

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Moderiba, 200 mg, tabletki powlekane

Moderiba, 400 mg, tabletki powlekane

Moderiba, 600 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg rybawiryny (*Ribavirinum*).

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg rybawiryny (*Ribavirinum*).

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg rybawiryny (*Ribavirinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 15 mg, 30 mg, 45 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

200 mg: Niebieska tabletki powlekana w kształcie kapsułki, bez linii podziału, o wymiarach 12,0 mm x 6,0 mm, z „3RP” wytłoczonym po jednej stronie i „200” po drugiej.

400 mg: Niebieska tabletki powlekana w kształcie kapsułki, bez linii podziału, o wymiarach 17,5 mm x 7,0 mm, z „3RP” wytłoczonym po jednej stronie i „400” po drugiej.

600 mg: Niebieska tabletki powlekana w kształcie kapsułki, bez linii podziału, o wymiarach 18,6 mm x 7,6 mm, z „3RP” wytłoczonym po jednej stronie i „600” po drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Moderiba w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazana do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C).

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Terapię powinien rozpocząć i nadzorować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Należy także zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktu(ów) leczniczego(ych) stosowanego(ych) w skojarzeniu z produktem Moderiba w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

#### Sposób podawania

Produkt Moderiba w postaci tabletek powlekanych należy podawać doustnie w trakcie posiłku, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem). Ze względu na to, że rybawiryna może działać teratogenicznie, nie należy tabletek łamać ani kruszyć.

## Dawkowanie

### Dawka, którą należy podać

Dawkę produktu Moderiba ustala się zależnie od masy ciała pacjenta, genotypu wirusa oraz produktu leczniczego stosowanego w terapii skojarzonej (patrz Tabela 1). Produkt Moderiba tabletki powlekane podaje się doustnie codziennie w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem) z jedzeniem.

**Tabela 1. Zalecane dawkowanie produktu Moderiba w zależności od produktu(ów) leczniczego(ych) stosowanego(ych) w terapii skojarzonej**

<b>Produkt leczniczy stosowany w skojarzeniu</b>	<b>Dobowa dawka produktu Moderiba</b>	<b>Liczba tabletek 200, 400 lub 600 mg</b>
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA)	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem)  6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem) lub 2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
PegIFN alfa-2a z lekiem z grupy DAA	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem)  6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem) lub 2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
PegIFN alfa-2a bez leku z grupy DAA	<i>Genotyp 2/3 wcześniej nieleczeni</i> <i>Genotyp 2/3/4 z współistniejącym zakażeniem HIV</i> 800 mg	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) lub 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)
	<i>Genotyp 1/4</i> <i>Genotyp 2/3 wcześniej leczeni</i> <i>Genotyp 1 z współistniejącym zakażeniem HIV</i> < 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem)  6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem) lub 2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
IFN alfa-2a bez leku z grupy DAA	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem)  6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem) lub

<b>Produkt leczniczy stosowany w skojarzeniu</b>	<b>Dobowa dawka produktu Moderiba</b>	<b>Liczba tabletek 200, 400 lub 600 mg</b>
		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
<b>PegIFN alfa-2b z lekiem z grupy DAA lub bez leku z grupy DAA</b>	< 65 kg = 800 mg	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) lub 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)
	65 – 80 kg = 1000 mg	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem)
	81 – 105 kg = 1200 mg	6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem) lub 2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
	> 105 kg = 1400 mg	7 x 200 mg (3 rano, 4 wieczorem) lub 2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (wieczorem)

### Czas leczenia

Czas leczenia zależy od produktu(ów) leczniczego(ych) stosowanego(ych) w terapii skojarzonej z produktem Moderiba oraz od czynników związanych z pacjentem lub wirusem, takich jak genotyp, współistniejące zakażenie, stosowane przednio leczenie lub odpowiedź na leczenie.

Należy także, zapoznać się z ChPL produktu(ów) leczniczego(ych) stosowanego(ych) w skojarzeniu z produktem Moderiba.

### Dostosowanie dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych

Dostosowanie dawkowania produktu Moderiba zależy od produktu(ów) leczniczego(ych) stosowanego(ych) w terapii skojarzonej.

Jeśli u pacjenta wystąpi poważne działanie niepożądane potencjalnie związane ze stosowaniem rybawiryny, należy dostosować dawkę rybawiryny lub przerwać jej stosowanie, jeśli to właściwe, do czasu częściowego ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia jego nasilenia. W Tabeli 2 podano zalecenia dotyczące dostosowania dawki lub przerwania jej podawania w oparciu o wartości stężenia hemoglobiny i stan kardiologiczny pacjenta.

**Tabela 2. Zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania w niedokrwistości wywołanej leczeniem**

<b>Hemoglobina Wartości laboratoryjne</b>	<b>Zmniejszyć dawkę produktu Moderiba do [1] lub [2], jeśli</b>	<b>Odstawić produkt Moderiba, jeśli</b>
Pacjenci bez chorób serca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Pacjenci ze stabilną chorobą serca w wywiadzie	stężenie hemoglobiny zmniejszy się o $\geq 2$ g/dl w dowolnym 4-tygodniowym okresie leczenia (stałe zmniejszenie dawki)	< 12 g/dl pomimo 4-tygodniowego stosowania zmniejszonej dawki
[1] U pacjentów otrzymujących dawkę 1000 mg (< 75 kg) lub 1200 mg (> 75 kg), dawkę produktu Moderiba należy zmniejszyć do 600 mg/dobę (podawać jedną tabletkę 200 mg rano i dwie tabletki 200 mg lub jedną tabletkę 400 mg wieczorem). Jeśli nieprawidłowość ustąpi, można powtórnie rozpocząć podawanie produktu Moderiba w		

dawce 600 mg na dobę, a następnie zwiększyć dawkę do 800 mg na dobę, jeśli tak zdecyduje lekarz prowadzący. Powrót do stosowania większych dawek nie jest jednak zalecany.

- [2] U pacjentów otrzymujących dawkę 800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65-80 kg), 1200 mg (81-105 kg) lub 1400 mg (> 105 kg), po raz pierwszy zmniejsza się dawkę produktu Moderiba o 200 mg/dobę (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących dawkę 1400 mg, którą należy zmniejszyć o 400 mg/dobę). Jeśli to konieczne, można po raz drugi zmniejszyć dawkę produktu Moderiba o dodatkowe 200 mg/dobę. Pacjenci, którym dawkę produktu Moderiba zmniejszono do 600 mg/dobę otrzymują jedną tabletkę 200 mg rano i 2 tabletki 200 mg wieczorem.

Należy zapoznać się z ChPL peginterferonu alfa lub interferonu alfa, gdzie znajdują się informacje o modyfikacji dawki lub przerwaniu stosowania w przypadku ciężkich działań niepożądanych, które mogą być związane ze stosowaniem tych leków.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

Zalecane schematy dawkowania rybawiryny (w zależności od masy ciała, z wartością graniczną 75 kg) powodują znaczne zwiększenie stężenia rybawiryny w osoczu pacjentów z niewydolnością nerek.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej lub równym 50 ml/min, całkowitą dawkę dobową produktu Moderiba należy zmniejszyć jak podano w Tabeli 3 (patrz również punkt 5.2).

**Tabela 3. Modyfikacja dawkowania w zaburzeniach czynności nerek**

<b>Klirens kreatyniny</b>	<b>Dawka rybawiryny (dobowa)</b>
30 do 50 ml/min	Naprzemienne dawkowanie, 200 mg i 400 mg co drugi dzień
< 30 ml/min	200 mg/dobę
Hemodializa	200 mg/dobę

Leczenie można rozpocząć (lub kontynuować, jeśli zaburzenia czynności nerek wystąpiły w trakcie terapii) pod warunkiem zachowania szczególnej ostrożności oraz prowadzenia dokładnej kontroli stężenia hemoglobiny przez cały okres leczenia, aby w razie konieczności podjąć odpowiednie działania korygujące (patrz punkt 4.4).

Jeśli wystąpią poważne działania niepożądane lub nieprawidłowości badań laboratoryjnych, jeśli to właściwe, należy zaprzestać stosowania produktu Moderiba do czasu częściowego ustąpienia lub zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych. Jeśli po powtórным rozpoczęciu podawania produktu Moderiba objawy nietolerancji utrzymują się, należy zaprzestać stosowania produktu Moderiba. Brak danych dotyczących dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek.

#### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie stwierdzono wpływu czynności wątroby na farmakokinetykę rybawiryny (patrz punkt 5.2). U pacjentów z niewydolnością wątroby nie ma zatem konieczności modyfikacji dawki produktu Moderiba.

#### Pacjenci w wieku powyżej 65 lat

Nie zaobserwowano istotnych zależności między wiekiem pacjentów a farmakokinetyką rybawiryny. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Moderiba konieczne jest zbadanie czynności nerek, podobnie jak u młodszych pacjentów.

