10000	Sıklığı bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, oral kandidiyazis, herpes simpleks	Alt solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolları enfeksiyonu, cilt enfeksiyonu	Endokardit, dış kulak iltihabı		
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar			Malign karaciğer neoplazması			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi	Trombositopeni, lenfadenopati		Pansitopeni	Aplastik anemi	Saf kırmızı hücre aplazisi
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Sarkoidaz, tiroidit	Anaflaksi, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit	İdiyopatik veya trombositopenik purpura	Karaciğer ve böberk greft reddi Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı
Endokrin hastalıkları		Hipotroidizm, Hipertiroidizm	Diyabet			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi		Dehidratasyon			
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon, uykusuzluk	Ruh hali değişikliği, duygusal bozukluklar, anksiyete, agresif davranışlar, sinirlilik, cinsel istekte azalma	İntihar düşünceleri, halüsinasyon, öfke	İntihar, psikotik bozukluklar		Mani, bipolar bozukluk, intihara eğilim
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, baş dönmesi, konsantrasyon bozukluğu	Hafıza kaybı, senkop, güçsüzlük, migren, hipoestezi, hiperestezi, paraestezi, titreme, tat alma duyusu bozukluğu, kabuslar, uyuklama	periferel nöropati	Koma, konvülsiyonlar, fasiyal paralizi		



Vücut sistemi	Çok yaygın ≥1/10	Yaygın ≥1/100 ile <1/10	Yaygın olmayan ≥1/1000 ile <1/100	Seyrek ≥1/10000 ile <1/1000	Çok seyrek <1/10000	Sıklığı bilinmiyor
<b>Göz hastalıkları</b>		Bulanık görme, göz ağrısı, göz iltihabı, kseroftalmi	Retinal kanama	Optik nöropati, papila ödemi, retinal vasküler bozukluklar, retinopati, korneal ülser	Görme kaybı	Ciddi retinal ayrılma
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>		Vertigo, kulak ağrısı	İşitme kaybı			
<b>Kardiyak hastalıklar</b>		Taşikardi, çarpıntı, periferik ödeme		Miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, anjina, supraventriküler taşikardi, aritmi, atriyal fibrilasyon, perikardit		
<b>Vasküler hastalıklar</b>		Yüzde kızarıklık	Hipertansiyon	Beyin kanaması		
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Nefes darlığı, öksürük	Egzersize bağlı nefes darlığı, burun kanaması, nazofaranjit, sinus konjesyonu, nazal konjesyon, rinit, boğaz ağrısı	Hırıltı	Ölüm ile sonuçlanabilen interstisyel pnömoni, pulmoner embolizm		
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Diyare, bulantı, karın ağrısı	Kusma, dispepsi, disfaji, ağız ülserasyonu, dış eti kanaması, glosit, stomatit, mide gazı, konstipasyon, ağız kuruluğu	Gastrointestinal kanama, dudak iltihabı, dış eti iltihabı	Peptik ülser, pankreatit		
<b>Hepatobiliyer hastalıklar</b>			Karaciğer fonksiyon bozukluğu	Karaciğer yetmezliği, safra yolları iltihabı, karaciğer yağlanması		
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Alopesi, dermatit kaşıntı, cilt kuruluğu	Döküntü, terleme artışı, sedef hastalığı ürtiker, egzema, deri bozuklukları, ışığa duyarlılıkta artış, gece terlemeleri			Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, anjiyoödem, eritem multiform	
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Miyalji, artralji	Sırt ağrısı, artrit, kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı, boyun ağrısı, iskelet-kas ağrısı, kas krampları		Miyozit		Rabdomiyoliz
<b>Böbrek ve üriner sistem bozuklukları</b>						Böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom

Vücut sistemi	Çok yaygın ≥1/10	Yaygın ≥1/100 ile <1/10	Yaygın olmayan ≥1/1000 ile <1/100	Seyrek ≥1/10000 ile <1/1000	Çok seyrek <1/10000	Sıklığı bilinmiyor
Üreme sistemi ve meme bozuklukları		İmpotens				
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yüksek ateş, rigor, ağrı, asteni, yorgunluk, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, iritabilite	Göğüs ağrısı, grip benzeri hastalık, yorgunluk, letarji, sıcak basması, susama				
Araştırmalar		Kilo kaybı				
Yaralanma ve zehirlenme				Yüksek doz madde alımı		

\*Pazarlama sonrası deneyimde belirlenmiştir.

### Pazarlama sonrası deneyim

Laboratuvar değerleri: Ribavirinin peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a kombinasyonu ile yapılmış olan klinik çalışmalarda, anormal laboratuvar değerlerinin bulunduğu olguların çoğu doz değişimi ile tedavi edilebilmiştir (bkz. Bölüm 4.2). Peginterferon alfa-2a ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile %2'ye varan hasta, doz modifikasyonu veya tedavinin kesilmesine sebep olan ALT seviyelerinde yükselme ile karşılaşmıştır.

