

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebetol 200 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg rybawiryny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde (kapsułka)

Białe, nieprzezroczyste i oznakowane niebieskim tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rebetol, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Rebetol, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dzieci i młodzieży (dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzież) wcześniej nieleczonych i bez cech dekompensacji czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Dawkowanie

Rebetol musi być stosowany w leczeniu skojarzonym, zgodnie z opisem w punkcie 4.1.

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w celu uzyskania szczegółowych informacji o tym produkcie leczniczym oraz zaleceniach dotyczących dawkowania i jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Rebetol.

Kapsułki produktu leczniczego Rebetol należy przyjmować doustnie, codziennie, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem), z posiłkiem.

Dorośli

Zalecana dawka i okres stosowania produktu leczniczego Rebetol zależą od masy ciała pacjenta oraz produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol. Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol.

W przypadku braku szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania należy stosować następujące dawki: pacjenci o masie ciała < 75 kg = 1000 mg oraz pacjenci o masie ciała > 75 kg = 1200 mg.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 3 lat nie są dostępne.

Uwaga: pacjenci o masie ciała < 47 kg lub niemogący połknąć kapsułek, patrz ChPL produktu leczniczego Rebetol 40 mg/ml w postaci roztworu doustnego.

Dawkowanie produktu leczniczego Rebetol u dzieci i młodzieży zależy od masy ciała pacjenta. Na przykład, dawkę produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b w przeliczeniu na masę ciała przedstawiono w **Tabeli 1**. Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol, ponieważ niektóre schematy dawkowania leków stosowanych w skojarzeniu nie podlegają wytycznym dotyczącym dawkowania produktu leczniczego Rebetol przedstawionym w **Tabeli 1**.

| Tabela 1 Dawka produktu leczniczego Rebetol dla dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała podczas stosowania w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b | | |
|--|--|-------------------------|
| Masa ciała pacjenta (kg) | Dobowa dawka produktu leczniczego Rebetol | Liczba kapsułek 200 mg |
| 47 - 49 | 600 mg | 3 kapsułki ^a |
| 50 - 65 | 800 mg | 4 kapsułki ^b |
| > 65 | Patrz zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych | |

^a1 rano, 2 wieczorem

^b2 rano, 2 wieczorem

Modyfikacja dawkowania w przypadku działań niepożądanych

Modyfikacja dawkowania u pacjentów dorosłych

Zmniejszenie dawki produktu leczniczego Rebetol zależy od początkowego dawkowania produktu leczniczego Rebetol, które z kolei zależy od produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol.

W przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, potencjalnie związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Rebetol, dawkę produktu leczniczego Rebetol należy zmodyfikować lub należy przerwać leczenie, jeśli jest to uzasadnione, do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia jego nasilenia.

Tabela 2 przedstawia wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania oraz przerwania leczenia na podstawie stężenia hemoglobiny, wydolności serca oraz stężenia bilirubiny niezwiązanej.

| Tabela 2 Postępowanie w przypadku działań niepożądanych | | |
|--|--|--|
| Wartości laboratoryjne | Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Rebetol*, jeśli: | Przerwać stosowanie produktu leczniczego Rebetol, jeśli: |
| Hemoglobina u pacjentów bez choroby serca | < 10 g/dl | < 8,5 g/dl |
| Hemoglobina: pacjenci ze stabilną chorobą serca w wywiadzie | Wystąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w ciągu dowolnego, 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki) | < 12 g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki |
| Bilirubina niezwiązana | > 5 mg/dl | > 4 mg/dl (dorośli) |

* U pacjentów przyjmujących dawkę 1000 mg (o masie ciała < 75 kg) lub 1200 mg (o masie ciała > 75 kg), dawkę produktu leczniczego Rebetol należy zmniejszyć do dawki 600 mg na dobę (podawanej jako jedna kapsułka 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem). W przypadku ustąpienia nieprawidłowości można ponownie rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Rebetol od

dawki 600 mg na dobę, a następnie zwiększać dawkę do 800 mg na dobę według uznania lekarza prowadzącego, jednakże ponowne stosowanie większych dawek nie jest zalecane. U pacjentów przyjmujących dawkę 800 mg (o masie ciała < 65 kg), 1000 mg (o masie ciała 65-80 kg), 1200 mg (o masie ciała 81–105 kg) lub 1400 mg (o masie ciała > 105 kg), dawka produktu leczniczego Rebetol zostanie po raz pierwszy zmniejszona o 200 mg na dobę (z wyjątkiem pacjentów przyjmujących produkt leczniczy w dawce 1400 mg, u których zmniejszenie dawki powinno wynosić 400 mg na dobę). W razie potrzeby dawka produktu leczniczego Rebetol może być zmniejszona po raz drugi o kolejne 200 mg na dobę. Pacjenci, u których dawka produktu leczniczego Rebetol zostanie zmniejszona do 600 mg na dobę, przyjmują jedną kapsułkę 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem.

W przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, potencjalnie związanego z przyjmowaniem produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol, należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL tych produktów leczniczych, ponieważ niektóre schematy dawkowania leków stosowanych w skojarzeniu nie podlegają wytycznym dotyczącym modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Rebetol i (lub) wytycznym dotyczącym przerwania leczenia przedstawionym w **Tabeli 2**.

Modyfikacja dawkowania u dzieci i młodzieży

Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki u dzieci i młodzieży bez choroby serca są takie same jak u pacjentów dorosłych bez choroby serca w odniesieniu do stężeń hemoglobiny (**Tabela 2**).

Dane dotyczące dzieci i młodzieży z chorobą serca nie są dostępne (patrz punkt 4.4).

W **Tabeli 3** przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania leczenia na podstawie stężenia bilirubiny niezwiązanej.

| Tabela 3 Postępowanie w przypadku działań niepożądanych | |
|--|---|
| Wartości laboratoryjne | Przerwać stosowanie produktu leczniczego Rebetol, jeśli: |
| Bilirubina niezwiązana | > 5 mg/dl (przez > 4 tygodnie) (dzieci i młodzież, leczenie interferonem alfa-2b), lub > 4 mg/dl (przez > 4 tygodnie) (dzieci i młodzież, leczenie peginterferonem alfa-2b) |

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Wydaje się, że wiek pacjenta nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę produktu leczniczego Rebetol. Jednakże, podobnie jak u pacjentów młodszych, przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Rebetol należy ocenić czynność nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzież)

Produkt leczniczy Rebetol można stosować w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b (patrz punkt 4.4). Wybór postaci farmaceutycznej produktu leczniczego Rebetol zależy od indywidualnych cech pacjenta.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rybawiryny w skojarzeniu z lekami działającymi bezpośrednio na wirusy w tej grupie pacjentów. Dane nie są dostępne.

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w celu uzyskania dodatkowych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania leków.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka produktu leczniczego Rebetol zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszenia klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2). Dlatego zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rebetol ocenić czynność nerek. Dorośli pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) powinni otrzymywać naprzemiennie dawki dobowe wynoszące 200 mg i 400 mg. Dorośli pacjenci

z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, *End Stage Renal Disease*) lub pacjenci poddawani hemodializie powinni przyjmować produkt leczniczy Rebetol w dawce wynoszącej 200 mg na dobę. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przedstawiono w **Tabeli 4**. Pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości. Dane dotyczące modyfikacji dawkowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne.

| Tabela 4 Modyfikacja dawkowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek | |
|---|--|
| Klirens kreatyniny | Dawka produktu leczniczego Rebetol (dobowa) |
| 30 do 50 ml/min | Naprzemienne dawki 200 mg i 400 mg, co drugi dzień |
| Poniżej 30 ml/min | 200 mg na dobę |
| Hemodializa (ESRD) | 200 mg na dobę |

Zaburzenia czynności wątroby

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce produktu leczniczego Rebetol u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Stosowanie u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, patrz odpowiednie ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol.

Sposób podawania

Rebetol należy podawać doustnie z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.3). U kobiet w wieku rozrodczym, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia.
- Karmienie piersią.
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach dotyczących tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Rebetol musi być stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL (peg)interferonu alfa w celu uzyskania szczegółowych zaleceń dotyczących monitorowania i postępowania w przypadku działań niepożądanych wymienionych poniżej oraz z innymi środkami ostrożności związanymi ze stosowaniem (peg)interferonu alfa.

Stosowanie produktu leczniczego Rebetol w leczeniu skojarzonym z (peg)interferonem alfa jest związane z występowaniem kilku ciężkich działań niepożądanych. Należą do nich:

- ciężkie zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (takie jak depresja, myśli samobójcze, próby samobójcze i agresywne zachowanie, itp.),
- zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, które może być nieodwracalne u niektórych pacjentów,
- zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę (TSH) u dzieci i młodzieży,

- ciężkie zaburzenia widzenia,
- zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia.

Dzieci i młodzież

Podejmując decyzję o nieodraczaniu leczenia skojarzonego z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu, co u niektórych pacjentów może być nieodwracalne. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

Hemoliza

W badaniach klinicznych do 14% dorosłych pacjentów i 7% dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b miało zmniejszone stężenie hemoglobiny < 10 g/dl. Chociaż Rebetol nie wywiera bezpośredniego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, niedokrwistość związana z podawaniem produktu leczniczego Rebetol może być przyczyną niewydolności serca lub zaostrzenia objawów choroby wieńcowej, albo wystąpienia obu tych objawów. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt leczniczy Rebetol u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie (patrz punkt 4.3). Stan wydolności serca musi być oceniony przed rozpoczęciem leczenia i monitorowany w trakcie leczenia; jeżeli wystąpi pogorszenie, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.2).

Układ sercowo-naczyniowy

Dorośli pacjenci z zastoinową chorobą serca, zawałem serca i (lub) zaburzeniami rytmu serca stwierdzonymi obecnie lub w wywiadzie muszą być dokładnie monitorowani. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) odpowiadają zazwyczaj na konwencjonalne leczenie, ale mogą wymagać zaprzestania leczenia. Dane dotyczące dzieci lub młodzieży z chorobą serca w wywiadzie nie są dostępne.

Ryzyko teratogenne

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rebetol lekarz musi poinformować zarówno mężczyzn, jak i kobiety o ryzyku teratogennego działania produktu leczniczego Rebetol, konieczności ciągłego stosowania skutecznej metody antykoncepcji, ryzyku braku skuteczności metod antykoncepcji oraz możliwych konsekwencjach zajścia w ciążę podczas lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Rebetol (patrz punkt 4.6). Laboratoryjne monitorowanie ciąży, patrz punkt Badania laboratoryjne.

Ostre reakcje nadwrażliwości

W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny) należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Rebetol i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia przemijającej wysypki nie ma konieczności przerwania leczenia.

Czynność wątroby

Każdy pacjent, u którego wystąpi znaczne zaburzenie czynności wątroby w czasie leczenia, musi być dokładnie monitorowany. Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w celu uzyskania zaleceń dotyczących przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka produktu leczniczego Rebetol zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszenia klirensu kreatyniny. Dlatego zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rebetol ocenić czynność nerek. Ze względu na istotne zwiększenie stężenia rybawiryny w osoczu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki produktu leczniczego Rebetol u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min. Dane dotyczące modyfikacji dawkowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne (patrz punkty 4.2 i 5.2). Podczas leczenia należy ściśle monitorować stężenia hemoglobiny i podejmować działania korygujące w razie potrzeby (patrz punkt 4.2).

Potencjalne nasilenie immunosupresji

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku kostnego występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i produktu leczniczego Rebetol jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.5).

Współistniejące zakażenie wirusami HCV i HIV

Toksyczność mitochondrialna oraz kwasica mleczanowa:

Należy zachować ostrożność u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HIV i HCV, którzy otrzymują leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI, szczególnie ddI i d4T) i jednocześnie są leczeni interferonem alfa i rybawiryną. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leki z grupy NRTI, lekarz powinien w czasie stosowania produktu leczniczego Rebetol dokładnie monitorować wskaźniki świadczące o toksyczności mitochondrialnej oraz kwasicy mleczanowej. Szczegółowe informacje, patrz punkt 4.5.

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusami HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. cART, *combined anti-retroviral therapy*), może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV, należą leczenie dydanozyną oraz podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy krwi.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusami HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwretrowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby powinni być dokładnie monitorowani poprzez ocenianie stopnia nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w celu uzyskania zaleceń dotyczących przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania. U pacjentów, u których następuje zwiększenie dekompensacji czynności wątroby, należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby i ponownie rozpocząć leczenie ARV.

Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV

U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawiryną oraz cART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV. Pomimo, że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez zmniejszenie dawki, w tej grupie pacjentów powinno być prowadzone dokładne monitorowanie parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.2 oraz poniżej „Testy laboratoryjne” oraz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol i zydowudyną występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości; dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Rebetol i zydowudyny (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+

W przypadku pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l dostępny jest ograniczony zasób danych o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia (N = 25). Dlatego też w czasie leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4+ wymagana jest szczególna ostrożność.

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL przeciwtretowirusowych produktów leczniczych, które mają być stosowane jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu poznania oraz umiejętnego postępowania z działaniem toksycznym specyficznym dla każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu leczniczego Rebetol.

Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać standardowe badania morfologii krwi, badania biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, stężenie kreatyniny w surowicy, testy wątrobowe, kwas moczowy) oraz testy ciążowe. Wartości początkowe przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rebetol, które można uważać za obowiązujące:

- Hemoglobina
Dorośli: ≥ 12 g/dl (kobiety); ≥ 13 g/dl (mężczyźni)
Dzieci i młodzież: ≥ 11 g/dl (dziewczęta); ≥ 12 g/dl (chłopcy)

Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Podczas leczenia należy okresowo oznaczać wiramię HCV-RNA (patrz punkt 4.2).

Z powodu hemolizy, w czasie leczenia produktem leczniczym Rebetol może zwiększać się stężenie kwasu moczowego. Dlatego pacjentów predysponowanych należy dokładnie monitorować ze względu na możliwość wystąpienia dny moczanowej.

Informacje o substancjach pomocniczych

Każda kapsułka produktu leczniczego Rebetol zawiera 40 mg laktozy. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem wyizolowanych mikrosomów wątroby ludzkiej i szczurzej wykazały, że metabolizm produktu leczniczego Rebetol nie zależy od cytochromu P450. Rebetol nie hamuje układu enzymatycznego cytochromu P450. Brak dowodów z badań toksykologicznych na to, aby produkt leczniczy Rebetol pobudzał enzymy wątrobowe. Dlatego ryzyko wystąpienia interakcji związanych z cytochromem P450 jest minimalne.

Rebetol, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania pegylowanych interferonów alfa i produktu leczniczego Rebetol jednocześnie z azatiopryną. W indywidualnych przypadkach, w których korzyści z podawania produktu leczniczego Rebetol jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą kontrolę hematologiczną podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności i w razie ich wystąpienia zakończyć leczenie tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Rebetol z innymi produktami leczniczymi, poza peginterferonem alfa-2b, interferonem alfa-2b oraz lekami zubożającymi.

Nie stwierdzono występowania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy produktem leczniczym Rebetol a peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b w badaniu farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym.

Leki zobojętniające

Biodostępność produktu leczniczego Rebetol podawanego w dawce 600 mg zmniejszyła się po jednoczesnym podaniu leków zobojętniających zawierających magnez, glin i symetykon; AUC_{0-24} zmniejszyło się o 14%. Być może zmniejszenie biodostępności wykazane w tym badaniu było spowodowane opóźnieniem pasażu produktu leczniczego Rebetol lub zmianą wartości pH. Interakcji tej nie uważa się za klinicznie istotną.

Analogi nukleozydowe

Zastosowanie analogów nukleozydowych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. W badaniu farmakologicznym *in vitro* produkt leczniczy Rebetol zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych. Działanie to może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. dydanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Rebetol i dydanozyny. Istnieją doniesienia o przypadkach toksyczności mitochondrialnej, w szczególności kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki. Niektóre z nich prowadziły do zgonu (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania produktu leczniczego Rebetol, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna jako część schematu leczenia zakażenia wirusem HIV, obserwowano nasilenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Rebetol i zydowudyny z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym (ang. ART, *antiretroviral therapy*). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie niedokrwistość wywołaną stosowaniem zydowudyny.

Możliwość wystąpienia interakcji utrzymuje się do 2 miesięcy (pięć okresów półtrwania produktu leczniczego Rebetol) po zakończeniu leczenia z powodu długiego okresu półtrwania produktu leczniczego Rebetol (patrz punkt 5.2).

Nie ma dowodów, że produkt leczniczy Rebetol wchodzi w interakcje z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy czy inhibitorami proteaz.

W literaturze przedstawione są dyskusyjne doniesienia dotyczące jednoczesnego przyjmowania abakawiru i produktu leczniczego Rebetol. Niektóre dane sugerują, że pacjenci jednocześnie zakażeni wirusami HCV i HIV, przyjmujący abakawir z ART mogą wykazywać mniejszą odpowiedź na terapię zawierającą pegylowany interferon i Rebetol. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych dwóch leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjentki

Kobietom w ciąży nie wolno podawać produktu leczniczego Rebetol (patrz punkty 4.3 i 5.3). Należy zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę przez pacjentkę (patrz punkt 5.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. W tym okresie należy wykonywać rutynowe, comiesięczne testy ciążowe. Jeżeli w okresie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu, kobieta zajdzie w ciążę, musi być poinformowana o znacznym ryzyku uszkodzenia płodu przez produkt leczniczy Rebetol (patrz punkt 4.4).

Pacjenci i ich partnerki

Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zajścia w ciążę przez kobiety, będące partnerkami pacjentów przyjmujących Rebetol (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.3). Produkt leczniczy Rebetol gromadzi się wewnątrz komórek i jest usuwany z organizmu bardzo powoli. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Rebetol zawarty w nasieniu może oddziaływać teratogennie lub genotoksycznie na ludzki zarodek i (lub) płód. Wyniki dotyczące prospektywnej obserwacji około 300 ciąż z występującym ze strony ojca narażeniem na produkt leczniczy Rebetol nie wykazały zwiększonego ryzyka wad rozwojowych w porównaniu z populacją ogólną. Nie zaobserwowano również żadnych charakterystycznych wad rozwojowych. Jednakże, pacjenci lub ich partnerki w wieku rozrodczym powinni być poinformowani o konieczności stosowania skutecznych środków zapobiegania ciąży w czasie leczenia produktem leczniczym Rebetol i przez siedem miesięcy po jego zakończeniu. W tym czasie co miesiąc należy wykonywać rutynowe testy ciążowe. Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą być poinstruowani, aby w czasie stosunku stosowali prezerwatywy w celu zminimalizowania ryzyka przekazania produktu leczniczego Rebetol partnerce.

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Rebetol jest przeciwwskazane w okresie ciąży. W badaniach przedklinicznych wykazano, że produkt leczniczy Rebetol ma działanie teratogenne i genotoksyczne (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Rebetol przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia rybawiryną.

Płodność

Dane przedkliniczne

- Płodność: w badaniach na zwierzętach produkt leczniczy Rebetol ma przemijający wpływ na spermatogenezę (patrz punkt 5.3).
- Teratogenność: u wszystkich gatunków zwierząt, u których wykonano odpowiednie badania, wykazano, że produkt leczniczy Rebetol ma znaczące działanie teratogenne i (lub) może powodować obumarcie zarodka. Działania te obserwowano po podaniu dawek 20-krotnie mniejszych niż dawki zalecane u ludzi (patrz punkt 5.3).
- Genotoksyczność: produkt leczniczy Rebetol indukuje działanie genotoksyczne (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rebetol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże zdolność tę mogą zaburzać inne produkty lecznicze, które stosowane są w leczeniu skojarzonym. Dlatego należy ostrzec pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpi uczucie zmęczenia, senność lub splątanie, żeby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Głównym problemem z zakresu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rebetol jest niedokrwistość hemolityczna występująca w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Niedokrwistość hemolityczna związana z leczeniem produktem leczniczym Rebetol może prowadzić do pogorszenia czynności serca i (lub) nasilenia występującej wcześniej choroby serca. U niektórych pacjentów obserwowano również związane z hemolizą zwiększenie stężenia kwasu moczowego oraz bilirubiny niezwiązanej.

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie obserwowano głównie w badaniach klinicznych i (lub) jako działania niepożądane leku zgłaszane spontanicznie podczas stosowania produktu leczniczego Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b.

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w celu uzyskania dodatkowych informacji o działaniach niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem tych produktów.

Dorośli

Schemat dwulekowy z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rebetol w postaci kapsułek zostało określone na podstawie danych z czterech badań klinicznych u pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali interferonu (pacjenci wcześniej nieleczeni interferonem): dwa badania u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b i dwa badania u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b.

Pacjenci leczeni interferonem alfa-2b i produktem leczniczym Rebetol po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia interferonem lub pacjenci leczeni krócej, mogą mieć lepszy profil bezpieczeństwa niż opisany poniżej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u dorosłych

Dane na temat działań niepożądanych wymienionych w **Tabeli 5** pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych w grupie dorosłych, nieleczonych wcześniej pacjentów, u których leczenie trwało 1 rok oraz z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W **Tabeli 5** wymieniono także pewną liczbę działań niepożądanych, generalnie przypisanych terapii interferonem, ale zgłaszanych w kontekście leczenia zakażenia wirusowego zapalenia wątroby typu C (w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol). Należy także odnieść się do tych działań niepożądanych wymienionych w ChPL interferonu alfa-2b i peginterferonu alfa-2b, które mogą być przypisywane monoterapii interferonami. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: 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 nieznana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

| Tabela 5 Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Rebetol stosowanego w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b | |
|---|--|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Bardzo często: | Zakażenie wirusowe, zapalenie gardła |
| Często: | Zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenia dróg moczowych |
| Niezbyt często: | Zakażenie dolnych dróg oddechowych |
| Rzadko: | Zapalenie płuc* |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | |
| Często: | Nieokreślone nowotwory |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Bardzo często: | Niedokrwistość, neutropenia |
| Często: | Niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia |
| Bardzo rzadko: | Niedokrwistość aplastyczna* |

| Tabela 5 Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Rebetol stosowanego w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b | |
|---|---|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| Nieznana: | Aplazja czerwonych krwinek, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Niezbyt często: | Nadwrażliwość na leki |
| Rzadko: | Sarkoidoza*, reumatoidalne zapalenie stawów (świeżo rozpoznane lub zaostrzenie objawów) |
| Nieznana: | Zespół Vogta-Koyanagi-Harady, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie naczyń, ostre reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczyń i ruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja |
| Zaburzenia endokrynologiczne | |
| Często: | Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Bardzo często: | Jadłowstręt |
| Często: | Hiperglikemia, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia |
| Niezbyt często: | Cukrzyca, hipertrójglicydemia* |
| Zaburzenia psychiczne | |
| Bardzo często: | Depresja, lęk, labilność emocjonalna, bezsenność |
| Często: | Myśli samobójcze, psychoza, zachowanie agresywne, splątanie, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość |
| Niezbyt często: | Próby samobójcze, napady paniki, omamy |
| Rzadko: | Zaburzenia afektywne dwubiegunowe* |
| Bardzo rzadko: | Samobójstwo* |
| Nieznana: | Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi*, mania*, zmiana stanu psychicznego |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Bardzo często: | Ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia koncentracji |
| Często: | Amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, parestezje, dysfonia, utrata smaku, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku |
| Niezbyt często: | Neuropatia, neuropatia obwodowa |
| Rzadko: | Napady padaczkowe (drgawki)* |
| Bardzo rzadko: | Krwawienie mózgowe*, niedokrwienie naczyńiowomózgowe*, encefalopatia*, polineuropatia* |
| Nieznana: | Porażenie nerwu twarzowego, mononeuropatie |
| Zaburzenia oka | |
| Często: | Zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko |

| Tabela 5 Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Rebetol stosowanego w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b | |
|---|---|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| Rzadko: | Krwotoki siatkówkowe*, retinopatie (włączając obrzęk płamki żółtej)*, zamknięcie światła tętnicy siatkówki*, zamknięcie światła żyły siatkówki*, zapalenie nerwu wzrokowego*, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego*, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia*, wysiękowe zapalenie siatkówki |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| Często: | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, ból ucha |
| Zaburzenia serca | |
| Często: | Kołatanie serca, tachykardia |
| Niezbyt często: | Zawał mięśnia sercowego |
| Rzadko: | Kardiomiopatia, arytmia* |
| Bardzo rzadko: | Niedokrwienie mięśnia sercowego* |
| Nieznana: | Wysięk osierdziowy*, zapalenie osierdza* |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Często: | Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca |
| Rzadko: | Zapalenie naczyń |
| Bardzo rzadko: | Niedokrwienie obwodowe* |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Bardzo często: | Duszność, kaszel |
| Często: | Krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, suchy kaszel |
| Bardzo rzadko: | Nacieki w płucach*, zapalenie płuc*, śródmiąższowe zapalenie płuc* |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Bardzo często: | Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha |
| Często: | Wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, ból w prawym górnym podżebrzu, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy*, zapalenie języka, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, krwawienia z dziąseł, zapalenie dziąseł, luźne stolce, zaburzenia dotyczące zębów, zaparcia, wzdęcia |
| Niezbyt często: | Zapalenie trzustki, ból w obrębie jamy ustnej |
| Rzadko: | Niedokrwienne zapalenie okrężnicy |
| Bardzo rzadko: | Wrzodziejące zapalenie okrężnicy* |
| Nieznana: | Zaburzenia okołożębowe, zaburzenia dotyczące zębów, przebarwienie języka |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Często: | Powiększenie wątroby, żółtaczka, hiperbilirubinemia* |
| Bardzo rzadko: | Hepatotoksyczność (w tym zakończona zgonem)* |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Bardzo często: | Łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka |

| Tabela 5 Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Rebetol stosowanego w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b | |
|---|--|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| Często: | Łuszczyca, zaostrzenie łuszczycy, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka rumieniowata, poty nocne, nadmierne pocenie się, zapalenie skóry, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia dotyczące skóry, wybroczyny, nadmierna potliwość, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci* |
| Rzadko: | Sarkoidoza skórna |
| Bardzo rzadko: | Zespół Stevensa-Johnsona*, martwica toksyczno-rozplywna naskórka*, rumień wielopostaciowy* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Bardzo często: | Ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy |
| Często: | Zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach |
| Niezbyt często: | Ból kości, osłabienie mięśni |
| Rzadko: | Rabdomioliza*, zapalenie mięśni* |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Często: | Częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu |
| Rzadko: | Uszkodzenie nerek, niewydolność nerek* |
| Bardzo rzadko: | Zespół nerczycowy* |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | |
| Często: | <u>Kobiety</u> : brak miesiączki, krwotok miesięczkowy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy. <u>Mężczyźni</u> : impotencja, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji. Zaburzenie czynności seksualnych (nieokreślone)* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Bardzo często: | Zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość |
| Często: | Ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie |
| Niezbyt często: | Obrzęk twarzy |
| Badania diagnostyczne | |
| Bardzo często: | Zmniejszenie masy ciała |
| Często: | Szmer sercowy |

* Ponieważ produkt leczniczy Rebetol był zawsze stosowany z produktem leczniczym zawierającym interferon alfa, a wymienione działania niepożądane obejmują doświadczenia z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, co nie pozwala na dokładne określenie ilościowe częstości występowania działań niepożądanych, zatem częstość przedstawiona powyżej pochodzi z badań klinicznych, w których stosowano produkt leczniczy Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (pegylowanym lub niepegylowanym).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 4 g/dl obserwowano u 30% pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol i peginterferonem alfa-2b oraz u 37% pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol i interferonem alfa-2b. Stężenie hemoglobiny zmniejszyło się do wartości poniżej 10 g/dl u 14% dorosłych pacjentów i 7% dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b.

Większość przypadków niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości miała charakter łagodny (wg WHO stopień 1 lub 2). Stwierdzono kilka przypadków neutropenii o cięższym przebiegu u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (wg WHO stopień 3: 39 z 186 pacjentów [21%] oraz wg WHO stopień 4: 13 z 186 pacjentów [7%]); u 7% pacjentów tej grupy obserwowano leukopenię 3. stopnia wg WHO).

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b stwierdzano zwiększenie stężenia kwasu moczowego i bilirubiny niezwiązanej spowodowane hemolizą. Jednakże wartości te powracały do początkowego poziomu w ciągu czterech tygodni po zakończeniu leczenia. Spośród pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego, tylko u kilku leczonych pacjentów wystąpiły kliniczne objawy dny moczanowej. U żadnego z pacjentów nie była konieczna modyfikacja leczenia ani wycofanie z badań klinicznych.

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusami HCV i HIV

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV, otrzymujących produkt leczniczy Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b, do innych działań niepożądanych (których nie obserwowano u pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV lub tylko wirusem HIV), opisywanych w badaniach klinicznych z częstością występowania większą niż 5%, należały: kandydoza jamy ustnej (14%), nabyta lipodystrofia (13%), zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ (8%), zmniejszenie łaknienia (8%), zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (9%), ból pleców (5%), zwiększenie aktywności amylazy w surowicy krwi (6%), zwiększenie stężenia kwasu mlekowego w surowicy krwi (5%), cytolityczne zapalenie wątroby (6%), zwiększenie aktywności lipazy (6%) i bóle kończyn (6%).

Toksyczność mitochondrialna

Opisywano występowanie toksyczności mitochondrialnej i kwasicy mleczanowej u pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leczenie NRTI w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol, stosowanym w leczeniu jednoczesnego zakażenia wirusem HCV (patrz punkt 4.4).

Wartości laboratoryjne u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusami HCV i HIV

Chociaż toksyczne działanie hematologiczne w postaci neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości występuje częściej u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusami HCV i HIV, większość z tych nieprawidłowości może być korygowana poprzez zmianę dawki i rzadko konieczne jest przedwczesne zakończenie leczenia (patrz punkt 4.4). Zaburzenia hematologiczne były częściej opisywane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b. W Badaniu 1 (patrz punkt 5.1) zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilii poniżej wartości 500 komórek/mm³ obserwowano w przypadku 4% (8/194) pacjentów, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej wartości 50 000/mm³ w przypadku 4% (8/194) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b. Niedokrwistość (wartość hemoglobiny < 9,4 g/dl) była opisywana u 12% (23/194) pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b.

Zmniejszenie liczby limfocytów CD4+

Leczenie produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b było związane ze zmniejszeniem całkowitej liczby limfocytów CD4+ w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii bez zmniejszenia odsetka tych komórek. Zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ było odwracalne po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu terapii. Leczenie produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b nie miało zauważalnego negatywnego wpływu na kontrolowanie wirusii HIV w czasie leczenia i po jego zakończeniu. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV/HIV i liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200/μl istnieją ograniczone dane (N = 25) dotyczące bezpieczeństwa leczenia (patrz punkt 4.4).

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL przeciwwirusowych produktów leczniczych, które mają być stosowane jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu poznania oraz umiętne go

postępowania z działaniem toksycznym właściwym dla każdego z produktów oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu leczniczego Rebetol i innych produktów leczniczych.

Dzieci i młodzież

Leczenie skojarzone z peginterferonem alfa-2b

W badaniu klinicznym z udziałem 107 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b, modyfikacje dawek były konieczne u 25% pacjentów, najczęściej z powodu niedokrwistości, neutropenii i utraty masy ciała. Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży był zazwyczaj zbliżony do działań niepożądanych obserwowanych u osób dorosłych, chociaż u dzieci może wystąpić zahamowanie wzrostu. Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem pegylovanego interferonu alfa-2b i produktu leczniczego Rebetol zaobserwowano zahamowanie wzrostu, powodujące u niektórych pacjentów niższy wzrost (patrz punkt 4.4). Utrata masy ciała i zahamowanie wzrostu występowały bardzo często podczas leczenia (pod koniec leczenia, średnie zmniejszenie percentyla masy ciała i wzrostu w stosunku do początku leczenia, wynosiło odpowiednio 15 percentyli i 8 percentyli), a przy tym zahamowaniu uległo tempo wzrostu (< 3 percentyli u 70% pacjentów).

Pod koniec 24 tygodniowego okresu obserwacji po leczeniu u wszystkich pacjentów, średnie zmniejszenie percentyla wzrostu i masy ciała, w stosunku do początku leczenia, nadal wynosiło odpowiednio 3 percentyle oraz 7 percentyli, a u 20% dzieci, które kontynuowały leczenie, zaobserwowano zahamowanie wzrostu (tempo wzrostu < 3 percentyli). Do trwającego 5 lat badania z długotrwałą obserwacją kontrolną włączono dziewięćdziesięcioro czworo spośród 107 dzieci. Wpływ na wzrost był mniejszy u dzieci leczonych przez 24 tygodnie niż u tych, które leczono przez 48 tygodni. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni stwierdzono zmniejszenie wzrostu odpowiednio o 1,3 oraz 9,0 percentyla w stosunku do wieku. U dwudziestu czterech procent dzieci (11/46) leczonych przez 24 tygodnie i 40% dzieci (19/48) leczonych przez 48 tygodni w okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia 5-letniej długotrwałej obserwacji kontrolnej wykazano zmniejszenie wzrostu o ponad 15 percentyli w stosunku do wieku w porównaniu z poziomem początkowym przed leczeniem. U jedenastu procent dzieci (5/46) leczonych przez 24 tygodnie i 13% dzieci (6/48) leczonych przez 48 tygodni obserwowano zmniejszenie wzrostu o ponad 30 percentyli w stosunku do wieku w porównaniu z poziomem początkowym w okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia 5-letniej, długotrwałej obserwacji kontrolnej. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni odnotowano zmniejszenie masy ciała odpowiednio o 1,3 oraz 5,5 percentyla w stosunku do wieku. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni wartość wskaźnika masy ciała (BMI) zmniejszyła się odpowiednio o 1,8 oraz 7,5 percentyla. Zmniejszenie średniego percentyla wzrostu po 1 roku długotrwałej obserwacji było najbardziej wyraźne wśród dzieci w wieku przedpokwitaniowym. U dzieci leczonych przez 48 tygodni obserwowane w fazie leczenia zmniejszenie wzrostu, masy ciała i wartości BMI w porównaniu z populacją standardową nie w pełni powróciło do normy na zakończenie okresu długotrwałej obserwacji kontrolnej (patrz punkt 4.4).

W fazie leczenia w tym badaniu najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów były: gorączka (80%), bóle głowy (62%), neutropenia (33%), uczucie zmęczenia (30%), utrata apetytu (29%) i rumień w miejscu wstrzyknięcia (29%). Tylko 1 pacjent przerwał leczenie w wyniku działania niepożądanego (małopłytkowość). Większość działań niepożądanych zaobserwowanych w tym badaniu miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Ciężkie działania niepożądane zaobserwowano u 7% (8/107) wszystkich pacjentów i obejmowały one ból w miejscu wstrzyknięcia (1%), bóle kończyn (1%), bóle głowy (1%), neutropenię (1%) i gorączkę (4%). Ważnymi działaniami niepożądanymi, jakie wystąpiły po zastosowaniu leczenia w tej populacji pacjentów, były: nerwowość (8%), agresja (3%), złość (2%), depresja/obniżenie nastroju (4%) i niedoczynność tarczycy (3%), a 5 pacjentów otrzymało leczenie lewotyrosyną z powodu niedoczynności tarczycy/podwyższonego stężenia TSH.

Leczenie skojarzone z interferonem alfa-2b

W badaniach klinicznych z udziałem 118 dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 16 lat, leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b, u 6% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Chociaż występuje specyficzne dla dzieci i młodzieży niebezpieczeństwo zahamowania rozwoju fizycznego wyrażane jako zmniejszenie percentyla wzrostu (średnie zmniejszenie o 9 percentyli) i masy ciała (średnie zmniejszenie o 13 percentyli) w czasie leczenia, profil działań niepożądanych w badanej, ograniczonej populacji dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. W 5-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia średni wzrost dzieci pozostawał na 44. percentylu, czyli poniżej mediany dla reprezentatywnej populacji i poniżej średniego wzrostu wyjściowego (48. percentyla). U dwudziestu (21%) z 97 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, w tym u 10 z tych 20 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 30 percentyli od rozpoczęcia leczenia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji (do 5 lat). U 14 spośród tych dzieci dostępne były dane dotyczące ostatecznego wzrostu w wieku dojrzałym, według których w 12 przypadkach niedobór wzrostu > 15 percentyli obserwowano nadal po upływie 10 do 12 lat od zakończenia leczenia. Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem interferonu alfa-2b i produktu leczniczego Rebetol zaobserwowano zahamowanie wzrostu, powodujące u niektórych pacjentów niższy wzrost ostateczny w wieku dojrzałym. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla wzrostu od rozpoczęcia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

Ponadto w czasie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano także inne zaburzenia psychiczne (np. depresja, labilność emocjonalna i senność) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo odczyn w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, jadłowstręt, wymioty i labilność emocjonalna występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. U 30% pacjentów była konieczna modyfikacja dawki najczęściej z powodu niedokrwistości i neutropenii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży

Dane na temat działań niepożądanych wymienionych w **Tabeli 6** pochodzą z dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych przeprowadzonych w grupie dzieci i młodzieży z zastosowaniem leczenia produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

| Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane bardzo często, często i niezbyt często w grupie dzieci i młodzieży w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b | |
|--|---|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Bardzo często: | Zakażenie wirusowe, zapalenie gardła |
| Często: | Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, paciorkowcowe zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, ropień okołozębowy, grypa, opryszczka warg, opryszczka, zakażenia dróg moczowych, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit |
| Niezbyt często: | Zapalenie płuc, glistnica, owsica, półpasiec, zapalenie tkanki podskórnej |

| Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane bardzo często, często i niezbyt często w grupie dzieci i młodzieży w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b | |
|--|--|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | |
| Często: | Nieokreślone nowotwory |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Bardzo często: | Niedokrwistość, neutropenia |
| Często: | Trombocytopenia, limfadenopatia |
| Zaburzenia endokrynologiczne | |
| Bardzo często: | Niedoczynność tarczycy |
| Często: | Nadczynność tarczycy, wirylizm |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Bardzo często: | Jadłowstręt, zwiększenie łaknienia, zmniejszenie łaknienia |
| Często: | Hipertrójglicerydemia, hiperurykemia |
| Zaburzenia psychiczne | |
| Bardzo często: | Depresja, bezsenność, labilność emocjonalna |
| Często: | Myśli samobójcze, agresja, splątanie, labilność emocjonalna, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, lęk, zmiany nastroju, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykle sny, apatia |
| Niezbyt często: | Nietypowe zachowania, obniżenie nastroju, zaburzenia emocjonalne, uczucie strachu, koszmary senne |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Bardzo często: | Ból głowy, zawroty głowy |
| Często: | Hiperkineza, drżenia, dysfonia, parestezje, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, zaburzenia koncentracji, senność, zaburzenia uwagi, obniżona jakość snu |
| Niezbyt często: | Nerwoból, letarg, pobudzenie psychoruchowe |
| Zaburzenia oka | |
| Często: | Zapalenie spojówek, bóle gałek ocznych, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych |
| Niezbyt często: | Krwotoki spojówkowe, świąd oka, zapalenie rogówki, nieostre widzenie, światłowstręt |
| Zaburzenia uszu i błędnika | |
| Często: | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Zaburzenia serca | |
| Często: | Tachykardia, kołatanie serca |
| Zaburzenia naczyńniowe | |
| Często: | Bładość, zaczerwienienie |
| Niezbyt często: | Niedociśnienie tętnicze |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Często: | Duszność, przyspieszenie oddechu, krwawienia z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, bóle gardła i krtani |
| Niezbyt często: | Świsty, dyskomfort w nosie |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Bardzo często: | Bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, biegunka, nudności |
| Często: | Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy |

| Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane bardzo często, często i niezbyt często w grupie dzieci i młodzieży w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b | |
|--|--|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| | ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, dyspepsja, zapalenie kąć ust, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia dotyczące odbyticy, zaburzenia dotyczące żołądka i jelit, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia dotyczące zębów, dyskomfort w żołądku, bóle jamy ustnej |
| Niezbyt często: | Zapalenie dziąseł |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Często: | Nieprawidłowa czynność wątroby |
| Niezbyt często: | Powiększenie wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Bardzo często: | Łysienie, wysypka |
| Często: | Świąd, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, nadmierna potliwość, trądzik, zaburzenia dotyczące skóry, zaburzenia dotyczące paznokci, odbarwienia skóry, suchość skóry, rumień, siniaki |
| Niezbyt często | Zaburzenia pigmentacji, atopowe zapalenie skóry, złuszczenie skóry |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Bardzo często: | Ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy |
| Często: | Bóle kończyn, bóle pleców, skurcze mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Często: | Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia dotyczące oddawania moczu, nietrzymanie moczu, białkomocz |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | |
| Często: | <u>Kobiety</u> : brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia dotyczące pochwy <u>Mężczyźni</u> : ból jąder |
| Niezbyt często: | <u>Kobiety</u> : bolesne miesiączkowanie |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Bardzo często: | Zmęczenie, dreszcze, gorączka, choroba grypopodobna, osłabienie, złe samopoczucie, drażliwość |
| Często: | Ból w klatce piersiowej, obrzęk, dolegliwości bólowe, uczucie zimna |
| Niezbyt często: | Dyskomfort w klatce piersiowej, bóle twarzy |
| Badania diagnostyczne | |
| Bardzo często: | Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku] |
| Często: | Zwiększenie stężenia tyreotropiny we krwi, zwiększenie stężenia tyreoglobuliny |
| Niezbyt często: | Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko tarczycy |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | |
| Często: | Uszkodzenia skóry |
| Niezbyt często: | Stłuczenia |

Większość nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w badaniu klinicznym produktu leczniczego Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby krwinek białych, płytek krwi, neutrofilów oraz zwiększenie stężenia bilirubiny mogą wymagać zmniejszenia dawek lub całkowitego przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Wprawdzie u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b w badaniu klinicznym obserwowano nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, to jednak wartości te powróciły do poziomu wyjściowego w okresie kilku tygodni po zakończeniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwi 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 wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b największą przyjętą całkowitą dawką było 10 g produktu leczniczego Rebetol (50 kapsułek po 200 mg) oraz 39 milionów j.m. interferonu alfa-2b (13 wstrzyknięć podskórnych po 3 miliony j.m.), które pacjent przyjął w ciągu jednego dnia w celu popełnienia samobójstwa. Pacjent poddany był obserwacji na oddziale intensywnej opieki medycznej przez dwa dni, w czasie których nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem leków.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AB04.

Mechanizm działania

Rybawiryna (Rebetol) jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Mechanizm działania produktu leczniczego Rebetol stosowanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi na wirusa HCV jest nieznany. Monoterapię doustnymi postaciami produktu leczniczego Rebetol badano jako metodę leczenia przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C w kilku badaniach klinicznych. Wyniki tych badań wykazały, że Rebetol w monoterapii nie ma wpływu na eliminację wirusa zapalenia wątroby (HCV-RNA) lub poprawę w badaniu histologicznym wątroby po 6 do 12 miesiącach leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Rebetol w skojarzeniu z lekiem działającym bezpośrednio na wirusy (ang. DAA, *Direct Antiviral Agent*):

Należy zapoznać się z ChPL odpowiedniego DAA w celu uzyskania pełnych wyników badań klinicznych takiego skojarzenia.

W aktualnej ChPL dostępny jest wyłącznie szczegółowy opis stosowania produktu leczniczego Rebetol w oryginalnym opracowaniu z (peg)interferonem alfa-2b:

Schemat dwulekowy z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b:

Zastosowanie produktu leczniczego Rebetol w leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b oceniano w wielu badaniach klinicznych. Pacjenci zakwalifikowani do tych badań mieli przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby typu C potwierdzone dodatnim wynikiem HCV-RNA (> 30 j.m./ml) w oznaczeniu metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. PCR, *polymerase chain reaction*), biopsją wątroby potwierdzającą histologicznie diagnozę przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby bez innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby oraz nieprawidłową aktywnością AlAT w surowicy.

Pacjenci dotychczas nieleczeni

W trzech badaniach oceniano zastosowanie interferonu u wcześniej nieleczonych pacjentów, w dwóch stosowano produkt leczniczy Rebetol i interferon alfa-2b (C95-132 i I95-143), a w jednym produkt leczniczy Rebetol i peginterferon alfa-2b (C/I98-580). We wszystkich przypadkach leczenie prowadzono przez rok, a następnie obserwowano przez 6 miesięcy. Trwała odpowiedź pod koniec okresu obserwacji była znamienne większa w grupach leczonych produktem leczniczym Rebetol i interferonem alfa-2b (41% wobec 16%, $p < 0,001$).

W badaniach klinicznych C95-132 i I95-143 wykazano, że zastosowanie produktu leczniczego Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b było znamienne bardziej skuteczne niż zastosowanie interferonu alfa-2b w monoterapii (podwojenie wskaźników trwałej odpowiedzi). Leczenie skojarzone spowodowało również zmniejszenie wskaźnika nawrotu. Wynik taki uzyskano w odniesieniu do wszystkich genotypów HCV, w szczególności zaś genotypu 1, dla którego wskaźnik nawrotu był zmniejszony o 30% w porównaniu z monoterapią interferonem alfa-2b.

W badaniu klinicznym C/I98-580, 1530 dotychczas nieleczonych pacjentów otrzymywało przez rok jeden z poniższych schematów leczenia:

- Rebetol (800 mg/dobę) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) (n = 511).
- Rebetol (1000/1200 mg/dobę) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień przez jeden miesiąc, a następnie 0,5 mikrograma/kg mc./tydzień przez 11 miesięcy) (n = 514).
- Rebetol (1000/1200 mg/dobę) + interferon alfa-2b (3 mln j.m. trzy razy w tygodniu) (n = 505).

W badaniu tym, skojarzenie produktu leczniczego Rebetol z peginterferonem alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) było znacznie skuteczniejsze niż skojarzenie produktu leczniczego Rebetol z interferonem alfa-2b, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem 1 wirusa. Długotrwałą odpowiedź oceniano na podstawie wskaźnika odpowiedzi w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć stopień odpowiedzi. W przeprowadzonym badaniu wykazano jednak, że stopień odpowiedzi zależy również od dawki produktu leczniczego Rebetol podawanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rebetol w dawce $> 10,6$ mg/kg mc. (dla typowego pacjenta o masie ciała 75 kg była to dawka 800 mg), bez względu na genotyp lub miano wirusa, stopień odpowiedzi był znacznie większy niż u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rebetol w dawce $\leq 10,6$ mg/kg mc. (**Tabela 7**). U pacjentów otrzymujących rybawirynę w dawce $> 13,2$ mg/kg mc. stopień odpowiedzi był jeszcze większy.

| Tabela 7 Trwała odpowiedź wirusologiczna po leczeniu produktem leczniczym Rebetol + peginterferonem alfa-2b (w zależności od dawki produktu leczniczego Rebetol [mg/kg mc.], genotypu i miana wirusa) | | | | |
|--|---|----------------|----------------|------------|
| Genotyp HCV | Dawka produktu leczniczego Rebetol (mg/kg mc.) | P 1,5/R | P 0,5/R | I/R |
| Wszystkie genotypy | Wszystkie | 54% | 47% | 47% |
| | $\leq 10,6$ | 50% | 41% | 27% |
| | $> 10,6$ | 61% | 48% | 47% |

| | | | | |
|--------------------------------|------------------|------------|------------|------------|
| Genotyp 1 | Wszystkie | 42% | 34% | 33% |
| | ≤ 10,6 | 38% | 25% | 20% |
| | > 10,6 | 48% | 34% | 34% |
| Genotyp 1 ≤ 600 000 j.m./ml | Wszystkie | 73% | 51% | 45% |
| | ≤ 10,6 | 74% | 25% | 33% |
| | > 10,6 | 71% | 52% | 45% |
| Genotyp 1 > 600 000 j.m./ml | Wszystkie | 30% | 27% | 29% |
| | ≤ 10,6 | 27% | 25% | 17% |
| | > 10,6 | 37% | 27% | 29% |
| Genotyp 2/3 | Wszystkie | 82% | 80% | 79% |
| | ≤ 10,6 | 79% | 73% | 50% |
| | > 10,6 | 88% | 80% | 80% |

P 1,5/R

Rebetol (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc.)

P 0,5/R

Rebetol (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 do 0,5 mikrograma/kg mc.)

I/R

Rebetol (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 mln j.m.)

W trwającym 6 miesięcy innym badaniu klinicznym, 224 pacjentom z wirusem o genotypie 2 lub 3 podawano podskórnie peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 mikrograma/kg mc. raz w tygodniu w skojarzeniu z podawanym doustnie produktem leczniczym Rebetol w dawce 800 mg – 1400 mg (w zależności od masy ciała; tylko 3 pacjentów o masie ciała > 105 kg otrzymało dawkę 1400 mg) (**Tabela 8**). Dwadzieścia cztery % pacjentów miało włóknienie z powstawaniem mostków lub marskość wątroby (Knodel 3/4).

| Tabela 8 Odpowiedź wirusologiczna pod koniec leczenia, długotrwała odpowiedź wirusologiczna i nawrót choroby w zależności od genotypu HCV i miana wirusa* | | | |
|--|--|--------------------------------------|---------------------|
| | Rebetol w dawce 800-1400 mg na dobę i peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 µg/kg mc. raz na tydzień | | |
| | Odpowiedź pod koniec leczenia | Długotrwała odpowiedź wirusologiczna | Nawrót |
| Wszyscy pacjenci | 94% (211/224) | 81% (182/224) | 12% (27/224) |
| HCV 2 | 100% (42/42) | 93% (39/42) | 7% (3/42) |
| ≤ 600 000 j.m./ml | 100% (20/20) | 95% (19/20) | 5% (1/20) |
| > 600 000 j.m./ml | 100% (22/22) | 91% (20/22) | 9% (2/22) |
| HCV 3 | 93% (169/182) | 79% (143/182) | 14% (24/166) |
| ≤ 600 000 j.m./ml | 93% (92/99) | 86% (85/99) | 8% (7/91) |
| > 600 000 j.m./ml | 93% (77/83) | 70% (58/83) | 23% (17/75) |

* Każdego pacjenta z nieoznaczalnym stężeniem HCV-RNA w czasie wizyty kontrolnej w 12 tygodniu, dla którego brak danych z wizyty kontrolnej w 24 tygodniu, określano jako pacjenta, u którego uzyskano trwałą odpowiedź. Każdego pacjenta, dla którego brak danych z wizyty kontrolnej w 12 tygodniu i kolejnych określano jako pacjenta, u którego nie uzyskano trwałej odpowiedzi w 24 tygodniu.