#### Pacjenci w wieku poniżej 18 lat

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Moderiba w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C u dzieci i młodzieży (< 18 lat) nie były wystarczająco określone. Nie zaleca się stosowania produktu Moderiba w tej grupie wiekowej. U dzieci i młodzieży (w wieku 6-18 lat) dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa

stosowania i skuteczności w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a. W przypadku stosowania produktu Moderiba u dzieci konieczna jest indywidualna ocena oczekiwanych korzyści i możliwego ryzyka (patrz punkt 4.4).

#### 4.3. Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu Moderiba jest:

- nadwrażliwość na rybawirynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- okres ciąży (patrz punkt 4.4). Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Moderiba u kobiet przed uzyskaniem negatywnego wyniku próby ciążowej bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia.
- okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- rozpoznana uprzednio ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niedostatecznie kontrolowana choroba serca w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie.
- hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).

Należy także zapoznać się z ChPL produktu(ów) leczniczego(ych) stosowanego(ych) w terapii skojarzonej z produktem Moderiba zawierającą(cych) informacje o przeciwwskazaniach do stosowania tych produktów.

#### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Moderiba nie wolno stosować w monoterapii.

##### Terapia skojarzona rybawiryny z (peg)interferonem alfa

Stosowanie rybawiryny w skojarzeniu z (peg)interferonem alfa związane jest z pewną liczbą poważnych działań niepożądanych, do których zalicza się:

- poważne zaburzenia psychiczne i ośrodkowego układu nerwowego (takie jak depresja, myśli samobójcze, próby samobójcze oraz agresywne zachowanie, itp.)
- poważne zaburzenia oczu
- choroby zębów i przyzębia
- zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, które u niektórych pacjentów może być nieodwracalne.

Przed rozpoczęciem leczenia należy także zapoznać się z ChPL (peg)interferonu alfa, gdzie zawarte są szczegółowe zalecenia dotyczące monitorowania działań niepożądanych i postępowania w przypadku ich wystąpienia.

##### Ryzyko działania teratogennego (patrz punkt 4.6)

Przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie poinformować pacjenta o teratogennym działaniu rybawiryny, o konieczności stałego stosowania skutecznej antykoncepcji, o możliwej nieskuteczności metod antykoncepcyjnych i potencjalnych skutkach dla ciąży, gdyby do niej doszło w trakcie leczenia rybawiryną. Metody kontrolowania ciąży – patrz *Badania laboratoryjne*.

##### Rakotwórczość

Rybawiryna działała mutagenie w niektórych testach genotoksyczności *in vivo* i *in vitro*. Nie można wykluczyć działania rakotwórczego rybawiryny (patrz punkt 5.3).

##### Hemoliza i układ sercowo-naczyniowy

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do < 10 g/dl obserwowano u do 15% pacjentów leczonych przez 48 tygodni rybawiryną w dawce 1000 lub 1200 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a oraz do 19% pacjentów, w przypadku terapii skojarzonej z interferonem alfa-2a. Gdy rybawiryna w dawce 800 mg była podawana w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a przez 24 tygodnie u 3% pacjentów nastąpiło zmniejszenie stężenia hemoglobiny do < 10 g/dl. Ryzyko rozwoju niedokrwistości jest większe u kobiet. Mimo, że rybawiryna nie działa bezpośrednio na układ sercowo-naczyniowy, niedokrwistość występująca podczas leczenia rybawiryną może powodować pogorszenie czynności serca i (lub) nasilenie objawów

choroby wieńcowej. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Moderiba u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. Konieczna jest ocena czynności serca przed rozpoczęciem terapii i monitorowanie stanu klinicznego w jej trakcie. W razie jakichkolwiek objawów pogorszenia należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.2). Ścisłe monitorowanie jest konieczne także u chorych z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytych zawałach mięśnia sercowego i (lub) z zaburzeniami rytmu pracy serca obecnie lub w przeszłości. U pacjentów z uprzednio rozpoznanymi zaburzeniami czynności serca zaleca się badanie elektrokardiograficzne przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zazwyczaj reagują na standardowe leczenie, mogą jednak powodować konieczność przerwania terapii.

Dane literaturowe wskazują, że pancytopenia i hamowanie czynności szpiku występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu rybawiryny i peginterferonu jednocześnie z azatiopryną. Te objawy mielotoksyczności ustępowały w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu przeciwwirusowego leczenia przeciw HCV stosowanego jednocześnie z azatiopryną i nie nawracały po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.5).

Zastosowanie rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia, nie było wystarczająco zbadane w przypadku pacjentów, którzy przerwali uprzednią terapię z powodu działań niepożądanych dotyczących układu krwiotwórczego. Lekarze rozważający leczenie w tej grupie pacjentów powinni dokładnie ocenić ryzyko i korzyści ponownego leczenia.

#### Ostra nadwrażliwość

W razie wystąpienia ostrej reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna) należy natychmiast odstawić produkt Moderiba i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie powoduje konieczności odstawienia leku.

#### Czynność wątroby

W razie wystąpienia objawów niewyrównanej niewydolności wątroby w trakcie terapii skojarzonej produktem Moderiba z innymi produktami leczniczymi należy przerwać leczenie. Leczenie należy przerwać w razie klinicznie znaczącego wzrostu aktywności AlAT, postępującego pomimo zmniejszenia dawki lub wraz ze zwiększaniem się stężenia bilirubiny bezpośrednio.

#### Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek dochodzi do zmiany farmakokinetyki rybawiryny, w wyniku zmniejszenia się klirensu kreatyniny. W związku z tym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Moderiba zaleca się u wszystkich pacjentów zbadanie czynności nerek, przede wszystkim ocenę klirensu kreatyniny. Istotny wzrost stężenia rybawiryny w osoczu obserwuje się u pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosi  $> 2$  mg/dl lub klirens kreatyniny wynosi  $< 50$  ml/min i dlatego u tych pacjentów zaleca się dostosowanie dawki produktu Moderiba (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Przez cały okres leczenia należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny, w razie konieczności podejmując odpowiednie działania korygujące (patrz punkt 4.2).

#### Przeszczepianie narządów

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rybawiryny z peginterferonem alfa-2a u pacjentów z przeszczepioną wątrobą lub innymi narządami. Podczas leczenia peginterferonem alfa-2a w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną notowano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek.

#### Równoczesne zakażenia HIV i HCV

Należy także zapoznać się z ChPL leku(ów) przeciwretrowirusowego(ych), który(e) jest(są) stosowany(e) jednocześnie w leczeniu zakażenia HCV, w celu uzyskania informacji o toksyczności specyficznej dla każdego produktu i ewentualnej możliwości nakładania się toksyczności rybawiryny i innych produktów

lecniczych oraz zastosowaniu odpowiedniego postępowania. W badaniu NR 15961 u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z rybawiryną lub bez, częstość przypadków zapalenia trzustki i (lub) kwasicy mleczanowej wynosiła 3% (12/398).

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz zakażeniem HIV poddani terapii HAART (ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych (np.: kwasica mleczanowa, neuropatia obwodowa, zapalenie trzustki).

U pacjentów z współistniejącym zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby poddawanych terapii HAART może również wystąpić zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i możliwość zgonu podczas leczenia rybawiryną w skojarzeniu z interferonami. Zmienne początkowe u pacjentów z marskością wątroby i współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompensacją czynności wątroby, obejmują: zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddI). Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podając dodatkowo peginterferon alfa-2a i produkt Moderiba pacjentom poddawanych terapii HAART (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego stosowania produktu Moderiba z zydowudyną z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

U pacjentów, u których występuje zakażenie HIV i HCV, podczas leczenia należy prowadzić ścisłą obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby (w tym wodobrzusza, encefalopatii, krwawienia z żyłaków przełyku, zaburzeń czynności syntetyzujących wątroby; np. skala Child-Pugh oceniana na 7 lub więcej). Na ocenę w skali Child-Pugh mogą wpływać czynniki związane z leczeniem (np. zwiększone stężenie bilirubiny pośredniej, zmniejszenie stężenia albumin), a niekoniecznie związane z dekompensacją czynności wątroby. Jeśli u pacjenta nastąpi dekompensacja czynności wątroby, leczenie produktem Moderiba w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy natychmiast przerwać.

Jednoczesne stosowanie produktu Moderiba i dydanozyny nie jest zalecane ze względu na ryzyko toksyczności mitochondrialnej (patrz punkt 4.5). Należy również unikać jednoczesnego stosowania produktu Moderiba ze stawudyną, aby ograniczyć ryzyko nakładania się działania toksycznego na mitochondria.

### Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy wykonać standardowy zestaw badań hematologicznych i biochemicznych (morfologię krwi z rozmazem i liczbą płytek, stężenie elektrolitów, stężenie glukozy, stężenie kreatyniny w surowicy, próby wątrobowe, stężenie kwasu moczowego). Można rozpocząć terapię produktem Moderiba, jeśli wyniki odpowiednich badań laboratoryjnych są następujące:

Stężenie hemoglobiny  $\geq 12$  g/dl (kobiety);  $\geq 13$  g/dl (mężczyźni)

U pacjentów z współistniejącym zakażeniem HIV i HCV dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, gdy liczba limfocytów CD4 jest mniejsza niż 200 komórek/ $\mu$ l. Dlatego podczas leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4 należy zachować ostrożność.

Badania laboratoryjne należy powtórzyć po 2 i 4 tygodniach leczenia, a następnie wykonywać je okresowo, zgodnie z praktyką kliniczną.

Kobiety w wieku rozrodczym przez cały okres leczenia i 4 miesiące po jego zakończeniu powinny rutynowo raz w miesiącu wykonywać standardową próbę ciążową. Partnerki leczonych mężczyzn powinny rutynowo raz w miesiącu wykonywać standardową próbę ciążową przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

W czasie leczenia rybawiryną może nastąpić wzrost stężenia kwasu moczowego w wyniku hemolizy. Z tego względu należy uważnie obserwować pacjentów zagrożonych rozwojem dny moczanowej.

## Laktoza

Lek zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania interakcji dotyczyły stosowania rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a, interferonem alfa-2b i lekami zobojętniającymi sok żołądkowy. W terapii skojarzonej z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2a uzyskiwano podobne stężenia rybawiryny, jak w przypadku podawania samej rybawiryny.

Ze względu na długi okres półtrwania rybawiryny ryzyko interakcji występuje jeszcze przez 2 miesiące (5 okresów półtrwania rybawiryny) po zakończeniu leczenia rybawiryną.

Wyniki badań *in vitro* z wykorzystaniem preparatów mikrosomalnych z ludzkiej i szczurzej wątroby dowodzą, że izoenzymy cytochromu P450 nie biorą udziału w metabolizmie rybawiryny. Rybawiryna nie hamuje izoenzymów cytochromu P450. W badaniach nad toksycznością nie uzyskano dowodów, że rybawiryna indukuje enzymy wątrobowe. Świadczy to o minimalnym ryzyku interakcji na poziomie cytochromu P450.

## Leki zobojętniające

Biodostępność rybawiryny w dawce 600 mg była zmniejszona podczas jednoczesnego podawania z lekami zobojętniającymi zawierającymi magnez, glin i metykon; wartość  $AUC_{0-t}$  zmniejszyła się o 14%. Możliwe, że w badaniu tym zmniejszenie biodostępności było wynikiem opóźnienia pasażu rybawiryny lub zmienionego pH. Interakcja ta nie jest uważana za klinicznie znaczącą.

## Analogi nukleozydowe

W badaniach *in vitro* rybawiryna hamowała fosforylację zydowudyny i stawudyny. Kliniczne znaczenie tego odkrycia nie jest znane. Niemniej jednak, wskazuje ono na prawdopodobieństwo, że stosowanie rybawiryny równocześnie z zydowudyną lub stawudyną może prowadzić do zwiększonej wirēmii u pacjentów z HIV. Z tego względu zaleca się ściśle monitorowanie stężenia RNA HIV w osoczu chorych leczonych rybawiryną jednocześnie z którymkolwiek z wymienionych leków. Jeśli zwiększy się stężenie RNA HIV, należy rozważyć celowość dalszego podawania rybawiryny z inhibitorami odwrotnej transkryptyazy.

## Dydanozyna (ddI)

Jednoczesne stosowanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. *In vitro* narażenie na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5'-trójfosforan dideoksyadenozyny) zwiększa się podczas jednoczesnego podawania z rybawiryną. Podczas jednoczesnego stosowania z rybawiryną zgłaszano śmiertelne przypadki niewydolności wątroby, jak również występowanie neuropatii obwodowej, zapalenia trzustki oraz objawowej kwasicy mleczanowej.

## Azatiopryna

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), co wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania rybawiryny i peginterferonu alfa-2a jednocześnie z azatiopryną. W pojedynczych przypadkach, gdy korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają ryzyko, zaleca się ścisłą kontrolę parametrów hematologicznych, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności, powodujące konieczność zakończenia leczenia tymi lekami (patrz punkt 4.4).

## Pacjenci z współistniejącym zakażeniem HIV-HCV



Nie stwierdzono interakcji leków u 47 pacjentów z współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, którzy uczestniczyli w trwającym 12 tygodni badaniu farmakokinetycznym, mającym na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforylacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny). Jednak, ze względu na dużą różnorodność przedziały ufności były dość szerokie. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) nie wydaje się wpływać na stężenie rybawiryny w osoczu.

Podczas leczenia zakażenia HIV w schemacie zawierającym zydowudynę notowano nasilenie niedokrwistości z powodu zastosowania rybawiryny, jednak nie wyjaśniono mechanizmu powstawania tego zaburzenia. Nie zaleca się równoczesnego stosowania rybawiryny z zydowudyną z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Należy wziąć pod uwagę możliwość zastąpienia zydowudyny w skojarzonym schemacie ART, jeśli taki został ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których w przeszłości występowała niedokrwistość spowodowana zydowudyną.

#### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Dane przedkliniczne

U wszystkich gatunków zwierząt, u których prowadzono odpowiednie badania, obserwowano znaczne działania teratogenne i (lub) embriotoksyczne rybawiryny podawanej w dawkach znacznie mniejszych niż zalecane u ludzi. Odnotowano przypadki wad rozwojowych czaszki, podniebienia, oczu, żuchwy, kończyn, układu kostnego i przewodu pokarmowego. Występowanie i nasilenie działań teratogennych zwiększało się wraz z dawką leku. Stosowanie rybawiryny związane było ze zmniejszoną przeżywalnością płodów i potomstwa badanych zwierząt.

##### Pacjentki

Produktu Moderiba nie należy stosować u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4). Należy zachować szczególną ostrożność, aby pacjentka uniknęła ciąży. Nie należy rozpoczynać leczenia przed uzyskaniem ujemnego wyniku próby ciąży, przeprowadzonej tuż przed planowanym rozpoczęciem terapii produktem Moderiba. Dlatego jest szczególnie ważne, aby kobiety w wieku rozrodczym leczone rybawiryną stosowały skuteczną metodę antykoncepcji przez cały okres leczenia i 4 miesiące po jego zakończeniu. Przez cały ten okres należy także co miesiąc wykonywać rutynowe testy ciążowe. Jeśli mimo to w czasie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu pacjentka zajdzie w ciążę, lekarz ma obowiązek poinformować pacjentkę o znaczącym ryzyku działania teratogennego rybawiryny na płód.

##### Pacjenci i ich partnerki

W celu uniknięcia ciąży u partnerek pacjentów leczonych produktem Moderiba, niezbędne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Rybawiryna kumuluje się wewnątrz komórek i usuwana jest z organizmu bardzo wolno. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że rybawiryna w dawkach mniejszych od dawki klinicznej powoduje zmiany w plemnikach. Nie wiadomo, czy to właśnie rybawiryna zmagazynowana w plemnikach działa teratogenie w zapłodnionych komórkach jajowych. Lekarz musi poinformować pacjenta leczonego produktem Moderiba oraz jego partnerkę w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji przez cały okres leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku próby ciąży u kobiety przed rozpoczęciem leczenia jej partnera rybawiryną. Jeśli kobieta jest w ciąży, niezbędne jest poinformowanie jej lezonego partnera o konieczności stosowania prezerwatywy w celu uniknięcia wprowadzenia rybawiryny do organizmu partnerki.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy rybawiryna przenika do mleka u ludzi. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Moderiba nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wpływ taki może jednak wystąpić, jeśli produkt Moderiba stosuje się w skojarzeniu z peginterferonem alfa, interferonem alfa lub innymi produktami leczniczymi. W celu uzyskania dalszych informacji należy także zapoznać się z ChPL produktu(ów), który(e) jest(są) stosowany(e) w skojarzeniu z produktem Moderiba.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Najistotniejszym problemem związanym z bezpieczeństwem stosowania rybawiryny jest niedokrwistość hemolityczna występująca w pierwszych tygodniach terapii. Niedokrwistość hemolityczna związana z leczeniem rybawiryną może spowodować pogorszenie czynności pracy serca i (lub) występującej już choroby serca. U niektórych pacjentów obserwowano również związane z hemolizą zwiększenie zawartości kwasu moczowego i pośredniej bilirubiny (patrz poniżej oraz punkt 4.4).

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zgłaszano w badaniach klinicznych i (lub) jako działania niepożądane w spontanicznych zgłoszeniach, głównie wtedy gdy rybawirynę stosowano w skojarzeniu z interferonem alfa-2a lub peginterferonem alfa-2a.

Działania niepożądane notowane u pacjentów otrzymujących rybawirynę w skojarzeniu z interferonem alfa-2a są takie same jak zgłaszane podczas leczenia rybawiryną i peginterferonem alfa-2a.