Hemoliz ribavirin tedavisinin belirleyici toksisitesidir. 48 hafta boyunca 1000/1200 mg ribavirin ile peginterferon alfa-2a kombinasyon tedavisi gören hastaların en fazla %15'inde ve interferon alfa-2a ile kombinasyon tedavisi gören hastaların en fazla %19'unda hemoglobin seviyesinde <10 g/dL'ye düşüş saptanmıştır. 24 hafta boyunca 800 mg ribavirin ile peginterferon alfa-2a birlikte kullanıldığında hastaların %3'ünde hemoglobin seviyesinde <10 g/dL'ye düşüş görülmüştür. Olguların çoğunda hemoglobindeki azalma erken tedavi döneminde görülür ve retikülositlerdeki kompensatuvar artış ile stabilize olur.

Çoğu anemi, lökopeni ve trombositopeni vakası hafiftir (WHO evre I). Hemoglobin (hastaların %4'ü), lökosit (hastaların %24'ü) ve trombosit (hastaların %2'si) için WHO evre 2 laboratuvar değişiklikleri bildirilmiştir. 48 hafta peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde Ribavirin 1000/1200 mg hastaların %24 (216/887) ve %5 (41/887)'inde orta (MNS:  $0.749-0.5 \times 10^9/L$ ) ve ciddi MNS (< $0.5 \times 10^9/L$ ) nütropeni gözlenmiştir.

Ribavirin ile kombine olarak peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile tedavi edilen bazı hastalarda hemoliz ile ilişkili ürik asit ve indirekt bilirubin seviyelerinde artış gözlenmiş ve değerler tedaviden sonraki 4 hafta içinde başlangıç değerlerine dönmüştür. Seyrek vakalarda (2/755) bu klinik manifestasyon (akut gut) ile ilişkilendirilmiştir.

HIV-HCV ko-enfekte hastalar için laboratuvar değerleri:

Nötropeni, trombositopeni ve aneminin hematolojik toksisiteleri HIV-HCV hastalarında daha çok meydana gelmesine rağmen, çoğunluğu doz modifikasyonu ve büyüme faktörlerinin kullanımı ile geri döndürülmüş ve seyrek olarak tedavinin erken kesilmesini gerektirmiştir. MNS değerlerinde 500 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altındaki düşüş, peginterferon alfa-2a monoterapisi veya kombinasyon tedavisi alan hastalarda sırasıyla %13 ve %11 olarak gözlemlenmiştir. Trombositlerdeki 50.000/mm<sup>3</sup>'ün altındaki düşüş, peginterferon alfa-2a monoterapisi veya kombinasyon tedavisi alan hastalarda sırasıyla %10 ve %8 olarak gözlemlenmiştir. Anemi (hemoglobin <10 g/dL), peginterferon alfa-2a monoterapisi veya kombinasyon tedavisi alan hastalarda sırasıyla %7 ve %14 olarak gözlemlenmiştir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Klinik çalışmalarda ribavirin doz aşımına ait bir olgu bildirilmemiştir. Azami önerilen dozların dört katından fazla doz uygulanan kişilerde, hipokalsemi ve hipomagnezemi gözlemlenmiştir. Ribavirin hemodiyaliz ile etkili bir şekilde uzaklaştırılmaz.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

#### **5.1. Farmakodinamik Özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Antiviraller/ Nükleozit ve nükleotid inhibitörleri

ATC kodu: J05AB04

Etki Mekanizması:

Ribavirin bazı RNA ve DNA virüslerine karşı in vitro aktivite gösteren sentetik bir nükleozid analogudur. Ribavirinin interferon alfa veya peginterferon alfa-2a ile birlikte kombine olarak HCV'ye karşı gösterdiği etkinin mekanizması bilinmemektedir.

## Klinik etkinlik ve güvenlik

VİRANİS®'in peginterferon alfa-2a ile kombinasyonu

### Kronik Hepatit C

#### Naif Hastalarda Çalışma Sonuçları

Ribavirin ve peginterferon alfa-2a'nın etkinlik ve güvenliliği toplam 2405 hastayı kapsayan iki pivotal çalışmayla (NV15801 + NV15942) kanıtlanmıştır. Çalışma popülasyonu saptanabilir serum HCV RNA seviyeleri, yükselmiş ALT ve kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış kronik hepatit C'li (KHC) daha önceden interferon tedavisi görmemiş (interferon-naiv) hastalardan oluşmaktadır.