Leczenie trwające 6 miesięcy w tym badaniu było lepiej tolerowane niż leczenie przez jeden rok w badaniu podstawowym dotyczącym leczenia skojarzonego; dla zaprzestania leczenia 5% wobec 14%, dla modyfikacji dawkowania 18% wobec 49%.

W nieporównawczym badaniu klinicznym, 235 pacjentom z wirusem o genotypie 1 i niskim mianie wirusa (< 600 000 j.m./ml) podawano podskórnie peginterferon alfa-2b w dawce 1,5 mikrograma/kg mc. raz w tygodniu w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w dawce zależnej od masy ciała. Całkowity wskaźnik trwałej odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia wynosił 50%. Czterdzieści jeden procent pacjentów (97/235) miało nieoznaczalne stężenie HCV-RNA w osoczu w 4. i 24. tygodniu leczenia. W podgrupie tej wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosił 92% (89/97). Wysoki wskaźnik trwałej odpowiedzi w tej podgrupie pacjentów stwierdzono w czasie okresowej analizy (n=49) i potwierdzono prospektywnie (n=48).

Niewielka liczba wcześniejszych wyników wskazuje, że leczenie trwające 48 tygodni może być związane ze zwiększeniem wskaźnika trwałej odpowiedzi (11/11) i zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby (0/11 w porównaniu do 7/96 w wyniku leczenia trwającego 24 tygodnie).

W dużym, randomizowanym badaniu klinicznym, porównywano bezpieczeństwo i skuteczność 48-tygodniowego leczenia dwoma schematami: peginterferonem alfa-2b i produktem leczniczym Rebetol [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg mc. i 1 µg/kg mc., podanie podskórne, raz w tygodniu, obie dawki w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w dawce 800 do 1400 mg/dobę, podanie doustne (w dwóch dawkach podzielonych)] oraz peginterferonem alfa-2a 180 µg, podanym podskórnie, raz w tygodniu, z rybawiryną w dawce 1000 do 1200 mg/dobę, podawaną doustnie (w dwóch dawkach podzielonych) u 3070 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 1. Reakcję na leczenie oceniano na podstawie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (ang. SVR, *Sustained Virologic Response*), definiowanej jako niewykrywalne HCV-RNA 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (patrz **Tabela 9**).

Tabela 9 Odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu leczenia, po zakończeniu leczenia, częstość nawrotu choroby* i trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

| Grupa leczenia | % (liczba) pacjentów | | |
|--|--|--|--|
| | peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg mc. + Rebetol | peginterferon alfa-2b 1 µg/kg mc. + Rebetol | peginterferon alfa-2a 180 µg + rybawiryna |
| Brak oznaczalnego HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia | 40 (407/1019) | 36 (366/1016) | 45 (466/1035) |
| Odpowiedź po zakończeniu leczenia* | 53 (542/1019) | 49 (500/1016) | 64 (667/1035) |
| Częstość nawrotu choroby* | 24 (123/523) | 20 (95/475) | 32 (193/612) |
| SVR* | 40 (406/1019) | 38 (386/1016) | 41 (423/1035) |
| SVR u pacjentów z brakiem oznaczalnego HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia | 81 (328/407) | 83 (303/366) | 74 (344/466) |

* Test PCR HCV-RNA z dolną granicą oznaczalności 27 j.m./ml

Kryterium przerwania leczenia był brak wczesnej odpowiedzi wirusologicznej do 12 tygodnia leczenia (wykrywalne HCV-RNA ze zmniejszeniem stężenia HCV-RNA o $< 2 \log_{10}$ w porównaniu z wartością wyjściową).

We wszystkich trzech grupach leczenia odsetek pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną był taki sam. U pacjentów pochodzenia afrykańskiego i amerykańskiego (takie pochodzenie jest złym czynnikiem rokowniczym dla eradykacji HCV) stosowanie leczenia złożonego peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg mc.) i produktem leczniczym Rebetol doprowadziło do uzyskania wyższego odsetka trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z dawką 1 µg/kg mc. peginterferonu alfa-2b. Dla dawki peginterferonu alfa-2b 1,5 µg/kg mc. w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej był niższy u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z prawidłową aktywnością ALAT, u pacjentów z wyjściową wiramią $> 600\,000$ j.m./ml i u pacjentów w wieku > 40 lat. U pacjentów rasy białej stwierdzono wyższy odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z Afroamerykanami. Wśród pacjentów z niewykrywalnym HCV-RNA po zakończeniu leczenia odsetek wznów wynosił 24%.

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów wcześniej nieleczonych

Odpowiedź wirusologiczna, definiowana jako co najmniej 2-log zmniejszenie lub brak oznaczalnego HCV-RNA w 12. tygodniu oraz definiowana jako co najmniej 1-log zmniejszenie lub brak

oznaczalnego HCV-RNA w 4. tygodniu wykazuje (leczenie w 4. i 12. tygodniu) wartość prognostyczną dla trwałej odpowiedzi (**Tabela 10**).

| Tabela 10 Wartość prognostyczna dla odpowiedzi wirusologicznej w czasie stosowania leczenia skojarzonego peginterferonem alfa-2b 1,5 µg/kg mc. i produktem leczniczym Rebetol 800–1400 mg | | | | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------|
| | Negatywna | | | Pozytywna | | |
| | Brak odpowiedzi w tygodniu leczenia | Brak trwałej odpowiedzi | Wartość prognostyczna | Odpowiedź w tygodniu leczenia | Trwała odpowiedź | Wartość prognostyczna |
| Genotyp 1* | | | | | | |
| Tydzień 4*** (n=950) | | | | | | |
| Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA | 834 | 539 | 65% (539/834) | 116 | 107 | 92% (107/116) |
| Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 1 log zmniejszenie miana wirusa | 220 | 210 | 95% (210/220) | 730 | 392 | 54% (392/730) |
| Tydzień 12*** (n=915) | | | | | | |
| Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA | 508 | 433 | 85% (433/508) | 407 | 328 | 81% (328/407) |
| Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 2 log zmniejszenie miana wirusa | 206 | 205 | N/A[†] | 709 | 402 | 57% (402/709) |
| Genotyp 2, 3** | | | | | | |
| Tydzień 12 (n=215) | | | | | | |
| Ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA lub ≥ 2 log zmniejszenie miana wirusa | 2 | 1 | 50% (1/2) | 213 | 177 | 83% (177/213) |

* Genotyp 1 otrzymywał 48 tygodni leczenia

** Genotyp 2, 3 otrzymywał 24 tygodni leczenia

*** Przedstawione wyniki pochodzą z pojedynczego czasu badania. W 4. lub 12. tygodniu leczenia pacjenci mogli nie być badani lub mieć różne wyniki.

[†]Te kryteria zostały przedstawione w protokole: Jeśli w 12. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest pozytywny i < 2 log₁₀ w porównaniu z wartością wyjściową, należy przerwać leczenie pacjentów. Jeśli w 12. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest pozytywny i ≥ 2 log₁₀ w porównaniu z wartością wyjściową, wówczas w 24. tygodniu leczenia należy powtórzyć testy HCV-RNA i jeśli wynik będzie pozytywny, należy przerwać leczenie.

Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusami HCV i HIV

Przeprowadzono dwa badania kliniczne w grupie pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV. Uzyskane w obydwu badaniach wyniki przedstawiono w **Tabeli 11**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym

zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci losowo, podzieleni na dwie grupy, otrzymywali produkt leczniczy Rebetol (800 mg/dobę) w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg mc./tydzień) lub produkt leczniczy Rebetol (800 mg/dobę) w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (3 miliony jednostek międzynarodowych trzy razy w tygodniu) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci losowo, podzieleni na 2 grupy, otrzymywali produkt leczniczy Rebetol (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) lub produkt leczniczy Rebetol (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (3 miliony jednostek międzynarodowych trzy razy w tygodniu). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, za wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz mianem wirusa < 800 000 j.m./ml (Amplicor), dla których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 11 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusami HCV i HIV

| | Badanie 1 ¹ | | | Badanie 2 ² | | |
|--------------|---|---|--------------------------------|---|---|--------------------------------|
| | Rebetol (800 mg/dobę) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg mc./tydzień) | Rebetol (800 mg/dobę) + interferon alfa-2b (3 M j.m. TIW) | poziom istotności ^a | Rebetol (800-1200 mg/dobę) ^d + peginterferon alfa-2b (100 lub 150 ^c µg/tydzień) | Rebetol (800-1200 mg/dobę) ^d + interferon alfa-2b (3 M j.m. TIW) | poziom istotności ^b |
| Wszyscy | 27% (56/205) | 20% (41/205) | 0,047 | 44% (23/52) | 21% (9/43) | 0,017 |
| Genotyp 1, 4 | 17% (21/125) | 6% (8/129) | 0,006 | 38% (12/32) | 7% (2/27) | 0,007 |
| Genotyp 2, 3 | 44% (35/80) | 43% (33/76) | 0,88 | 53% (10/19) | 47 (7/15) | 0,730 |

M j.m. = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu.

a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Haenszel Chi-kwadrat

b: poziom istotności dla testu Chi-kwadrat

c: pacjenci o masie ciała < 75 kg otrzymywali 100 µg/tydzień peginterferonu alfa-2b, natomiast pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg otrzymywali 150 µg/tydzień peginterferonu alfa-2b.

d: dawkowanie produktu leczniczego Rebetol: 800 mg u pacjentów o masie ciała < 60 kg, 1000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1200 mg u pacjentów o masie ciała > 75 mg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Odpowiedź histologiczna

Biopsje wątroby przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu w Badaniu 1. Bioptaty wątroby uzyskano od 210 pacjentów z 412 badanych (51%). Zarówno wskaźnik Metavir, jak i liczba punktów w skali Ishak'a uległy zmniejszeniu u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b. Redukcja była istotna u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (-0,3 dla wskaźnika Metavir i -1,2 wg skali Ishak'a). U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, wskaźniki pozostały na stałym poziomie (-0,1 dla wskaźnika Metavir i -0,2 wg skali Ishak'a). Pod względem aktywności zmian histologicznych, u około jednej trzeciej pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź, obserwowano poprawę, zaś w żadnym z tych przypadków nie stwierdzono progresji. W odniesieniu do stopnia włóknienia, w tym badaniu nie obserwowano żadnej poprawy. Stopień stłuszczenia wątroby uległ znaczącej poprawie u pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 3.

Pacjenci wcześniej leczeni

- Ponowne leczenie peginterferonem alfa-2b w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol prowadzone u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii (nawrót choroby lub brak odpowiedzi na leczenie):

W nieporównawczym badaniu klinicznym, u 2293 pacjentów ze zwłóknieniem umiarkowanie nasilonym do ciężkiego, u których nie powiodło się stosowane wcześniej leczenie skojarzone interferonem alfa i rybawiryną, zastosowano w kolejnym leczeniu peginterferon alfa-2b, podawany podskórnie raz w tygodniu w dawce 1,5 mikrogram/kg mc., w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol, podawanym w dawce dostosowanej do masy ciała. Niepowodzenie wcześniejszego leczenia było definiowane jako nawrót choroby lub brak odpowiedzi na leczenie (dodatni wynik oznaczenia HCV-RNA pod koniec trwającej przynajmniej 12 tygodni terapii).