Częstość działań niepożądanych przedstawiono według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Należy także zapoznać się z ChPL produktu(ów) leczniczego(ych) stosowanego(ych) w terapii skojarzonej z produktem Moderiba zawierających dodatkowe informacje o zgłaszanych działaniach niepożądanych tych produktów.

##### Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące podczas leczenia skojarzonego rybawiryną i peginterferonem alfa-2a w dawce 180 µg miały nasilenie małe do umiarkowanego. Większość z nich udawało się opanować bez konieczności przerwania terapii.

##### Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nieodpowiadających na uprzednie leczenie

Profil bezpieczeństwa stosowania rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie był zasadniczo podobny do profilu u pacjentów wcześniej nieleczonych. Trwające 48 lub 72 tygodnie badanie kliniczne, przeprowadzono z udziałem pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie pegylowanym interferonem alfa-2b z rybawiryną. Leczenie przerwano z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach diagnostycznych w czasie stosowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny odpowiednio u 6% i 7% pacjentów leczonych przez 48 tygodni oraz u 12% i 13% pacjentów leczonych 72 tygodnie. Podobnie, u pacjentów z marskością lub w stadium przed marskością, częściej przerywano stosowanie peginterferonu alfa-2a i rybawiryny podczas leczenia trwającego 72 tygodnie (13% i 15%) niż podczas leczenia trwającego 48 tygodni (6% i 6%). Do badania tego nie rekrutowano pacjentów, którzy przerwali uprzednią terapię pegylowanym interferonem alfa-2b z rybawiryną z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy.

W innym badaniu klinicznym, pacjenci z niepowodzeniem po uprzedniej terapii, z zaawansowanym włóknieniem lub marskością (wskaźnik Ishaka od 3 do 6) i początkową liczbą płytek wynoszącą 50 000/mm<sup>3</sup>, byli leczeni przez 48 tygodni. Nieprawidłowości wskaźników hematologicznych w badaniach diagnostycznych podczas pierwszych 20 tygodni badania, obejmowały niedokrwistość (u 26% pacjentów stężenie hemoglobiny < 10 g/dl), neutropenię (u 30% ANC < 750/mm<sup>3</sup>), małopłytkowość (u 13% liczba płytek < 50 000/mm<sup>3</sup>) (patrz punkt 4.4).

##### Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C z współistniejącym zespołem nabytego niedoboru odporności

U pacjentów z współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, profil kliniczny działań niepożądanych zgłoszony dla peginterferonu alfa-2a stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną był podobny do obserwowanego u pacjentów zakażonych tylko HCV. U pacjentów z współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone rybawiryną i peginterferonem alfa-2a zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z częstością  $\geq 1\%$  do  $\leq 2\%$ : zwiększenie stężenia kwasu mlekowego (kwasica mleczanowa), grypa, zapalenie płuc, chwiejność emocjonalna, apatia, szumy uszne, ból krtaniowo-gardłowy, zapalenie czerwieni wargowej, nabyta lipodystrofia i chromaturia. Leczenie peginterferonem alfa-2a było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4+ w okresie pierwszych 4 tygodni bez zmniejszenia odsetka procentowego limfocytów CD4+. Zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ było odwracalne po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu terapii. Stosowanie peginterferonu alfa-2a nie miało ujemnego wpływu na kontrolę wirerii HIV podczas leczenia lub w okresie obserwacji po jego zakończeniu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z współistniejącym zakażeniem i liczbą limfocytów CD4+ < 200/ $\mu$ l (patrz ChPL peginterferonu alfa-2a).

W Tabeli 4 wyszczególniono działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, których leczono rybawiryną w skojarzeniu głównie z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a.

**Tabela 4. Działania niepożądane u pacjentów zakażonych wirusem HCV raportowane podczas leczenia rybawiryną w skojarzeniu głównie z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a zgodnie z klasyfikacją „Układ/narząd”**

Układ/narząd	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )	Częstość nieznaną (Zgłaszane po dopuszczeniu produktu do obrotu)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka	Zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zakażenie skóry	Zapalenie wsierdza, zapalenie ucha zewnętrznego		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, neutropenia	Małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		Pancytopenia	Niedokrwistość aplastyczna	Wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego			Sarkoidoza, zapalenie tarczycy	Anafilaksja, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów	Samoistna lub zakrzepowa płamica małopłytkowa	Odrzucenie przeszczepu wątroby i nerek, zespół Vogta-Koyanagi-Harada
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	Cukrzyca			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja		Odwodnienie			
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność	Zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja, nerwowość,	Myśli samobójcze, omamy, gniew	Samobójstwo, zaburzenia psychotyczne		Stan maniakalny, zaburzenia dwubiegunowe, myśli

<b>Układ/narząd</b>	<b>Bardzo często</b> (≥ 1/10)	<b>Często</b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b>Niezbyt często</b> (≥ 1/1000 do < 1/100)	<b>Rzadko</b> (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	<b>Bardzo rzadko</b> (< 1/10 000)	<b>Częstość nieznana</b> (Zgłaszane po dopuszczeniu produktu do obrotu)
		obniżenie popędu płciowego				mordercze
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji	Zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary senne, senność	Obwodowa neuropatia	Śpiączka, drgawki, porażenie nerwu twarzewego	Niedokrwienie mózgu	
<i>Zaburzenia oka</i>		Zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek	Krwotok do siatkówki	Neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia naczyniowe siatkówki, retinopatia, owrzodzenie rogówki	Utrata wzroku	Ciężkie rozwarstwienie siatkówki
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		Zawroty głowy, ból uszu, szumy uszne	Utrata słuchu			
<i>Zaburzenia serca</i>		Tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe		Zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, dławica, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, zapalenie wsierdzia		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Nagłe zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie tętnicze	Nadciśnienie	Krwotok mózgowy, zapalenie naczyń		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Duszność, kaszel	Duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok,	Świszczący oddech	Śródmiąższowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym, zator tętnicy płucnej		

<b>Układ/narząd</b>	<b>Bardzo często</b> (≥ 1/10)	<b>Często</b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b>Niezbyt często</b> (≥ 1/1000 do < 1/100)	<b>Rzadko</b> (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	<b>Bardzo rzadko</b> (< 1/10 000)	<b>Częstość nieznana</b> (Zgłaszane po dopuszczeniu produktu do obrotu)
		przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła				
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Biegunka, nudności, ból brzucha	Wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej	Krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie czerwieni wargowej, zapalenie dziąseł	Wrzód trawienny, zapalenie trzustki		Niedokrwienne zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, pigmentacja języka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			Zaburzenia czynności wątroby	Niewydolność wątroby, zapalenie dróg żółciowych, stłuszczenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Łysienie, zapalenie skóry, świąd, suchość skóry	Wysypka, wzmożone pocenie się, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty			Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból mięśni, ból stawów	Ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśni, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe		Zapalenie mięśni		Rabdomioliza
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>						Zaburzenie czynności nerek, zespół nerczycowy
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Impotencja				

Układ/narząd	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana (Zgłaszane po dopuszczeniu produktu do obrotu)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, drażliwość	Ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie				
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała				
Urazy i zatrucia				Przedawkowanie leku		

### Badania laboratoryjne

W badaniach klinicznych, w których stosowano rybawirynę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a w większości przypadków nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych powróciły do wartości prawidłowych po dostosowaniu dawki (patrz punkt 4.2). Podczas terapii peginterferonem alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną u mniej niż 2% pacjentów wzrastała aktywność AlAT, co oznaczało konieczność dostosowania dawki lub przerwania leczenia.

Objawem toksycznego działania rybawiryny jest hemoliza zależna od dawki leku. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 10 g/dl obserwowano u nie więcej niż 15% pacjentów leczonych przez 48 tygodni rybawiryną w dawce 1000 lub 1200 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a oraz u nie więcej niż 19% pacjentów leczonych rybawiryną i interferonem alfa-2a. W sytuacji, gdy rybawirynę w dawce 800 mg stosowano z peginterferonem alfa-2a przez 24 tygodnie u 3% pacjentów zanotowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 10 g/dl. W większości przypadków stężenie hemoglobiny zmniejsza się w początkowym etapie leczenia i stabilizuje się wraz z kompensacyjnym zwiększeniem liczby retikulocytów.

W większości przypadków niedokrwistość, leukopenia i małopłytkowość były umiarkowane (1. stopień według WHO). Zmiany 2. stopnia według WHO dotyczyły wyników badań laboratoryjnych stężenia hemoglobiny (4% pacjentów), liczby krwinek białych (24% pacjentów) i płytek krwi (2% pacjentów). Neutropenię umiarkowaną (ANC, ang. absolute neutrophil count - całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych:  $0,749-0,5 \times 10^9/l$ ) i ciężką (ANC:  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) obserwowano odpowiednio u 24% (216/887) i 5% (41/887) pacjentów leczonych przez 48 tygodni rybawiryną w dawce 1000 lub 1200 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a.