Çalışma NV15801'de (1121 hasta tedavi edilmiştir) 48 haftalık peginterferon alfa-2a (haftada bir kez 180 mikrogram) tedavisi ve ribavirin (günlük 1000/1200 mg) ile peginterferon alfa-2a monoterapisi veya interferon alfa-2b ile ribavirin kombinasyon tedavilerinden biri ile karşılaştırılmıştır. Peginterferon alfa-2a ile ribavirin kombinasyonu, interferon alfa-2b ile ribavirin kombinasyonu veya peginterferon alfa-2a monoterapisinden daha etkili olmuştur (bkz. Tablo 6).

Çalışma NV15942'de (1284 hasta tedavi edilmiştir) iki tedavi süresi (24 hafta ile 48 hafta) ve iki ribavirin dozu (800 mg ile 1000/1200 mg) karşılaştırılmıştır.

Genotip 1 ile enfekte hastalarda, 24 haftalık tedavi sonrasında oranla 48 haftalık (p=0.001) tedavi sonrasında ve daha yüksek ribavirin dozları ile (p=0.005) kalıcı viral yanıt daha yüksek olmuştur. Bununla birlikte genotip 2/3 ile enfekte hastalarda 48 ve 24 haftalık tedaviler arasında, düşük ve yüksek ribavirin dozları arasında belirgin istatistiksel bir farklılık olmamıştır (bkz. Tablo 7). Yanıtın biçimi viral yük veya sirozun varlığı/yokluğu ile etkilenmemiştir dolayısıyla tedavi tavsiyeleri bu temel karakteristiklerden bağımsızdır. Viral yanıt, versiyon 2.0 (50 International Ünite/mL'ye eşit 100 kopya/mL saptama limitinde) COBAS AMPLICOR™ HCV testi ile saptanamayan HCV RNA seviyeleri demektir ve kalıcı yanıt, tedavi bitiminden yaklaşık 6 ay sonra negatif bir örnek saptanmasıdır.

Tablo 6 Tüm Popülasyonda Viral Yanıt (siroz olmayan ve sirozlu hastaları kapsayan)

	Çalışma NV15942	Çalışma NV15801	
	Ribavirin 1000/1200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram (N=436) 48 hafta	Ribavirin 1000/1200 mg + Peginterferon alfa-2a 180 mikrogram (N=453) 48 hafta	Ribavirin 1000/1200 mg + İnterferon alfa-2b 3MIU (N=444) 48 hafta
Tedavi sonunda yanıt	%68	%69	%52
Kalıcı viral yanıt	%63	%54*	%45*

\*% 95 farklılık için güven aralığı (GA):%3 - %16 p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0.003

Tablo 7 Ribavirin ile Peginterferon alfa 2a kombinasyon tedavisi sonrasında genotip ve viral yüke bağlı kalıcı viral yanıt

Çalışma NV15942					Çalışma NV15801	
	RİBAVİRİN 800 mg + PEG-IFN alfa-2a  180 mikrogram  24 hafta	RİBAVİRİN 1000/1200 mg + PEG-IFN alfa-2a  180 mikrogram  24 hafta	RİBAVİRİN 800 mg + PEG-IFN alfa-2a  180 mikrogram  48 hafta	RİBAVİRİN 1000/1200 mg + PEG-IFN alfa-2a  180 mikrogram  48 hafta	RİBAVİRİN 1000/1200 mg + Peg-IFN alfa 2a  180 mikrogram  48 hafta	Ribavirin 1000/1200 mg + Interferon alfa-2b  3 MIU  48 hafta
Genotip 1	%29 (29/101)	%42 (49/118) †	%41 (102/250)	%52 (142/271) *†	%45 (134/298)	%36 (103/285)
Düşük viral yük	%41 (21/51)	%52 (37/71)	%55 (33/60)	%65 (55/85)	%53 (61/115)	%44 (41/94)
Yüksek viral yük	%16 (8/50)	%26 (12/47)	%36 (69/190)	%47 (87/186)	%40 (73/182)	%33 (62/189)
Genotip 2/3	%84 (81/96)	%81 (117/144)	%79 (78/99)	%80 (123/153)	%71 (100/140)	%61 (88/145)
Düşük viral yük	%85 (29/34)	%83 (39/47)	%88 (29/33)	%77 (37/48)	%7 (28/37)	%65 (34/52)
Yüksek viral yük	%84 (52/62)	%80 (78/97)	%74 (49/66)	%82 (86/105)	%70 (72/103)	%58 (54/93)
Genotip 4	%0 (0/5)	%67 (8/12)	%63 (5/8)	%82 (9/11)	%77 (10/13)	%45 (5/11)

\*Ribavirin 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrogram, 48 hafta vs. Ribavirin 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrogram, 48 hafta: Olasılık oranı (%95 GA) = 1.52 (1.07 - 2.17)  
p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0.020

†Ribavirin 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrogram, 48 hafta vs. Ribavirin 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrogram, 24 hafta: Olasılık oranı (%95 GA) = 2.12 (1.30 - 3.46)  
p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0.002

Genotip 1 ve 4 hastalarında tedavi süresinin 24 haftaya kısaltılmasının düşünülmesi ihtimali, NV15942 (bkz. Tablo 8) çalışmasında 4. haftada hızlı virolojik yanıt veren hastalarda gözlenen kalıcı hızlı virolojik yanıtla dayanarak incelenmiştir.