U pacjentów, u których stwierdzono ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia, kontynuowano leczenie przez okres 48 tygodni, a następnie obserwowano ich przez kolejne 24 tygodnie po leczeniu. Odpowiedź w 12. tygodniu była definiowana jako nieoznaczalny poziom HCV-RNA po 12 tygodniach leczenia. Długotrwała odpowiedź wirusologiczna jest definiowana jako nieoznaczalny poziom HCV-RNA w 24 tygodnie po zakończeniu leczenia (**Tabela 12**).

| Tabela 12 Stopień odpowiedzi na leczenie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii | | | | | |
|--|---|--|----------------------------------|--|--|
| | Pacjenci z nieoznaczalnym poziomem HCV-RNA w 12. tygodniu leczenia i trwałą odpowiedzią wirusologiczną po ponownym leczeniu | | | | |
| | interferon alfa z rybawiryną | | peginterferon alfa z rybawiryną | | Ogólna populacja* |
| | Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N) | Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności | Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N) | Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności | Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności |
| Ogólnie | 38,6 (549/1423) | 59,4 (326/549) 54,0; 64,8 | 31,5 (272/863) | 50,4 (137/272) 42,6; 58,2 | 21,7 (497/2293) 19,5; 23,9 |
| Wcześniejsza odpowiedź | | | | | |
| Nawrót | 67,7 (203/300) | 59,6 (121/203) 50,7; 68,5 | 58,1 (200/344) | 52,5 (105/200) 43,4; 61,6 | 37,7 (243/645) 32,8; 42,6 |
| Genotyp 1/4 | 59,7 (129/216) | 51,2 (66/129) 39,8; 62,5 | 48,6 (122/251) | 44,3 (54/122) 32,7; 55,8 | 28,6 (134/468) 23,3; 34,0 |
| Genotyp 2/3 | 88,9 (72/81) | 73,6 (53/72) (60,2; 87,0) | 83,7 (77/92) | 64,9 (50/77) 50,9; 78,9 | 61,3 (106/173) 51,7; 70,8 |
| Brak odpowiedzi | 28,6 (258/903) | 57,0 (147/258) 49,0; 64,9 | 12,4 (59/476) | 44,1 (26/59) 27,4; 60,7 | 13,6 (188/1385) 11,2; 15,9 |
| Genotyp 1/4 | 23,0 (182/790) | 51,6 (94/182) 42,1; 61,2 | 9,9 (44/446) | 38,6 (17/44) 19,7; 57,5 | 9,9 (123/1242) 7,7; 12,1 |
| Genotyp 2/3 | 67,9 (74/109) | 70,3 (52/74) 56,6; 84,0 | 53,6 (15/28) | 60,0 (9/15) 27,4; 92,6 | 46,0 (63/137) 35,0; 57,0 |
| Genotyp | | | | | |
| 1 | 30,2 (343/1135) | 51,3 (176/343) 44,4; 58,3 | 23,0 (162/704) | 42,6 (69/162) 32,6; 52,6 | 14,6 (270/1846) 12,5; 16,7 |
| 2/3 | 77,1 (185/240) | 73,0 (135/185) | 75,6 (96/127) | 63,5 (61/96) | 55,3 (203/367) |

| Tabela 12 Stopień odpowiedzi na leczenie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii | | | | | |
|--|---|--|----------------------------------|--|--|
| | Pacjenci z nieoznaczalnym poziomem HCV–RNA w 12. tygodniu leczenia i trwałą odpowiedzią wirusologiczną po ponownym leczeniu | | | | |
| | interferon alfa z rybawiryną | | peginterferon alfa z rybawiryną | | Ogólna populacja* |
| | Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N) | Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności | Odpowiedź w 12. tygodniu % (n/N) | Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności | Trwała odpowiedź wirusologiczna % (n/N) 99% przedział ufności |
| | | 64,6; 81,4 | | 50,9; 76,2 | 48,6; 62,0 |
| 4 | 42,5 (17/40) | 70,6 (12/17) 42,1; 99,1 | 44,4 (12/27) | 50,0 (6/12) 12,8; 87,2 | 28,4 (19/67) 14,2; 42,5 |
| METAVIR Wskaźnik nasilenia włóknienia | | | | | |
| F2 | 46,0 (193/420) | 66,8 (129/193) 58,1; 75,6 | 33,6 (78/232) | 57,7 (45/78) 43,3; 72,1 | 29,2 (191/653) 24,7; 33,8 |
| F3 | 38,0 (163/429) | 62,6 (102/163) 52,8; 72,3 | 32,4 (78/241) | 51,3 (40/78) 36,7; 65,9 | 21,9 (147/672) 17,8; 26,0 |
| F4 | 33,6 (192/572) | 49,5 (95/192) 40,2; 58,8 | 29,7 (116/390) | 44,8 (52/116) 32,9; 56,7 | 16,5 (159/966) 13,4; 19,5 |
| Początkowe miano wirusa | | | | | |
| Wysokie miano wirusa (> 600 000 j.m./ml) | 32,4 (280/864) | 56,1 (157/280) 48,4; 63,7 | 26,5 (152/573) | 41,4 (63/152) 31,2; 51,7 | 16,6 (239/1441) 14,1; 19,1 |
| Niskie miano wirusa (≤ 600 000 j.m./ml) | 48,3 (269/557) | 62,8 (169/269) 55,2; 70,4 | 41,0 (118/288) | 61,0 (72/118) 49,5; 72,6 | 30,2 (256/848) 26,1; 34,2 |

Brak odpowiedzi określono jako dodatni wynik oznaczenia HCV-RNA w surowicy (osoczu) pod koniec co najmniej 12. tygodnia terapii.

Poziom HCV-RNA w osoczu był oznaczany z zastosowaniem doświadczalnej metody ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy oznaczania zawartości w centralnym laboratorium.

*Populacja przeznaczona do leczenia (Intent to treat population) obejmuje 7 pacjentów, dla których nie zostało potwierdzone co najmniej 12 tygodniowe wcześniejsze leczenie.

U prawie 36% (821/2286) spośród wszystkich badanych pacjentów poziom HCV-RNA w osoczu był niewykrywalny w 12. tygodniu. Oznaczenia zostały wykonane z użyciem doświadczalnej metody (granica wykrywalności wynosiła 125 j.m./ml). W opisanej podgrupie trwałą odpowiedzią wirusologiczną obserwowano u 56% (463/823) pacjentów. W grupie pacjentów, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie niepegylowanym lub pegylowanym interferonem oraz stwierdzono ujemny wynik w 12. tygodniu, trwałą odpowiedź wirusologiczną obserwowano odpowiednio u 59% i 50% badanych. Wśród 480 pacjentów, u których w 12 tygodniu leczenia wykazano zmniejszenie wirerii o co najmniej 2 log, ale nadal wykrywano wirusa, 188 pacjentów kontynuowało terapię. U 12% tych pacjentów uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR).

W grupie pacjentów, którzy nie zareagowali na wcześniejsze leczenie skojarzone pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 12. tygodniu na kolejne leczenie było mniejsze niż u pacjentów, którzy nie zareagowali na wcześniejsze leczenie skojarzone niepegylowanym interferonem alfa i rybawiryną (odpowiednio 12,4% i 28,6%). Jednakże, jeśli

uzyskano odpowiedź w 12 tygodniu, różnica w trwałej odpowiedzi wirusologicznej była niewielka, niezależnie od wcześniejszego leczenia lub wcześniejszej odpowiedzi.

- Leczenie produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b prowadzone u pacjentów z nawrotem choroby

W dwóch badaniach określono zastosowanie produktu leczniczego Rebetol i interferonu alfa-2b u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu (C95-144 i I95-145); 345 pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby, u których doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu interferonem, leczono przez 6 miesięcy, a następnie obserwowano przez kolejne 6 miesięcy. Leczenie skojarzone produktem leczniczym Rebetol i interferonem alfa-2b spowodowało uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 10-krotnie większej liczby pacjentów niż po monoterapii interferonem alfa-2b (49% wobec 5%, $p < 0,0001$). Wynik ten był stały, niezależnie od standardowych czynników prognostycznych odpowiedzi na interferon alfa-2b, takich jak miano wirusa, genotyp HCV i obraz histologiczny.

Skuteczność długoterminowa – dorośli

Do dwóch badań z długoterminowym okresem monitorowania zakwalifikowano 1071 pacjentów i 567 pacjentów, leczonych we wcześniejszych badaniach odpowiednio niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol lub bez produktu leczniczego Rebetol) i pegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol lub bez produktu leczniczego Rebetol). Celem badań była ocena czasu utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej i wpływu trwałej eliminacji wirusa na wynik kliniczny. Odpowiednio 462 pacjentów i 327 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. U dwunastu z 492 pacjentów i tylko u 3 z 366 pacjentów z trwałą odpowiedzią nastąpił nawrót.

Na podstawie oceny według metody Kaplana-Meiera, czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi powyżej 5 lat u pacjentów leczonych niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol lub bez produktu leczniczego Rebetol) wynosi 97% (95% poziom ufności: 95-99%), a dla pacjentów leczonych pegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol lub bez produktu leczniczego Rebetol) wynosił 99% (95% poziom ufności: 98-100%).

Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV interferonem alfa-2b (pegylowany lub niepegylowany, w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol lub bez produktu leczniczego Rebetol) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia” przewlekłego zakażenia HCV. Jednakże, nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA włączano do wielośrodkowego badania. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Rebetol w dawce 15 mg/kg mc. na dobę wraz z pegylowanym interferonem alfa-2b w dawce 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc. raz w tygodniu przez 24 lub 48 tygodni, w zależności od genotypu HCV i wyjściowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu. Leczenie otrzymało łącznie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania produktu leczniczego Rebetol i pegylowanego interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8). Wyniki badania są przedstawione w **Tabeli 13**.

| Tabela 13 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (n ^{a,b} (%)) u dzieci i młodzieży wcześniej nieleczonych według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci | | |
|--|--------------------|-------------------|
| n = 107 | | |
| | 24 tygodnie | 48 tygodni |
| Wszystkie genotypy | 26/27 (96%) | 44/80 (55%) |
| Genotyp 1 | - | 38/72 (53%) |
| Genotyp 2 | 14/15 (93%) | - |
| Genotyp 3 ^c | 12/12 (100%) | 2/3 (67%) |
| Genotyp 4 | - | 4/5 (80%) |

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, przy dolnej granicy wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa (≥ 600 000 j.m./ml) mieli otrzymywać leczenie przez 48 tygodni.

Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 16 lat ze skompensowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA (oznaczanym w wybranym laboratorium z zastosowaniem doświadczonej metody RT-PCR) zostały zakwalifikowane do dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Rebetol w dawce 15 mg/kg mc./dobę w skojarzeniu z interferonem alfa-2b w dawce 3 milionów j.m./m² pc. trzy razy w tygodniu przez 1 rok i byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 118 pacjentów: 57% płci męskiej, 80% rasy białej, i 78% zakażonych wirusem o genotypie 1, 64% w wieku ≤ 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych stopień trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. Z powodu braku danych pochodzących z tych dwóch, wieloośrodkowych badań, dotyczących dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania produktu leczniczego Rebetol i interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8). Wyniki badań zamieszczono w **Tabeli 14**.

| Tabela 14 Trwała odpowiedź wirusologiczna u dzieci i młodzieży wcześniej nieleczonych | |
|--|--|
| | Rebetol 15 mg/kg mc./dobę + interferon alfa-2b 3 miliony j.m./m² pc. 3 razy w tygodniu |
| Odpowiedź całkowita ^a (n = 118) | 54 (46%)* |
| Genotyp 1 (n = 92) | 33 (36%)* |
| Genotyp 2/3/4 (n = 26) | 21 (81%)* |

*Liczba (%) pacjentów

a. Definiowana jako HCV-RNA poniżej limitu wykrywalności doświadczonej metody RT-PCR pod koniec okresu leczenia i w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia

Skuteczność długoterminowa

Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Po zakończeniu leczenia w ramach badania wieloośrodkowego 94 dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C włączono do trwającego pięć lat, długotrwałego, obserwacyjnego badania kontrolnego. U sześćdziesięciu trzech spośród tych pacjentów uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie. Celem tego badania była coroczna ocena utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR)

oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu peginterferonem alfa-2b i rybawiryną prowadzonym przez 24 tygodnie lub przez 48 tygodni. Po upływie 5 lat badanie ukończyło 85% (80/94) wszystkich włączonych do niego osób i 86% (54/63) osób z trwałą odpowiedzią wirusologiczną. U żadnego dziecka z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) nie stwierdzono nawrotu w okresie 5 lat obserwacji kontrolnej.

Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b

W pięcioletnim, długoterminowym, obserwacyjnym badaniu kontrolnym uczestniczyło 97 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu prowadzonym w ramach dwóch wspomnianych wcześniej badań wielośrodkowych. Badanie to ukończyło 70% (68/97) spośród wszystkich zakwalifikowanych do niego pacjentów, przy czym u 75% (42/56) stwierdzono trwałą odpowiedź. Celem badania była coroczna ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu prowadzonym przez 48 tygodni z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny. U wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, poza jednym, utrzymywała się trwała odpowiedź wirusologiczna w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia interferonem alfa-2b z rybawiryną. Trwała odpowiedź w okresie 5 lat oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosi 98% [95% CI: 95%, 100%] dla pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Ponadto, u 98% (51/52) osób z prawidłową aktywnością AlAT podczas kontroli w tygodniu 24. utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT podczas ostatniej wizyty.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV z zastosowaniem niepegylowanego interferonu alfa-2b i produktu leczniczego Rebetol prowadzi do długoterminowej eliminacji wirusa, co jest związane z ustąpieniem zapalenia wątroby i klinicznym „wyleczeniem” przewlekłego zakażenia HCV. Jednak nie wyklucza to wystąpienia zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z marskością (w tym z rakiem wątrobowokomórkowym).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu ze skrzyżowaniem kierunków leczenia dotyczącym zastosowania rybawiryny w pojedynczej dawce u zdrowych osób dorosłych wykazano, że produkt leczniczy w postaci kapsułek jest biorównoważny z roztworem doustnym.

Wchłanianie

Po jednorazowym, doustnym podaniu rybawiryna szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (średni $T_{max}=1,5$ h), z szybką fazą dystrybucji i przedłużoną fazą eliminacji (po podaniu jednej dawki okresy półtrwania wchłaniania, dystrybucji i eliminacji wynoszą odpowiednio 0,05; 3,73 i 79 godzin). Wchłanianie leku jest znaczne. Około 10% dawki znakowanej radioaktywnie wydalane jest z kałem. Jednakże, całkowita biodostępność wynosi około 45%-65%, co wydaje się, że jest spowodowane efektem pierwszego przejścia. Po jednorazowym podaniu rybawiryny w dawkach od 200 do 1200 mg istnieje liniowa zależność między podaną dawką a AUC_{0-t} . Objętość dystrybucji wynosi około 5000 l. Rybawiryna nie wiąże się z białkami osocza.

Dystrybucja

Transport rybawiryny w kompartmentach nieosoczowych był najdokładniej badany w krwinkach czerwonych. Wykazano, że bierze w nim udział głównie równoważna translokaza nukleozydowa typu e_s . Nośnik ten występuje na błonach komórkowych niemal wszystkich komórek i może odpowiadać za dużą objętość dystrybucji rybawiryny. Stosunek stężenia rybawiryny w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi około 60:1. Nadmiar rybawiryny w pełnej krwi spowodowany jest jej gromadzeniem w erytrocytach.

Metabolizm

Rybawiryna ma dwie drogi metabolizmu: 1) droga odwracalnej fosforylacji; 2) droga rozkładu, w której dochodzi do odłączenia rybozy i hydrolizy amidowej w wyniku czego powstaje metabolit - triazolowy kwas karboksylowy. Zarówno rybawiryna, jak i jej metabolity pochodne karboksamidu triazolu i triazolowego kwasu karboksylowego są wydalane przez nerki.

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu doustnym cechuje się dużą zmiennością wewnątrz- i międzyosobniczą (zmienność międzyosobnicza wynosi około 30% dla AUC i C_{max}), co może być związane ze znacznym efektem pierwszego przejścia oraz przemieszczeniem wewnątrz i poza kompartment krwi.

Eliminacja

Po podaniu wielokrotnym rybawiryna jest gromadzona w osoczu z sześciokrotnym stosunkiem AUC_{12h} dawki wielokrotnej do jednorazowej. Po doustnym podaniu 600 mg dwa razy na dobę, stan równowagi osiągany jest mniej więcej w ciągu 4 tygodni, przy czym średnie stężenie w osoczu w stanie równowagi wynosi około 2200 ng/ml. Po przerwaniu leczenia, okres półtrwania wynosił około 298 h, co prawdopodobnie odzwierciedla powolną eliminację z kompartmentów pozaosoczowych.

Przenikanie do płynu nasiennego

Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

Wpływ pokarmu

Biodostępność rybawiryny po jednorazowym podaniu zwiększała się po jednoczesnym podaniu posiłku z dużą zawartością tłuszczu (AUC_{0-12h} i C_{max} zwiększały się o 70%). Być może zwiększona biodostępność w tym badaniu była wynikiem opóźnionego pasażu leku lub zmiany pH. Znaczenie kliniczne wyników uzyskanych w badaniu po podaniu jednej dawki jest nieznane. W głównym badaniu oceniającym skuteczność kliniczną leku, pacjentów instruowano, aby przyjmowali rybawirynę w czasie posiłków w celu osiągnięcia maksymalnego stężenia rybawiryny w osoczu.

Czynność nerek

Na podstawie opublikowanych danych, farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek była zmieniona (zwiększenie AUC_{0-12h} i C_{max}) w porównaniu z grupą kontrolną (klirens kreatyniny > 90 ml/minutę). Średnia wartość AUC_{0-12h} była trzykrotnie większa u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 10 do 30 ml/min w porównaniu z grupą kontrolną. U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 50 ml/min wartość AUC_{0-12h} była dwukrotnie większa w porównaniu z grupą kontrolną. Najprawdopodobniej wynika to ze zmniejszonego klirensu leku u tych pacjentów. Hemodializa zasadniczo nie zmienia stężenia rybawiryny.

Czynność wątroby

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (klasyfikacja Child-Pugh A, B lub C) jest podobna w porównaniu z grupą kontrolną.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie wykonano badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże, w badaniach farmakokinetyki populacyjnej, wiek nie był istotnym czynnikiem wpływającym na kinetykę rybawiryny; czynnikiem najważniejszym jest czynność nerek.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej wykonano na podstawie wartości stężeń w próbkach surowicy pobranych oddzielnie w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych. Wykazano, że głównymi czynnikami wpływającymi na klirens leku były masa ciała, płeć, wiek oraz stężenie kreatyniny

w surowicy. Klirens u mężczyzn był o około 20% większy niż u kobiet. Klirens zwiększał się proporcjonalnie do masy ciała i zmniejszał się po przekroczeniu wieku 40 lat. Wpływ tych zmiennych na klirens rybawiryny wydaje się mieć ograniczone znaczenie kliniczne ze względu na istotną zmienność resztkową nieuwzględnioną przez ten model.

Dzieci i młodzież

Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Rebetol i peginterferonu alfa-2b po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oceniano w badaniu klinicznym. U dzieci i młodzieży otrzymujących odpowiednią do powierzchni ciała dawkę peginterferonu alfa-2b wynoszącą 60 µg/m² pc./tydzień, szacunkowy wskaźnik ekspozycji w odstępie pomiędzy kolejnymi dawkami po przekształceniu logarytmicznym był o 58% (90% CI: 141-177%) wyższy niż u osób dorosłych otrzymujących dawkę 1,5 µg/kg mc./tydzień. Farmakokinetyka produktu leczniczego Rebetol (standaryzowana na dawkę) w tym badaniu była zbliżona do zaobserwowanej we wcześniejszym badaniu produktu leczniczego Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych.

Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Rebetol w kapsułkach i interferonu alfa-2b po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zebrano w **Tabeli 15**. Farmakokinetyka produktu leczniczego Rebetol i interferonu alfa-2b (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

| Tabela 15 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla interferonu alfa-2b i produktu leczniczego Rebetol kapsułki u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po podaniu wielokrotnym | | |
|--|---|---|
| Parametr | Rebetol 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (n = 17) | Interferon alfa-2b 3 miliony j.m./m ² pc. 3 razy w tygodniu (n = 54) |
| T _{max} (h) | 1,9 (83) | 5,9 (36) |
| C _{max} (ng/ml) | 3275 (25) | 51 (48) |
| AUC* | 29 774 (26) | 622 (48) |
| Klirens l/h/kg | 0,27 (27) | Nieoznaczany |

*AUC₁₂ (ng.h/ml) dla produktu leczniczego Rebetol; AUC₀₋₂₄ (j.m.h/ml) dla interferonu alfa-2b

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rybawiryna

U wszystkich badanych gatunków zwierząt rybawiryna w dawkach dużo mniejszych niż zalecane u ludzi jest embriotoksyczna lub teratogenna, lub wykazuje oba te działania. Obserwowano nieprawidłowości w budowie czaszki, podniebienia, oka, żuchwy, kończyn, układu kostnego oraz przewodu pokarmowego. Częstość występowania i stopień ciężkości działania teratogennego zwiększał się ze zwiększeniem dawki rybawiryny. Przeżywalność płodów i nowo narodzonych zwierząt była zmniejszona.

W badaniach toksyczności u młodych szczurów, którym od 7. do 63. dnia po urodzeniu podawano 10, 25 i 50 mg rybawiryny/kg, obserwowano zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu, które w następstwie objawiało się nieznacznym zmniejszeniem masy ciała, długości ciemieniowo-pośladkowej i długości kości. Po zakończeniu okresu zdrowienia, zmiany dotyczące kości piszczelowej i udowej były nieznaczne, chociaż ogólnie statystycznie znamienne w porównaniu do grupy kontrolnej u osobników męskich dla wszystkich dawek oraz u osobników żeńskich, którym podawano dwie najwyższe dawki, w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie obserwowano zmian histopatologicznych w kościach. Nie obserwowano wpływu rybawiryny na rozwój neurobehawioralny i układu rozrodczego. Stężenia w osoczu, osiągnięte u młodych szczurów, były poniżej stężeń w osoczu u ludzi stosujących dawki terapeutyczne.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że rybawiryna w pierwszej kolejności uszkadza erytrocyty. Wkrótce po rozpoczęciu podawania występuje niedokrwistość, która szybko ustępuje po zakończeniu leczenia.

W 3. i 6. miesięcznych badaniach na myszach wykonanych w celu oceny wpływu rybawiryny na jądra i nasienie, nieprawidłowości w nasieniu występowały po podaniu dawek 15 mg/kg i większych. Dawki te powodują u zwierząt narażenie układowe znacznie mniejsze od osiąganego u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. Po zaprzestaniu podawania całkowite ustąpienie zaburzeń czynności jąder spowodowanych przez rybawirynę następuje w ciągu jednego lub dwóch cykli spermatogenezy (patrz punkt 4.6).

Badania genotoksyczności wykazały, że rybawiryna wykazuje pewne działanie genotoksyczne. Rybawiryna była aktywna w Teście Transformacji Balb/3T3, przeprowadzanym w warunkach *in vitro*. Działanie genotoksyczne było obserwowane w teście chłoniaka u myszy, a w dawkach 20-200 mg/kg w teście mikrojądrowym u myszy. Test dominującej letalności u szczurów był negatywny, co wskazuje, że mutacje powstające u szczurów nie są przekazywane w plemnikach.

Typowe badania działania rakotwórczego u gryzoni, w których stopień narażenia w porównaniu do ekspozycji u ludzi w czasie leczenia był mały (u szczurów współczynnik 0,1, a u myszy 1), nie wykazały działania rakotwórczego rybawiryny. Ponadto, w 26 tygodniowym badaniu działania rakotwórczego u szczepu heterozygotycznych myszy p53(+/-) rybawiryna w największej tolerowanej dawce 300 mg/kg nie powodowała rozwoju guzów (współczynnik narażenia na podstawie stężenia w osoczu około 2,5 w porównaniu do ekspozycji u ludzi). Badania te sugerują, że rakotwórcze działanie rybawiryny u ludzi jest nieprawdopodobne.

Rybawiryna z interferonem

Rybawiryna stosowana w leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b nie powodowała żadnych innych działań niepożądanych, których nie obserwowano wcześniej po podaniu każdego z tych leków osobno. Główną zmianą związaną z leczeniem była przemijająca, łagodna do umiarkowanej, niedokrwistość. Stopień jej nasilenia był większy niż po zastosowaniu każdego leku z osobna.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek

Tusz

Szelak
Glikol propylenowy
Wodorotlenek amonu
Barwnik (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki produktu leczniczego Rebetol pakowane są w blistry z chlorku poliwinylu (PVC)/polietylenu (PE)/chlorku poliwinylidenu (PVdC).

Opakowanie zawiera 84, 112, 140 lub 168 kapsulek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

| | |
|-----------------|---------------------|
| EU/1/99/107/001 | 84 kapsułki twarde |
| EU/1/99/107/005 | 112 kapsulek twarde |
| EU/1/99/107/002 | 140 kapsulek twarde |
| EU/1/99/107/003 | 168 kapsulek twarde |

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 maja 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebetol 40 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 40 mg rybawiryny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml produktu leczniczego Rebetol zawiera 142 mg sorbitolu i 300 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty, bezbarwny do blado- lub jasnożółtego, roztwór doustny

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rebetol, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dzieci i młodzieży (dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzież) wcześniej nieleczonych i bez cech dekomensacji czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Dawkowanie

Rebetol musi być stosowany w leczeniu skojarzonym, zgodnie z opisem w punkcie 4.1. Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w celu uzyskania szczegółowych informacji o tym produkcie leczniczym oraz zaleceniach dotyczących dawkowania i jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Rebetol.