U niektórych pacjentów leczenie rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a powodowało związane z hemolizą zwiększenie stężenia kwasu moczowego i bilirubiny pośredniej, a nieprawidłowe wartości wracały do poziomu wyjściowego w ciągu 4 tygodni po zakończeniu leczenia. W rzadkich przypadkach (2/755) występowały równocześnie objawy kliniczne (ostry napad dny moczanowej).

### Wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

Chociaż objawy hematologiczne, takie jak neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość występowały częściej u pacjentów z współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, większość z nich można było opanować przez modyfikację dawkowania lub stosowanie czynników wzrostowych, rzadko trzeba było przedwcześnie zakończyć leczenie. Obserwowano zmniejszenie ANC poniżej  $500 \text{ komórek/mm}^3$  u 13% pacjentów otrzymujących peginterferon alfa-2a w monoterapii oraz u 11% otrzymujących leczenie skojarzone z

rybawiryną. Zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 50 000/mm<sup>3</sup> stwierdzono u 10% pacjentów otrzymujących peginterferon alfa-2a w monoterapii oraz 8% otrzymujących leczenie skojarzone z rybawiryną. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) obserwowano u 7% i 14% pacjentów leczonych peginterferonem alfa-2a odpowiednio w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9. Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków przedawkowania produktu Moderiba. U osób, które przyjmowały dawki czterokrotnie wyższe niż zalecane dawki maksymalnie, obserwowano hipokalcemię i hipomagnezemię. W wielu tych przypadkach rybawiryna była podawana dożylnie.

Objętość dystrybucji rybawiryny jest duża i dlatego hemodializa nie jest skuteczna w usuwaniu znaczących ilości rybawiryny z organizmu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

*Grupa farmakoterapeutyczna:* nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy), kod ATC: J05A B04.

#### Mechanizm działania

Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydu o potwierdzonym w badaniach *in vitro* działaniu przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nie wiadomo jaki jest mechanizm działania rybawiryny przeciwko HCV.

U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu C leczonych peginterferonem alfa-2a w dawce 180 µg poziom HCV-RNA maleje w sposób dwufazowy. Pierwsza faza spadku występuje w 24 do 36 godzin po podaniu pierwszej dawki peginterferonu alfa-2a. Po niej następuje druga faza spadku, która u pacjentów, którzy osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną trwa przez następne 4 do 16 tygodni. Przez pierwsze 4 do 6 tygodni rybawiryna nie ma znaczącego wpływu na początkową kinetykę wirusa u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa.

Doustna postać rybawiryny stosowanej w monoterapii przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C była badana w kilku badaniach klinicznych. Wyniki tych badań wykazały, że rybawiryna stosowana w monoterapii nie ma wpływu na eliminację wirusa zapalenia wątroby (HCV-RNA) lub poprawę wyników badania histologicznego wątroby po 6 do 12 miesiącach leczenia i kolejnych 6 miesiącach po jego zakończeniu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### Rybawiryna w skojarzeniu z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA)

Należy zapoznać się z pełnym opisem danych klinicznych dotyczących takiej terapii skojarzonej w ChPL odpowiedniego(ch) leku(ów) o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Aktualna wersja ChPL produktu Moderiba zawiera wyłącznie opis stosowania rybawiryny w skojarzeniu z (peg)interferonem.

### Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2a

#### *Możliwość prognozowania odpowiedzi na leczenie*

Należy zapoznać się z ChPL peginterferonu alfa-2a.

#### *Wyniki badań u pacjentów wcześniej nieleczonych*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rybawiryny w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a były oceniane w dwóch głównych badaniach (NV15801 i NV15942), w których w sumie brało udział 2405 pacjentów. Badaniem objęto pacjentów nieleczonych wcześniej interferonem z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C potwierdzonym przez wykrywalne poziomy HCV-RNA, podwyższoną aktywnością AIAT oraz wynikami biopsji wątroby wskazującymi na przewlekłe zapalenie wątroby typu C. Do badania NR 15961 zakwalifikowano tylko pacjentów z współistniejącym zakażeniem HIV-HCV (patrz Tabela 13). Pacjenci ci byli w fazie stabilnej zakażenia HIV i ze średnią liczbą limfocytów T CD4 wynoszącą około 500 komórek/ $\mu$ l.

W badaniu NV15801 (z udziałem 1121 pacjentów) porównywano skuteczność 48 tygodniowej terapii peginterferonem alfa-2a (180  $\mu$ g w jednej dawce raz na tydzień) i rybawiryną (1000 lub 1200 mg na dobę), monoterapii peginterferonem alfa-2a albo terapii skojarzonej z interferonem alfa-2b i rybawiryną. Skojarzone podawanie peginterferonu alfa-2a i rybawiryny było skuteczniejsze w porównaniu do skojarzonej terapii interferonem alfa-2b i rybawiryną, jak i do monoterapii peginterferonem alfa-2a.

W badaniu NV15942 (z udziałem 1284 pacjentów) porównywano skuteczność czasu trwania leczenia (24 tygodnie i 48 tygodni) i dwóch wielkości dawek rybawiryny (800 mg z 1000 mg lub 1200 mg).

Dla pacjentów zakażonych tylko HCV i pacjentów z współistniejącym zakażeniem HIV-HCV warunki dotyczące dawkowania i okresu leczenia oraz wyniki badań przedstawiono odpowiednio w Tabelach 5, 6, 7 i 13. Odpowiedź wirusologiczną definiowano HCV-RNA niewykrywalny w teście COBAS AMPLICOR™ HCV, wersja 2.0 (granica wykrywalności 100 kopii/ml = 50 j.m./ml), a trwałą odpowiedź jako jeden ujemny wynik po około 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

**Tabela 5. Odpowiedź wirusologiczna w całej populacji (w tym u pacjentów z marskością wątroby i bez marskości wątroby)**

	Badanie NV15942		Badanie NV15801	
	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 $\mu$ g  48 tygodni (N = 436)	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 $\mu$ g  48 tygodni (N = 453)	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + interferon alfa-2b 3 mln j.m.  48 tygodni (N = 444)	
Odpowiedź po zakończeniu leczenia	68%	69%	52%	
Całkowita trwała odpowiedź	63%	54%*	45%*	

\*95% CI dla różnicy: 3% do 16% wartość p (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV leczonych rybawiryną i peginterferonem alfa -2a w zależności od genotypu i wartości wirerii przed leczeniem oraz w zależności od genotypu, wartości wirerii przed leczeniem i szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu zestawiono odpowiednio w Tabeli 6 i 7. Wyniki badania NV15942 dały podstawę do ustalenia



zaleceń dotyczących schematów dawkowania w oparciu o genotyp, wartość wirerii przed leczeniem i odpowiedź wirusologiczną w 4. tygodniu (patrz Tabele 1, 6 i 7).

Różnice między schematami dawkowania nie były na ogół uzależnione od występowania lub niewystępowania marskości wątroby, dlatego zalecenia dotyczące terapii dla genotypu wirusa 1, 2 lub 3 są niezależne od tych podstawowych czynników.

**Tabela 6. Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu i miana wirusa przed rozpoczęciem leczenia, po leczeniu rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a**

	Badanie NV15942			Badanie NV15801		
	Rybawiryna 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg  24 tygodnie	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg  24 tygodnie	Rybawiryna 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg  48 tygodni	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg  48 tygodni	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg  48 tygodni	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + interferon alfa-2b 3 mln j.m.  48 tygodni
<b>Genotyp 1</b>	29% (29/101)	42% (49/118)†	41% (102/250)*	52% (142/271)*†	45% (134/298)	36% (103/285)
Niska wiremia	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Wysoka wiremia	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
<b>Genotyp 2 lub 3</b>	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Niska wiremia	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Wysoka wiremia	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
<b>Genotyp 4</b>	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)	77% (10/13)	45% (5/11)

Niska wiremia: ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia: > 800 000 j.m./ml

\* Rybawiryna 1000 mg lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg przez 48 tygodni vs. rybawiryna 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg przez 48 tygodni: iloraz szans (95% CI) = 1,52 (1,07 do 2,17) wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

† Rybawiryna 1000 mg lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg przez 48 tygodni vs. rybawiryna 1000 mg lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg przez 24 tygodnie: iloraz szans (95% CI) = 2,12 (1,30 do 3,46) wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002

Możliwość skrócenia leczenia do 24 tygodni u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i 4 badano na podstawie utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów, którzy w 4. tygodniu leczenia uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną w badaniach NV15942 i ML17131 (patrz Tabela 7).