Tablo 8 HCV Hastalarında Peginterferon alfa 2a'nın Ribavirin İle Kombine Kullanımından Sonra 4.Haftada Genotip 1 ve 4 İçin Hızlı Viral Yanıtla Bağlı Kalıcı Virolojik Yanıt

Çalışma NV15942		
	Peginterferon alfa 2a 180 mikrogram & Ribavirin 1000/1200 mg 24 hafta	Peginterferon alfa 2a 180 mikrogram & Ribavirin 1000/1200 mg 48 hafta
Genotip 1 HVY	%90 (28/31)	%92 (47/51)
Düşük viral yük	%93 (25/27)	%96 (26/27)
Yüksek viral yük	%75 (3/4)	%88 (21/24)

Genotip 1 HVY olmayan	%24 (21/87)	%43 (95/220)
Düşük viral yük	%27 (12/44)	%50 (31/62)
Yüksek viral yük	%21 (9/43)	%41 (64/158)
Genotip 4 HVY	(5/6)	(5/5)
Genotip 4 HVY olmayan	(3/6)	(4/6)

Düşük viral yük = <800,000 IU/mL: yüksek viral yük=>800,000 IU/mL

HVY= 4. haftada hızlı viral yanıt (HCV RNA saptanamaz) ve 24.haftada HCV RNA saptanamaz

Genotip 2 veya 3 hastalarında tedavi süresinin 16 haftaya indirilmesi olasılığı, NV17317 çalışmasında, 4. haftada hızlı virolojik yanıtı olan hastalarda, sürekli hızlı virolojik yanıt temelinde incelenmiştir (bkz. Tablo 9).

NV17317 çalışmasında, viral genotip 2 veya 3 ile enfekte olmuş hastalarda, tüm hastalara Peginterferon alfa 2a 180 mikrogram subkutan/haftada bir ve 800 mg dozda ribavirin verilmiş ve 16 ve 24 haftalık tedavilere randomize edilmişlerdir. 16 haftalık toplam tedavi 24 haftalık tedaviye denk değildir (bkz. Tablo 8). 16 haftalık tedavi (%65), 24 haftalık tedaviye (%76) göre daha düşük kalıcı viral yanıtla sonuçlanmıştır. Fakat 4 haftada HCV RNA negatif olan ve başlangıç noktasında DVY'si olan hastaların geriye dönük bir analizi 16 haftalık tedavide elde edilen kalıcı viral yanıtın 24 haftalık tedavide elde edilene yakın olduğunu göstermiştir (16 haftalık tedavide %89 ve 24 haftalık tedavide %94) (bkz. Tablo 9).

Tablo 9 HCV Hastalarında Ribavirin ile Yapılan Peginterferon alfa 2a Kombinasyon Tedavisi sonrasında Genotip 2 ve 3 için 4. Haftada Hızlı Viral Yanıtı Dayalı Kalıcı Virolojik Yanıt

Çalışma NV17317		
	Peginterferon alfa 2a 180 mikrogram ve Ribavirin 800 mg 16 hafta	Peginterferon alfa 2a 180 mikrogram ve Ribavirin 800 mg 24 hafta
Genotip 2 veya 3	%65 (443/679)	%76 (478/630)
Genotip 2 veya 3 HVY	%82 (378/461)	%90 (370/410)
Düşük viral yük	%89 (147/166)	%94 (141/150)
Yüksek viral yük	%78 (231/295)	%88 (229/260)
Genotip 2 veya 3, HVY olmayan	%30 (65/218)	%49 (108/220)
Düşük viral yük	%44 (22/50)	%50 (25/50)
Yüksek viral yük	%26 (43/168)	%49 (83/170)

Düşük viral yük = başlangıçta ≤ 800,000 IU/mL;

Yüksek viral yük = başlangıçta > 800,000 IU/mL,

HVY = 4. haftada hızlı viral yanıt (HCV RNA negatif)

### Önceki Kronik Hepatit C tedavisine yanıtı olmayan hastalar

MV17150 çalışmasında, pegile interferon alfa-2b artı ribavirin kombinasyon tedavisine daha önce yanıt vermemiş hastalar 4 farklı tedaviye randomize edildi: 12 hafta peginterferon alfa-2a 360 mikrogram/hafta bunu takip eden ilave 60 hafta 180 mikrogram/hafta; 12 hafta peginterferon alfa-2a 360 mikrogram/hafta bunu takip eden

ilave 36 hafta 180 mikrogram/hafta; 72 hafta peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta veya 48 hafta 180 mikrogram/hafta. Bütün hastalar, peginterferon alfa-2a ile kombinasyon halinde ribavirin (1000 veya 1200mg/gün) almıştır. Tüm tedavilerin 24 hafta tedavisiz takibi vardır. Tedavinin süresini karşılaştıran, birleştirilmiş bir analizden kalıcı viral yanıtlar veya Peginterferon alfa 2a indüksiyon dozları tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10 Daha önce Peginterferon alfa-2b ile tedaviye yanıtızsızlarda kalıcı viral yanıt: Birleştirilmiş tedavi karşılaştırması