**Tabela 7. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w 4. tygodniu u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 i 4 po terapii rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a**

	Badanie NV15942		Badanie ML17131
	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg	Rybawiryna 1000 lub 1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg

	<b>24 tygodnie</b>	<b>48 tygodni</b>	<b>24 tygodnie</b>
<b>Genotyp 1 z RVR</b>	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Niska wiremia	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Wysoka wiremia	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
<b>Genotyp 1 bez RVR</b>	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Niska wiremia	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Wysoka wiremia	21% (9/43)	41% (64/158)	-
<b>Genotyp 4 z RVR</b>	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
<b>Genotyp 4 bez RVR</b>	(3/6)	(4/6)	-

Niska wiremia:  $\leq 800\ 000$  j.m./ml; wysoka wiremia:  $> 800\ 000$  j.m./ml

RVR: szybka odpowiedź wirusologiczna (ang, rapid viral response) (HCV-RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu

Jakkolwiek ograniczone, wyniki wskazują, że skrócenie czasu leczenia do 24 tygodni może być związane z większym ryzykiem nawrotu (patrz Tabela 8).

**Tabela 8. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów, u których uzyskano szybką odpowiedź wirusologiczną**

	<b>Badanie NV15942</b>	<b>Badanie NV15801</b>	
	<b>Rybawiryna</b> 1000 lub 1200 mg + <b>peginterferon alfa-2a</b> 180 $\mu$ g	<b>Rybawiryna</b> 1000 lub 1200 mg + <b>peginterferon alfa-2a</b> 180 $\mu$ g	<b>Rybawiryna</b> 1000 lub 1200 mg + <b>peginterferon alfa-2a</b> 180 $\mu$ g
	<b>24 tygodnie</b>	<b>48 tygodni</b>	<b>48 tygodni</b>
<b>Genotyp 1 z RVR</b>	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Niska wiremia	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Wysoka wiremia	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
<b>Genotyp 4 z RVR</b>	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Możliwość skrócenia leczenia do 16 tygodni u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3 badano na podstawie utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów z szybką odpowiedzią wirusologiczną w tygodniu 4. w badaniu NV17317 (patrz Tabela 9).

W badaniu NV17317 z udziałem pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3, wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie peginterferon alfa-2a w dawce 180  $\mu$ g raz w tygodniu wraz z rybawiryną w dawce 800 mg i byli przydzielani losowo do grup leczonych przez 16 tygodni lub 24 tygodnie. Leczenie trwające 16 tygodni powodowało słabszą trwałą odpowiedź wirusologiczną (65%) niż leczenie trwające 24 tygodnie (76%) ( $p < 0,0001$ ).

Trwała odpowiedź wirusologiczna, uzyskana w trakcie leczenia trwającego 16 tygodni i w trakcie 24 tygodni leczenia, była również badana w retrospektywnej analizie podgrupy pacjentów, których wyniki oznaczeń HCV-RNA w 4. tygodniu leczenia były ujemne i u których początkowe miana wirusa były niskie (patrz Tabela 9).

**Tabela 9. Całkowita trwała odpowiedź wirusologiczna i uzyskana w oparciu o szybką odpowiedź wirusologiczną w tygodniu 4. u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 po leczeniu rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a**

<b>Badanie NV17317</b>				
	<b>Rybawiryna</b> 800 mg + <b>peginterferon alfa-2a</b> 180 $\mu$ g <b>16 tygodni</b>	<b>Rybawiryna</b> 800 mg + <b>peginterferon alfa-2a</b> 180 $\mu$ g <b>24 tygodnie</b>	<b>Różnica w leczeniu</b> <b>95% przedział ufności</b> <b>(CI)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Genotyp 2 lub 3</b>	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% (-15,5%; -0,06%)	$p < 0,0001$
<b>Genotyp 2 lub 3 z RVR</b>	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% (-12,8%; -3,7%)	$p = 0,0006$

Niska wiremia	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% (-12%; 0,9%)	p = 0,11
Wysoka wiremia	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% (-15,9%; -3,6%)	p = 0,002

Niska wiremia:  $\leq 800\ 000$  j.m./ml na początku leczenia; wysoka wiremia:  $> 800\ 000$  j.m./ml na początku leczenia  
RVR: szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA ujemny) w 4. tygodniu

Obecnie nie wiadomo czy po zastosowaniu większej dawki rybawiryny (np. 1000 mg lub 1200 mg/dobę, w zależności od masy ciała) występuje większy odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), niż po zastosowaniu dawki 800 mg/dobę, jeśli leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Dane wskazują, że skrócenie leczenia do 16 tygodni jest związane z wyższym ryzykiem nawrotu (patrz Tabela 10).

**Tabela 10. Nawroty na koniec okresu leczenia u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3, u których uzyskano szybką odpowiedź wirusologiczną**

Badanie NV17317				
	Rybawiryna 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg  16 tygodni	Rybawiryna 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 µg  24 tygodnie	Różnica w leczeniu 95% przedział ufności (CI)	Wartość p
<b>Genotyp 2 lub 3 z RVR</b>	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% (5,2%; 13,6%)	p < 0,0001
Niska wiremia	6% (10/155)	1% (2/141)	5% (0,6%; 10,3%)	p = 0,04
Wysoka wiremia	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% (5,6%; 17,4%)	p = 0,0002

*Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie*

W badaniu MV17150, pacjenci nieodpowiadający na uprzednie leczenie pegylovanym interferonem alfa-2b z rybawiryną zostali przydzieleni losowo do 4 różnych schematów leczenia:

- peginterferon alfa-2a 360 µg/tydzień przez 12 tygodni, a następnie 180 µg/tydzień przez 60 tygodni;
- peginterferon alfa-2a 360 µg/tydzień przez 12 tygodni, a następnie 180 µg/tydzień przez 36 tygodni;
- peginterferon alfa-2a 180 µg/tydzień przez 72 tygodnie;
- peginterferon alfa-2a 180 µg/tydzień przez 48 tygodni.

Wszyscy pacjenci otrzymywali rybawirynę (1000 mg lub 1200 mg/dobę) w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a. W każdym ramieniu badania, pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Wieloczynnikowa analiza regresyjna i zbiorcza analiza grup, oceniająca wpływ czasu leczenia i zastosowania dawki indukcyjnej, jasno zidentyfikowała czas leczenia trwający 72 tygodnie, jako podstawowy czynnik uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Różnice w trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), oparte na czasie trwania leczenia, czynnikach demograficznych i najlepszych odpowiedziach na wcześniejsze leczenie, przedstawiono w Tabeli 11.

**Tabela 11. Tydzień 12. odpowiedzi wirusologicznej (VR) i trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną w 12. tygodniu po leczeniu rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a u pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie peginterferonem alfa-2b z rybawiryną**

	<b>Rybawiryna</b> 1000 lub 1200 mg + <b>Peginterferon alfa-2a</b> 360 lub 180 µg lub 180 µg <b>72 lub 48 tyg.</b> (N = 942) <b>Pacjenci z VR</b> <b>w tygodniu 12.<sup>a</sup></b> (N = 876)	<b>Rybawiryna</b> 1000 lub 1200 mg + <b>Peginterferon alfa-2a</b> 360 lub 180 µg lub 180 µg <b>72 tyg.</b> (N = 473) <b>SVR u pacjentów z VR</b> <b>w tygodniu 12.<sup>b</sup></b> (N = 100)	<b>Rybawiryna</b> 1000 lub 1200 mg + <b>Peginterferon alfa-2a</b> 360 lub 180 µg lub 180 µg <b>48 tyg.</b> (N = 469) <b>SVR u pacjentów z VR</b> <b>w tygodniu 12.<sup>b</sup></b> (N = 57)
<b>Ogółem</b>	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Niska wiremia	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Wysoka wiremia	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
<b>Genotyp 1 lub 4</b>	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Niska wiremia	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Wysoka wiremia	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
<b>Genotyp 2 lub 3</b>	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Niska wiremia	(2/5)	-	(1/2)
Wysoka wiremia	(11/19)	(3/4)	(1/7)
<b>Występowanie marskości</b>			
Marskość	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Bez marskości	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
<b>Najlepsza odpowiedź podczas poprzedniego leczenia</b>			
≥ 2log <sub>10</sub> spadek HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
□ 2log <sub>10</sub> spadek HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Brak najlepszej odpowiedzi podczas wcześniejszego leczenia	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Wysoka wiremia: > 800 000 j.m./ml; niska wiremia: ≤ 800 000 j.m./ml

<sup>a</sup> Uważa się, że pacjenci, u których w 12. tygodniu wystąpiła supresja wirerii (HCV RNA niewykrywalny, < 50 j.m./ml), uzyskali odpowiedź wirusologiczną w tygodniu 12. Z analizy wykluczono pacjentów z nieoznaczonym HCV RNA w 12. tygodniu.

<sup>b</sup> Pacjenci, u których w 12. tygodniu wystąpiła supresja wirerii, ale nie oznaczono u nich HCV RNA pod koniec okresu obserwacji, są uważani za osoby nieodpowiadające na leczenie.