MV17150				
	72 Hafta grubu N=473	48 Hafta grubu N=469	360mikrogram grubu N=473	180 mikrogram grubu N=469
KVY	%16*	%8*	%13	%10

\* %95 Güvenlik Aralığı (GA) ve p değeri=0.00061

Kalıcı viral yanıt oranı, 48 hafta tedaviden sonrakine göre 72 hafta tedaviden sonra daha yüksektir.

MV17150 çalışmasında bulunan tedavi süresi ve demografisine göre kalıcı viral yanıt farklılıkları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11 Peginterferon alfa-2b /ribavirin ile önceki tedaviye yanıtızsızlarda Peginterferon alfa 2a ve Ribavirin kombinasyon terapisi ile tedavinin ardından kalıcı viral yanıt

	Peginterferon alfa-2b/ribavirine yanıtızsızların 48 hafta için yeniden tedavisi % (N)	Peginterferon alfa-2b/ribavirine yanıtızsızların 72 hafta için yeniden tedavisi % (N)
Tüm yanıtızsız hastalar	%8 (38/469)	%16 (74/473)
Genotip 1/4	%7 (33/450)	%15 (68/457)
Genotip 2/3	%25 (4/16)	%33 (5/15)
Genotip		
1	%7 (31/426)	%14 (60/430)
2	0 (0/4)	%33 (1/3)
3	%33 (4/12)	%33 (4/12)
4	%8 (2/24)	%30 (8/27)
Başlangıç viral yükü		
YVY (800,000 IU/mL'den yüksek)	%7 (25/363)	%12 (46/372)
DVY (800,000 IU/mL'den düşük veya eşit)	%13 (11/84)	%31 (27/86)

HALT-C çalışmasında, önceki interferon alfa veya pegile interferon alfa monoterapisi veya ribavirin ile kombinasyon tedavisine yanıt vermemiş, kronik hepatit C'si ve ileri evre fibroz veya sirozu olan hastalar, peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta ve günlük ribavirin 1000/2000 mg ile tedavi edilmiştir. 20 haftalık tedaviden sonra saptanamayan düzeyde HCV RNA görülen hastalar, peginterferon alfa-2a artı ribavirin ile toplam 48 haftalık tedavisinde bırakılmıştır ve sonra tedavinin bitiminden itibaren 24 hafta takip edilmiştir. Kalıcı viral yanıt önceki tedaviye göre değişmiştir. Tedavi sonuçlarının, önceki ribavirin ve pegile interferon kombinasyonu tedavisine yanıtız hastalar arasında en azdır, yanıtız hastaların en zor tedavi edilen alt popülasyonu olduğunu belirlemiştir ve kalıcı viral yanıt, MV17150'nin 48 haftalık tedavi kolunda tespit edilen ile karşılaştırılabilir. İnterferon veya pegile interferon monoterapisine yanıtızlardaki yüksek kalıcı viral yanıtı rağmen, tedavi edilmesi daha az zor olan yanıtızlarda yararlılık, naif hastaların tedavisinde tespit edilene göre, önemli ölçüde düşük kalmıştır (bkz. Tablo 12).

Tablo 12 Tedavi süresi ve yanıtız hastalarda KVV oranı

Tedavi süresi	İnterferon	Pegile İnterferon	İnterferon artı Ribavirin	Pegile İnterferon artı Ribavirin
48 hafta	%27(70/255)*	%34(13/38)*	%13(90/692)*	%11(7/61)* %8(38/469)**
72 hafta	-	-	-	- %16(74/473)**

\* HALT-C verileri

\*\* MV17150 verileri

### Önceki Kronik Hepatit C tedavisinden sonra nüks görülmüş hastalar

48 haftalık pegile interferon alfa-2a artı ribavirin ile tedavisinden sonra nüks görülmüş ağırlıklı genotip 1 kronik hepatit C hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalar ya peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta artı günlük ağırlığa göre ayarlanmış ribavirin rejimi ile ya da konsensüs günlük interferon (9 mikrogram) artı günlük ağırlığa göre ayarlanmış ribavirin rejimi ile 72 hafta tedavi edilmiştir. 72 hafta peginterferon alfa-2a ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalar için kalıcı viral yanıt %42 idi.