W badaniu HALT-C pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i zaawansowanym włóknieniem lub marskością, którzy nie odpowiedzieli na uprzednie leczenie interferonem alfa lub pegylowanym interferonem alfa, stosowanymi w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną, otrzymywali peginterferon alfa-2a w dawce 180 µg na tydzień i rybawirynę w dawce 1000 mg lub 1200 mg na dobę. Pacjenci, u których miano HCV RNA było nieoznaczalne po 20 tygodniach skojarzonego leczenia peginterferonem alfa-2a z rybawiryną, otrzymywali leczenie przez okres 48 tygodni i następnie poddani byli obserwacji przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej różniło się w zależności od poprzedniego schematu leczenia (patrz Tabela 12).

**Tabela 12. Trwała odpowiedź wirusologiczna w badaniu HALT-C w zależności od poprzedniego schematu leczenia w populacji nieodpowiadającej na leczenie**

<b>Poprzednie leczenie</b>	<b>Rybawiryna 1000 mg lub 1200 mg</b> + <b>Peginterferon alfa-2a 180 µg</b> <b>48 tygodni</b>
Interferon	27% (70/255)
Pegyłowany interferon	34% (13/38)
Interferon i rybawiryna	13% (90/692)
Pegyłowany interferon i rybawiryna	11% (7/61)

*Pacjenci zakażeni HCV z prawidłową aktywnością AIAT*

W badaniu NR16071 pacjentów zakażonych HCV z prawidłową aktywnością AlAT przydzielono losowo do grupy otrzymującej peginterferon alfa-2a w dawce 180 µg tygodniowo wraz z rybawiryną w dawce 800 mg na dobę i leczono przez 24 lub 48 tygodni, a następnie obserwowano przez 24 tygodnie, lub do grupy kontrolnej nieotrzymującej żadnego leczenia przez 72 tygodnie. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) uzyskana w obu grupach otrzymujących leczenie była podobna do uzyskanej w badaniu NV15942.

#### *Dzieci i młodzież*

W sponsorowanym przez badacza Międzynarodowym Pediatricznym Badaniu w Przewlekłym Zapaleniu Wątroby typu C (CHIPS, ang. Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) 65 dzieci i młodzieży (w wieku 6-18 lat) z przewlekłym zakażeniem HCV było leczonych peginterferonem alfa-2a w dawce 100 µg/m<sup>2</sup> pc., podawanej podskórnie raz w tygodniu, i rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc./dobę przez 24 tygodnie (genotyp 2 lub 3) lub przez 48 tygodni (wszystkie pozostałe genotypy). Wstępne i ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały brak oczywistych odstępstw od ogólnie znanego profilu bezpieczeństwa u dorosłych z przewlekłym zakażeniem HCV, ale, co ważne, nie notowano potencjalnego wpływu na wzrost. Wyniki dotyczące skuteczności były podobne do tych uzyskanych u dorosłych.

#### *Pacjenci z współistniejącym zakażeniem wirusem HIV-HCV*

W Tabeli 13 przedstawiono odpowiedź wirusologiczną u pacjentów z współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, leczonych skojarzoną terapią rybawiryną i peginterferonem alfa-2a w zależności od genotypu wirusa i wartości wirerii przed leczeniem.

**Tabela 13. Trwała odpowiedź wirusologiczna z uwzględnieniem genotypu i początkowego miana wirusa po leczeniu rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a u pacjentów z współistniejącym zakażeniem HIV-HCV**

	Badanie NR15961		
	Interferon alfa-2a 3 mln j.m. + rybawiryna 800 mg 48 tygodni	Peginterferon alfa-2a 180 µg + Placebo 48 tygodni	Peginterferon alfa-2a 180 µg + rybawiryna 800 mg 48 tygodni
<b>Wszyscy pacjenci</b>	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
<b>Genotyp 1</b>	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Niska wiremia	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Wysoka wiremia	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
<b>Genotyp 2-3</b>	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Niska wiremia	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Wysoka wiremia	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Niska wiremia: ≤ 800 000 j.m./ml; wysoka wiremia: > 800 000 j.m./ml

\* Interferon alfa-2a 3 mln j.m. + rybawiryna 800 mg vs. peginterferon alfa-2a 180 µg: iloraz szans (95% CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084.

Peginterferon alfa-2a 180 µg + rybawiryna 800 mg vs. interferon alfa-2a 3 mln j.m. + rybawiryna 800 mg: iloraz szans (95% CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001.

Peginterferon alfa-2a 180 µg + rybawiryna 800 mg vs. peginterferon alfa-2a 180 µg: iloraz szans (95% CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), wartość P (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001.

W późniejszym badaniu (NV18209) u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1 i HIV porównano leczenie peginterferonem alfa-2a 180 µg na tydzień z leczeniem rybawiryną w dawce albo 800 mg, albo 1000 mg (pacjenci o masie ciała < 75 kg) lub 1200 mg (pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg) na dobę przez 48 tygodni. Badanie to nie zostało zaprojektowane do oceny skuteczności. Dane dotyczące bezpieczeństwa w obu grupach leczonych rybawiryną były zgodne z ogólnie znanym profilem

bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną oraz nie wykazywały żadnych istotnych różnic, z wyjątkiem niewielkiego zwiększenia ryzyka niedokrwistości w grupie leczonej dużymi dawkami rybawiryny.

#### *Rybawiryna w leczeniu skojarzonym z interferonem alfa-2a*

Przedmiotem badań klinicznych było porównanie skuteczności interferonu alfa-2a stosowanego w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z rybawiryną podawaną doustnie u pacjentów z rozpoznaniem w badaniu wirusologicznym, biochemicznym i histologicznym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, uprzednio nieleczonych lub po nawrocie. W 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oceniano zarówno trwałą odpowiedź wirusologiczną, parametry biochemiczne, jak również poprawę histologiczną.

Wśród pacjentów z nawrotem choroby wystąpił statystycznie znaczący 10-krotny wzrost (z 4% do 43%;  $p < 0,01$ ) liczby przypadków trwałej odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej (M23136; N = 99). Korzystniejszy profil terapii skojarzonej potwierdzały także wskaźniki pozytywnej odpowiedzi zależne od genotypu HCV i początkowego miana RNA HCV. Wskaźnik trwałej odpowiedzi u pacjentów z HCV o genotypie 1. wyniósł 28% w terapii skojarzonej i 0% w monoterapii interferonem; w przypadku innych genotypów było to odpowiednio 58% i 8%. Terapia skojarzona dała jednocześnie lepsze wyniki potwierdzone w badaniu histopatologicznym. Rezultaty te znalazły również potwierdzenie w niewielkim badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów uprzednio nieleczonych (N = 40), u których zastosowano leczenie skojarzone rybawiryną i interferonem alfa-2a w dawce 3 mln j.m. 3 razy w tygodniu (monoterapia i terapia skojarzona: 6% i 48%;  $p < 0,04$ ).

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki, rybawiryna jest szybko wchłaniana (średni  $T_{max} = 1-2$  godzin). Średni końcowy okres półtrwania rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki rybawiryny mieści się w przedziale 140-160 godzin. Dane literaturowe wskazują na intensywne wchłanianie rybawiryny; z kałem wydalane jest około 10% znakowanej radioaktywnie dawki. Niemniej jednak, całkowita biodostępność wynosi 45-65%, co ma prawdopodobnie związek z procesami metabolicznymi pierwszego przejścia. Istnieje prawie liniowa zależność między wielkością pojedynczej dawki z zakresu 200–1200 mg, a wartością  $AUC_{tr}$ . Średni klirens rybawiryny po podaniu doustnym pojedynczej dawki 600 mg rybawiryny wynosi od 22 do 29 litrów/godzinę. Po podaniu rybawiryny objętość dystrybucji wynosi około 4500 l. Rybawiryna nie wiąże się z białkami osocza.

Wykazano, że parametry farmakokinetyczne rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki mogą być różne u różnych osób, a także u tej samej osoby (różnica wartości zarówno  $AUC$  jak i  $C_{max}$  u tej samej osoby wynosiła  $\leq 25\%$ ), co może wiązać się z intensywnym metabolizmem pierwszego przejścia i rozmieszczeniem zarówno w kompartmentcie krwi, jak i poza nim.

Transport rybawiryny w kompartmentach poza osoczem badano głównie w krwinkach czerwonych. Stwierdzono, że odbywa się on głównie z udziałem nośników nukleozydowych typu  $e_s$ . Ten typ nośnika występuje we wszystkich rodzajach komórek, co może tłumaczyć dużą objętość dystrybucji rybawiryny. Stosunek stężenia rybawiryny we krwi do jej stężenia w osoczu wynosi około 60:1; nadmiar rybawiryny poza osoczem występuje w postaci nukleotydów gromadzonych w erytrocytach.

Metabolizm rybawiryny odbywa się dwoma szlakami: 1) szlakiem odwracalnej fosforylacji i 2) szlakiem degradacji przez derybozylację i hydrolizę amidów, prowadzącymi do powstania metabolitów triazoli karboksamidowych. Rybawiryna jak i jej oba metabolity, triazol karboksamidu i triazol kwasu karboksylowego, wydalone są przez nerki.

Wielokrotne podanie rybawiryny prowadzi do jej kumulacji w osoczu. Z danych literaturowych wynika, że wartość  $AUC_{12\text{ godz}}$  po podaniu wielokrotnym jest 6-krotnie większa od wartości tego parametru po podaniu dawki pojedynczej. Rybawiryna podawana doustnie w dawce 600 mg 2 razy na dobę osiąga w ciągu 4 tygodni stałe stężenie w osoczu wynoszące około 2 200 ng/ml. Po przerwaniu leczenia, okres półtrwania wynosił około 300 godzin, co prawdopodobnie jest skutkiem powolnej eliminacji z kompartmentów poza osoczem.

## Wpływ pokarmu

Doustne podanie pojedynczej dawki 600 mg rybawiryny z posiłkiem wysokotłuszczowym zwiększało biodostępność leku. W porównaniu z podaniem na czczo, podanie rybawiryny z wysokotłuszczowym śniadaniem prowadziło do wzrostu wartości  $AUC_{(0-192\text{godz})}$  i  $C_{\text{max}}$  odpowiednio o 42% i 66%. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane. Narażenie na rybawirynę po podaniu wielokrotnym podczas posiłków było podobne u pacjentów leczonych zarówno peginterferonem alfa-2a i rybawiryną, jak i interferonem alfa-2b i rybawiryną. W celu osiągnięcia optymalnego stężenia w osoczu zaleca się przyjmowanie rybawiryny wraz z posiłkiem.

## Czynność nerek

Pozorny klirens rybawiryny jest zmniejszony u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $\leq 50$  ml/min, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek przewlekle hemodializowanych, i osiąga około 30% wartości występującej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W małym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 50$  ml/min), otrzymujących zmniejszoną dawkę dobową rybawiryny, wynoszącą odpowiednio 600 mg i 400 mg, osoczowe narażenie na działanie rybawiryny (AUC) było 20 do 30% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $> 80$  ml/min), otrzymujących standardową dawkę rybawiryny. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowanych, otrzymujących dawkę rybawiryny 200 mg na dobę, średnie osoczowe narażenie na działanie rybawiryny (AUC) było 20% mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, otrzymujących standardowe dobowe dawki rybawiryny 1000 mg lub 1200 mg. Rybawiryna jest usuwana z osocza przez hemodializę z współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym około 50%, jednak z uwagi na dużą objętość dystrybucji, hemodializa nie jest skuteczna w usuwaniu znaczących ilości rybawiryny. Zaobserwowano zwiększoną liczbę działań niepożądanych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących dawki leku oceniane w tym badaniu

Na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji, u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2). Oczekuje się, że tak dostosowane dawki pozwolą na uzyskanie osoczowej ekspozycji na rybawirynę porównywalnej z osiąganą u pacjentów z prawidłową czynnością nerek otrzymujących standardową dawkę rybawiryny. Większość zalecanych dawek ustalono na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji i nie badano ich w badaniach klinicznych.

## Czynność wątroby

Wartości parametrów farmakokinetycznych rybawiryny po podaniu pojedynczej dawki pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (Child-Pugh A, B lub C) nie odbiegają od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej.

## Pacjenci w wieku powyżej 65 lat

Nie przeprowadzono szczegółowej oceny farmakokinetyki w grupie osób w podeszłym wieku. W opublikowanych badaniach dotyczących farmakokinetyki nie stwierdzono jednak, aby wiek pacjentów miał znaczący wpływ na kinetykę leku; czynnikiem istotnym była natomiast czynność nerek.

## Pacjenci w wieku poniżej 18 lat

Należy zapoznać się z ChPL produktu(ów) leczniczego(ych) wskazanego(ych) do stosowania w skojarzeniu z produktem Moderiba w tej populacji. Nie przeprowadzono analizy farmakokinetycznej rybawiryny u pacjentów poniżej 18 rż.

## Farmakokinetyka populacyjna

Analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzono na podstawie pięciu badań klinicznych, w których mierzono wartości stężenia w osoczu. Podczas gdy masa ciała i rasa pacjentów były istotnymi statystycznie współczynnikami w modelu klirensu, tylko dla masy ciała zaobserwowano kliniczną istotność. Klirens wzrastał jako funkcja masy ciała i zmieniał się od 17,7 do 24,8 l/h dla zakresu masy ciała od 44 do 155 kg. Klirens kreatyniny (tak niski jak 34 ml/min) nie miał wpływu na klirens rybawiryny.

#### Przenikanie rybawiryny do płynu nasienia

Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasienia. Stężenia rybawiryny w płynie nasiennym są około dwukrotnie większe niż stężenia w surowicy. Pomimo to oceniono, że ogólnoustrojowe narażenie na rybawirynę kobiety po stosunku seksualnym z leczonym partnerem pozostaje bardzo małe, w porównaniu do stężenia terapeutycznego rybawiryny w surowicy.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U wszystkich gatunków zwierząt, u których przeprowadzono odpowiednie badania, rybawiryna w dawkach wyraźnie niższych od zalecanych u ludzi, okazała się embriotoksyczna i (lub) teratogenna. Odnotowano przypadki deformacji czaszki, podniebienia, oczu, żuchwy, kończyn, układu kostnego i przewodu pokarmowego. Częstość i nasilenie działań teratogennych zwiększały się ze wraz ze zwiększaniem dawki. Zmniejszona była przeżywalność płodów i potomstwa badanych zwierząt.

Rybawiryna w badaniach prowadzonych na zwierzętach, w tym na psach i małpach, działa toksycznie głównie na krwinki czerwone. Niedokrwistość rozwijała się wkrótce po rozpoczęciu podawania leku i szybko ustępowała po jego przerwaniu. Objawy niedokrwistości hipoplastycznej obserwowano wyłącznie u szczurów podczas podawania wysokich dawek wynoszących 160 mg/kg m.c./dobę w ramach badania nad toksycznością podostrą.

Notowano trwale zmniejszenie liczby leukocytów i (lub) limfocytów u gryzoni i psów w badaniach nad toksycznością rybawiryny po podaniu wielokrotnym, a przemijające u małp w badaniach nad toksycznością podostrą rybawiryny. W badaniach nad toksycznością po podaniu wielokrotnym u szczurów wykazano ubytek limfoidalnej tkanki grasicy i (lub) zmniejszenie śledziony (okołotętnicze osłonki limfoidalne, miazga biała śledziony) oraz limfatycznych węzłów krezkowych w obszarach zależnych od grasicy. W badaniach z wielokrotnym podaniem rybawiryny u psów notowano poszerzenie lub martwicę krypt w obrębie dwunastnicy, jak również przewlekły stan zapalny jelita cienkiego i nadżerki w obrębie jelita krętego.

W badaniach oceniających wpływ wielokrotnych wyraźnie niższych od terapeutycznych dawek rybawiryny na jądra i plemniki u myszy wykazano zaburzenia dotyczące plemników. Po przerwaniu leczenia w ciągu jednego lub dwóch cykli spermatogenezy dochodziło do prawie całkowitego ustąpienia zmian spowodowanych toksycznym działaniem rybawiryny.

W badaniach wykazano również pewne właściwości genotoksyczne rybawiryny. Rybawiryna była aktywna w teście transformacji *in vitro*. Obserwowano także działanie genotoksyczne u myszy w teście jąderkowym *in vivo*. Negatywny wynik testu u szczurów na dominującą cechę letalną wskazuje, że jeśli dojdzie u nich do mutacji, nie jest ona przekazywana przez gamety męskie. Rybawiryna jest potencjalnym czynnikiem rakotwórczym u ludzi.

Podczas leczenia skojarzonego rybawiryną i peginterferonem alfa-2a u małp nie obserwowano żadnych niespodziewanych objawów toksyczności. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym była przemijająca niedokrwistość, lekka do umiarkowanej; jej nasilenie było jednak większe, niż po zastosowaniu każdego z leków w monoterapii.



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki 200 mg

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Indygotyna (E132), lak  
Wosk Carnauba

#### Otoczka tabletki 400 mg i 600 mg

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Błękit brylantowy FCF (E133), lak  
Wosk Carnauba

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt Moderiba tabletki powlekane jest dostarczany w butelce z HDPE z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 168 tabletek powlekanych – 200 mg.

Opakowanie zawiera 56 tabletek powlekanych – 400 mg.

Opakowanie zawiera 56 tabletek powlekanych – 600 mg.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

Ze względu na to, że rybawiryna może działać teratogennie, tabletek nie należy łamać ani kruszyć.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
ul. Postępu 21B  
02-676 Warszawa

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 17774 – 200 mg  
Pozwolenie nr 17775 – 400 mg  
Pozwolenie nr 17776 – 600 mg

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 stycznia 2011 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lipca 2015 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**