24 haftalık peginterferon alfa-2a artı ribavirin ile tedavisinden sonra nüks görülmüş genotip 2 ve 3 kronik hepatit C hastalarında yapılan açık etiketli bir çalışmada, hastalar 48 hafta peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta ve günlük ribavirin 1000 veya 1200 mg (ağırlığa göre) kombinasyon terapisi ile tedavi edilmiştir ve tedavisiz 24 hafta izlenmiştir. Kalıcı viral yanıt %64 idi.

### HIV-HCV ko-enfeksiyonu

Çalışma NR15961'de, HIV-HCV ko-enfekte olan 860 hasta randomize edilmiştir ve peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta ve plasebo, peginterferon alfa-2a 180 mikrogram/hafta ve ribavirin 800 mg/gün ile 48 hafta boyunca tedavi edilmiştir ve tedavi sonrası 24 hafta boyunca hastaların takibi yapılmıştır. Üç tedavi grubu için kalıcı viral yanıt tüm hastalar için genotipe göre Tablo 13'de özetlenmiştir.



Tablo 13 HIV-HCV Ko-enfekte olan Hastalarda Kalıcı Viral Yanıt

	Peginterferon alfa 2a 180 mikrogram + Plasebo 48 hafta	Peginterferon alfa 2a 180 mikrogram + ribavirin 800 mg 48 hafta	Interferon alfa-2a 3 MIU + ribavirin 800 mg 48 hafta
Tüm hastalar	%20 (58/286)*	%40 (116/289)*	%12 (33/285)*
Genotip 1	%14 (24/175)	%29 (51/176)	%7 (12/171)
Genotip 2/3	%36 (32/90)	%62 (59/95)	%20 (18/89)

\* Peginterferon alfa 2a 180 mikrogram, ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 MIU ribavirin 800 mg: Olasılık oranı (%95 GA) = 5.40 (3.2 - 8.54), p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0.0001

\* Peginterferon alfa 2a 180 mikrogram, ribavirin 800 mg vs. Peginterferon alfa 2a 180 mikrogram: Olasılık oranı (%95 GA) = 2.89 (1.93 - 4.32), p-değeri (sınıflandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0.0001

### Ribavirin interferon alfa-2a kombinasyonu

Virolojik, biyokimyasal ve histolojik olarak kanıtlanmış naiv (daha önceden tedavi görmemiş) ve nüks görülen KHC hastalarında yapılan klinik çalışmalarda tek başına kullanılan interferon alfa-2a'nın terapötik etkisi, oral ribavirin ile kombine kullanımıyla karşılaştırılmıştır. Tedavi bitiminden altı ay sonra kalıcı biyokimyasal, viral yanıt ve histolojik iyileşme ölçülmüştür.

Nüks görülen hastalarda (M23136; N=99) kalıcı viral ve biyokimyasal yanıtta istatistiksel olarak anlamlı derecede, 10 kat artış (%4'ten %43'e; p<0,01) gözlenmiştir. Kombinasyon tedavisinin olumlu profili, HCV genotipine ya da başlangıç viral yüküne yansımıştır. Kalıcı yanıt oranları, HCV genotip 1'de kombinasyon ve interferon monoterapi kollarında sırasıyla %28'e karşılık %0 ve genotip 1 dışı hastalarda %58'e karşılık %8 bulunmuştur. Ayrıca histolojik iyileşme, kombinasyon tedavisi lehinedir. Daha önceden tedavi görmemiş hastalarda (N=40) interferon alfa-2a (3 MIU haftada 3kez) ile ribavirinin kullanıldığı yayınlanmış bir çalışmada da destekleyici olumlu sonuçlar (monoterapi vs kombinasyon; %6 vs %48, p< 0.04) bildirilmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik Özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Ribavirin tek doz oral yolla VİRANİS® alımının ardından hızla emilir (ortalama  $T_{maks}$  = 1-2 saat). Ribavirinin ortalama eliminasyon yarı ömrü tek doz VİRANİS® alımını takiben 140-160 saat aralığındadır. Ribavirin literatür bilgilerine göre yüksek oranda emilir, radyolojik olarak işaretlenmiş dozun yaklaşık %10'u feçes ile atılır. Ancak mutlak biyoyararlanım, olasılıkla ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak yaklaşık %45-65'dir. Tek doz 200-1200 mg ribavirin sonrasında doz ile  $EAA_{if}$  arasında lineer bir ilişki vardır. Oral yolla 600 mg tek doz VİRANİS alımı ardından görünen ortalama klerens 22-29 litre/saat arasındadır. VİRANİS uygulamasını takiben dağılım hacmi yaklaşık 4500 litredir. Ribavirin plazma proteinlerine bağlanmaz.

### Dağılım:

Ribavirin tek doz oral uygulama sonrasında yaygın ilk geçiş metabolizması ve kan ile diğer kompartmanlara transferine bağlı olarak, bireyler arasında ve bireyin kendisinde yüksek oranda farmakokinetik değişkenlik (EAA ve Cmaks'ın her ikisinde de bireysel değişkenlik  $\leq$  %25) göstermiştir.

Ribavirinin plazma dışı kompartmanlara geçişi en yaygın olarak kırmızı hücrelerde çalışılmıştır ve öncelikle e<sub>s</sub>-tipi dengeleyici nükleozid taşıyıcı yoluyla olduğu belirlenmiştir. Bu tip taşıyıcı tüm hücre tiplerinde görülmektedir ve ribavirinin yüksek dağılım hacmiyle bağlantılı olabilir. Tam kan/plazma ribavirin konsantrasyonu oranı yaklaşık 60:1'dir. Tam kandaki ribavirin fazlalığı, eritrositlerde ribavirin nükleotid artıkları olarak bulunur.

### Biyotransformasyon:

Ribavirinin iki metabolizma yolu vardır: 1) Geri dönüşlü fosforilasyon yolu 2) Triazol karboksiasit metaboliti oluşturacak şekilde deribozilasyon ve amid hidrolizini içeren yıkıcı yol. Hem ribavirin, hem de triazol karboksiamid ve triazol karboksilik asit metabolitleri böbreklerden atılır.

Literatür bilgilerine göre çoklu doza bağlı olarak, ribavirin plazmada yaygın olarak tek doz EAA<sub>12s</sub>'nin altı kat oranında çoklu dozda birikir. Günde iki kez 600 mg'lık oral dozu takiben kararlı plazma konsantrasyonuna 4 haftada ulaşılır ve ortalama kararlı plazma konsantrasyonu 2,200 ng/mL'dir.

### Eliminasyon:

Dozun kesilmesine bağlı olarak yarılanma ömrü yaklaşık 300 saattir ve bu, olasılıkla plazma dışı kompartmanlardan yavaş eliminasyonunu yansıtmaktadır.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

#### Besin etkisi:

600 mg tek oral doz ribavirinin biyoyararlanımı yüksek oranda yağlı yemek ile birlikte alındığında artmıştır. VİRANİS® yağlı yemek ile alındığında perhiz durumunda alınmasına kıyasla ribavirin maruz kalma parametreleri EAA<sub>(0-192s)</sub> ve C<sub>maks</sub> sırasıyla %42 ve %66 artmıştır. Bu tek doz çalışmasından elde edilen bulguların klinik ile ilişkisi bilinmemektedir. Çoklu doz yiyecek ile alımını takiben ribavirin maruz kalımı peginterferon alfa-2a ve VİRANİS® ile interferon alfa-2b ve ribavirin alan hastalarda karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur. Ribavirinin optimal plazma konsantrasyonuna ulaşabilmesi için VİRANİS'in gıda ile alınması önerilmektedir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Kronik hemodiyaliz alan son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalar dahil, kreatinin klerensi <50 mL/dakika olan hastalarda ribavirinin klerensi azalmıştır, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda bulunan değer yaklaşık %30'unu göstermiştir. Kronik hemodiyaliz almayan orta seviyede veya ciddi böbrek yetmezliği (Kreatinin klerensi <50 mL/dakika) olan ve hemodiyaliz alan hastalar sırasıyla ribavirinin günlük 600 mg ve 400 mg'lık dozlarını tolere edememiştir. Bu hastalarda azaltılmış ribavirin dozlamasına rağmen, standart ribavirin dozu alan normal böbrek fonksiyonu olan hastalar (kreatinin klerensi >80 mL/dakika) ile karşılaştırıldığında plazmada ribavirin maruz kalımı daha yüksek bulunmuştur. Kronik hemodiyaliz alan son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalar, günlük 200 mg ribavirin dozunu tolere etmiştir ve ortalama ribavirin maruz kalımı (EAA), normal böbrek fonksiyonu olan hastalara bulunan değer yaklaşık %80'i kadardır (bkz. bölüm 4.2). Plazma ribavirini, yaklaşık %50'lik ekstraksiyon oranı ile hemodiyaliz yoluyla atılmıştır.

### Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Ribavirinin tek doz farmakokinetiği, normal kontroller ile karşılaştırıldığında hafif, orta ya da ağır derece karaciğer disfonksiyonu (Child Pugh A, B veya C) olan hastalarda benzerdir.

### Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için özel farmakokinetik değerlendirmeler yapılmamıştır. Ancak, bir popülasyon farmakokinetik çalışmasında ribavirin kinetikleri için yaş, anahtar faktör değildir. Belirleyici faktör böbrek fonksiyonudur.

### Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalar için özel farmakokinetik çalışmalar tamamen değerlendirilmemiştir. Peginterferon alfa-2a veya interferon alfa-2a ile kombine kullanılan VIRANIS® sadece 18 yaş ve üzerindeki kronik hepatit C hastalarında endikedir.

### İrk:

42 hasta ile yapılan bir farmakokinetik çalışma, siyahlardaki (n=14), koyu tenlilerdeki (hispanikler) (n=13) ve beyaz ırktaki (n=15) ribavirin farmakokinetiklerinde klinik olarak önemli bir farkın olmadığını göstermiştir.

### Popülasyon Farmakokinetiği:

Beş klinik çalışmadaki plazma konsantrasyonu değerleri kullanılarak popülasyon farmakokinetiği çalışması gerçekleştirilmiştir. Vücut ağırlığı ve ırk, klerens modelinde istatistiksel olarak anlamlı eş değişkenler olurken, sadece vücut ağırlığının etkisi klinik olarak anlamlı olmuştur. Klerens, vücut ağırlığının bir fonksiyonu olarak artar ve 44 ila

155 kg'lık vücut ağırlığında 17.7'dan 24.8 L/s'e kadar değişmesi beklenebilir. Kreatinin klerensi (34 mL/d kadar düşüğe) ribavirin klerensini etkilememiştir.

#### Seminal sıvıya geçiş:

Ribavirin seminal geçişi çalışılmıştır. Seminal sıvıdaki ribavirin konsantrasyonu, serumdakine göre yaklaşık iki kat daha yüksektir. Bunun yanında, ribavirin ile tedavi edilen hasta ile cinsel ilişkiye girdikten sonra kadın partnerinin ribavirin maruz kalımı hesaplanmış ve ribavirin plazma konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında son derece limitli olmuştur.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### Karsinojenite:

p53(+/-) fare karsinojenite çalışmasında ve 2 yıllık sıçan karsinojenite çalışmasında, sırasıyla maksimum tolere edilen 100 mg/kg/gün ve 60 mg/kg/gün'lük dozlarda, ribavirin onkojenik değildir. Vücut yüzey alanı temelinde bu dozlar, insanlar için önerilen 24 saatlik maksimum ribavirin dozunun yaklaşık olarak 0.5 ve 0.6 katıdır.

#### Üreme bozukluğu:

Ribavirin için, tüm hayvan türlerinde yürütülmüş olan yeterli sayıda çalışmada, insanlar için önerilen dozun biraz altındaki dozlarda, belirgin teratojenik ve/veya embriyosidal potansiyel gösterilmiştir. Kafatası, damak, göz, dişeti, kaburgalar, iskelet ve gastrointestinal sistemde malformasyonlar kaydedilmiştir. Teratojenik etkilerin sıklığı ve ciddiyeti dozun yükselmesiyle artmıştır. Fetüsün ve dölün sağkalımı azalmıştır.

Ribavirine bağlı testiküler ve sperm etkilerini araştırmak amacıyla farelerde yapılan tekrarlayan doz çalışmalarında terapötik dozun altındaki dozlarda sperm anormallikleri görülmüştür. Tedavinin kesilmesinden sonra ribavirine bağlı testiküler toksisitenin tam düzelmesi bir ya da iki spermatojenik döngü sonrasında görülmüştür.

#### Diğer:

Eritrositler hayvan çalışmalarında ribavirin için toksisitenin primer hedefidir. Doza başlandıktan kısa bir süre sonra anemi görülür, ancak tedavinin kesilmesinden sonra hızla geri döner.

Genotoksikite çalışmaları ribavirin bazı genotoksik aktiviteleri olduğunu göstermiştir. Ribavirin bir in vitro Transformasyon Testinde aktif bulunmuştur. Genotoksik aktivite in vivo fare mikronukleus testinde gözlemlenmiştir. Sıçanlardaki dominant letal test negatif bulunmuştur ve bu, sıçanlarda eğer mutasyon görülürse erkek gametlerden geçmediğini göstermektedir. İnsanlardaki potansiyel karsinojenik risk göz ardı edilemez.

Ribavirin ve interferon alfa-2a'nın kombine kullanımı maymunlarda beklenmedik bir toksisiteye yol açmamıştır. Tedaviye bağlı majör değişiklik geri dönüşlü hafif – orta derece anemi olmuştur, aneminin derecesi iki ilacının tek başına neden oldukları anemiden daha ağırdı.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 101)  
Laktoz monohidrat  
Kroskarmelloz sodyum  
Sodyum lauril sülfat  
Magnezyum stearat  
Talk  
Kısmen hidrolize edilmiş polivinil alkol  
Titanyum dioksit (E171)  
Macrogol/PEG 3350

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

70, 84 ve 168 adet, PVDC/Alüminyum folyo blisterde

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Özel bir gereklilik yoktur. Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ A.Ş.  
Yeşilce Mahallesi  
Doğa Sokak No: 4  
34418 Kağıthane / İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

224/71

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 14.05.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**