Rebetol roztwór doustny jest dostępny w stężeniu 40 mg/ml.

Rebetol roztwór doustny podaje się doustnie w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem), z posiłkiem.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 3 lat nie są dostępne.

Dawkowanie produktu leczniczego Rebetol u dzieci i młodzieży zależy od masy ciała pacjenta. Na przykład dawkę produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b w przeliczeniu na masę ciała przedstawiono w **Tabeli 1**. Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol, ponieważ niektóre schematy dawkowania leków stosowanych w skojarzeniu nie podlegają wytycznym dotyczącym dawkowania produktu leczniczego Rebetol przedstawionym w **Tabeli 1**.

W badaniach klinicznych wykonanych w tej populacji Rebetol stosowano w dawce 15 mg/kg mc./dobę (**Tabela 1**).

| Tabela 1 Rebetol roztwór doustny – dawkowanie u dzieci i młodzieży podczas stosowania produktu w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b | |
|--|-----------------------------------|
| Masa ciała (kg) | Odmierzona dawka (rano / wieczór) |
| 10-12 | 2 ml / 2 ml |
| 13-14 | 3 ml / 2 ml |
| 15-17 | 3 ml / 3 ml |
| 18-20 | 4 ml / 3 ml |
| 21-22 | 4 ml / 4 ml |
| 23-25 | 5 ml / 4 ml |
| 26-28 | 5 ml / 5 ml |
| 29-31 | 6 ml / 5 ml |
| 32-33 | 6 ml / 6 ml |
| 34-36 | 7 ml / 6 ml |
| 37-39 | 7 ml / 7 ml |
| 40-41 | 8 ml / 7 ml |
| 42-44 | 8 ml / 8 ml |
| 45-47 | 9 ml / 8 ml |

Pacjenci o masie ciała > 47 kg, zdolni do połknięcia kapsułek, mogą przyjmować równoważną dawkę rybawiryny w postaci kapsułek o mocy 200 mg w dwóch dawkach podzielonych (patrz ChPL dla produktu leczniczego Rebetol w postaci kapsułek).

Modyfikacja dawkowania w przypadku działań niepożądanych

Zmniejszenie dawki produktu leczniczego Rebetol zależy od początkowego dawkowania produktu leczniczego Rebetol, które z kolei zależy od produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol.

W przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, potencjalnie związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Rebetol, dawkę produktu leczniczego Rebetol należy zmodyfikować lub należy przerwać leczenie, jeśli jest to uzasadnione, do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia jego nasilenia.

Tabela 2 przedstawia wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania oraz przerwania leczenia na podstawie stężenia hemoglobiny oraz stężenia bilirubiny niezwiązanej.

Dane dotyczące dzieci i młodzieży z chorobą serca nie są dostępne (patrz punkt 4.4).

| Tabela 2 Postępowanie w przypadku działań niepożądanych | | |
|--|--|---|
| Wartości laboratoryjne | Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Rebetol*, jeśli: | Przerwać stosowanie produktu leczniczego Rebetol, jeśli: |
| Hemoglobina u pacjentów bez choroby serca | < 10 g/dl | < 8,5 g/dl |
| Bilirubina niezwiązana | - | > 5 mg/dl (przez > 4 tygodnie) (dzieci i młodzież, leczenie interferonem alfa-2b), lub > 4 mg/dl (przez > 4 tygodnie) (dzieci i młodzież, leczenie peginterferonem alfa-2b) |

*U dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rebetol i peginterferonem alfa-2b, dawkę produktu leczniczego Rebetol najpierw zmniejsza się do 12 mg/kg mc. na dobę, a następnie do 8 mg/kg mc. na dobę.

U dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rebetol i interferonem alfa-2b, dawkę produktu leczniczego Rebetol zmniejsza się do 7,5 mg/kg mc. na dobę.

W przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, potencjalnie związanego z przyjmowaniem produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol, należy zapoznać się z ChPL tych produktów leczniczych, ponieważ niektóre schematy dawkowania leków stosowanych w skojarzeniu nie podlegają wytycznym dotyczącym modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Rebetol i (lub) wytycznym dotyczącym przerwania leczenia przedstawionym w **Tabeli 2**.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzież)

Produkt leczniczy Rebetol można stosować w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b (patrz punkt 4.4). Wybór postaci farmaceutycznej produktu leczniczego Rebetol zależy od indywidualnych cech pacjenta.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rybawiryny w skojarzeniu z lekami działającymi bezpośrednio na wirusy w tej grupie pacjentów. Dane nie są dostępne.

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w celu uzyskania dodatkowych zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania leków.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka produktu leczniczego Rebetol zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszenia klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2). Dlatego zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rebetol ocenić czynność nerek. Dorośli pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) powinni otrzymywać naprzemiennie dawki dobowe wynoszące 200 mg i 400 mg. Dorośli pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, *End Stage Renal Disease*) lub pacjenci poddawani hemodializie powinni przyjmować produkt leczniczy Rebetol w dawce wynoszącej 200 mg na dobę. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przedstawiono w **Tabeli 3**. Pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości. Dane dotyczące modyfikacji dawkowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne.

| Klirens kreatyniny | Dawka produktu leczniczego Rebetol (dobowa) |
|---------------------------|---|
| 30 do 50 ml/min | Naprzemiennie dawki 200 mg i 400 mg, co drugi dzień |
| Poniżej 30 ml/min | 200 mg na dobę |
| Hemodializa (ESRD) | 200 mg na dobę |

Zaburzenia czynności wątroby

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce produktu leczniczego Rebetol u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Stosowanie u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, patrz odpowiednie ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol.

Sposób podawania

Rebetol należy podawać doustnie z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.3). U kobiet w wieku rozrodczym, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia.
- Karmienie piersią.
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).
- Hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach dotyczących tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Rebetol musi być stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL (peg)interferonu alfa w celu uzyskania szczegółowych zaleceń dotyczących monitorowania i postępowania w przypadku działań niepożądanych wymienionych poniżej oraz z innymi środkami ostrożności związanymi ze stosowaniem (peg)interferonu alfa.

Stosowanie produktu leczniczego Rebetol w leczeniu skojarzonym z (peg)interferonem alfa jest związane z występowaniem kilku ciężkich działań niepożądanych. Należą do nich:

- ciężkie zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (takie jak depresja, myśli samobójcze, próby samobójcze i agresywne zachowanie, itp.),
- zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, które może być nieodwracalne u niektórych pacjentów,
- zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę (TSH) u dzieci i młodzieży,
- ciężkie zaburzenia widzenia,
- zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia.

Dzieci i młodzież

Podjęciem decyzję o nieodraczaniu leczenia skojarzonego z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu, co u niektórych pacjentów może być nieodwracalne. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

Hemoliza

W badaniach klinicznych do 14% dorosłych pacjentów i 7% dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b miało zmniejszone stężenie hemoglobiny < 10 g/dl. Chociaż Rebetol nie wywiera bezpośredniego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, niedokrwistość związana z podawaniem produktu leczniczego Rebetol może być przyczyną niewydolności serca lub zaostrzenia objawów choroby wieńcowej, albo wystąpienia obu tych objawów. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt leczniczy Rebetol u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie (patrz punkt 4.3). Stan wydolności serca musi być oceniony przed rozpoczęciem leczenia i monitorowany w trakcie leczenia; jeżeli wystąpi pogorszenie, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.2).

Układ sercowo-naczyniowy

Dorośli pacjenci z zastoinową chorobą serca, zawałem serca i (lub) zaburzeniami rytmu serca stwierdzonymi obecnie lub w wywiadzie muszą być dokładnie monitorowani. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) odpowiadają zazwyczaj na konwencjonalne leczenie, ale mogą wymagać zaprzestania leczenia. Dane dotyczące dzieci lub młodzieży z chorobą serca w wywiadzie nie są dostępne.

Ryzyko teratogenne

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rebetol lekarz musi poinformować zarówno mężczyzn, jak i kobiety o ryzyku teratogennego działania produktu leczniczego Rebetol, konieczności ciągłego stosowania skutecznej metody antykoncepcji, ryzyku braku skuteczności metod antykoncepcji oraz możliwych konsekwencjach zajścia w ciążę podczas lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Rebetol (patrz punkt 4.6). Laboratoryjne monitorowanie ciąży, patrz punkt Badania laboratoryjne.

Ostre reakcje nadwrażliwości

W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny) należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Rebetol i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia przemijającej wysypki nie ma konieczności przerwania leczenia.

Czynność wątroby

Każdy pacjent, u którego wystąpi znaczne zaburzenie czynności wątroby w czasie leczenia, musi być dokładnie monitorowany. Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w celu uzyskania zaleceń dotyczących przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka produktu leczniczego Rebetol zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszenia klirensu kreatyniny. Dlatego zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rebetol ocenić czynność nerek. Ze względu na istotne zwiększenie stężenia rybawiryny w osoczu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki produktu leczniczego Rebetol u dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min. Dane dotyczące modyfikacji dawkowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne (patrz punkty 4.2 i 5.2). Podczas leczenia należy ściśle monitorować stężenia hemoglobiny i podejmować działania korygujące w razie potrzeby (patrz punkt 4.2).

Potencjalne nasilenie immunosupresji

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku kostnego występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i produktu leczniczego Rebetol jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków (patrz punkt 4.5).

Współistniejące zakażenie wirusami HCV i HIV

Toksyczność mitochondrialna oraz kwasica mleczanowa:

Należy zachować ostrożność u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HIV i HCV, którzy otrzymują leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI, szczególnie ddi

i d4T) i jednocześnie są leczeni interferonem alfa i rybawiryną. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leki z grupy NRTI, lekarz powinien w czasie stosowania produktu leczniczego Rebetol dokładnie monitorować wskaźniki świadczące o toksyczności mitochondrialnej oraz kwasicy mleczanowej. Szczegółowe informacje, patrz punkt 4.5.

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusami HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. cART, *combined anti-retroviral therapy*), może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV, należą leczenie dydanozyną oraz podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy krwi.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusami HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwretrowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby powinni być dokładnie monitorowani poprzez ocenianie stopnia nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w celu uzyskania zaleceń dotyczących przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania. U pacjentów, u których następuje zwiększenie dekompensacji czynności wątroby, należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby i ponownie rozpocząć leczenie ARV.

Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV

U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawiryną oraz cART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV. Pomimo, że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez zmniejszenie dawki, w tej grupie pacjentów powinno być prowadzone dokładne monitorowanie parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.2 oraz poniżej „Testy laboratoryjne” oraz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol i zydowudyną występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości; dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Rebetol i zydowudyny (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+

W przypadku pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l dostępny jest ograniczony zasób danych o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia (N = 25). Dlatego też w czasie leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4+ wymagana jest szczególna ostrożność.

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, które mają być stosowane jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu poznania oraz umiejętnego postępowania z działaniem toksycznym specyficznym dla każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu leczniczego Rebetol.

Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać standardowe badania morfologii krwi, badania biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, stężenie kreatyniny w surowicy, testy wątrobowe, kwas moczowy) oraz testy ciążowe. Wartości początkowe przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rebetol dzieci i młodzieży, które można uważać za obowiązujące:

Hemoglobina ≥ 11 g/dl (kobiety); ≥ 12 g/dl (mężczyźni)

Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Podczas leczenia należy okresowo oznaczać wiramię HCV-RNA (patrz punkt 4.2).

Z powodu hemolizy, w czasie leczenia produktem leczniczym Rebetol może zwiększać się stężenie kwasu moczowego. Dlatego pacjentów predysponowanych należy dokładnie monitorować ze względu na możliwość wystąpienia dny moczanowej.

Informacje o substancjach pomocniczych

Produkt ten zawiera sacharozę i sorbitol. Z tego powodu pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem izomaltazy sacharozy nie powinni go przyjmować.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem wyizolowanych mikrosomów wątroby ludzkiej i szczurzej wykazały, że metabolizm produktu leczniczego Rebetol nie zależy od cytochromu P450. Rebetol nie hamuje układu enzymatycznego cytochromu P450. Brak dowodów z badań toksykologicznych na to, aby produkt leczniczy Rebetol pobudzał enzymy wątrobowe. Dlatego ryzyko wystąpienia interakcji związanych z cytochromem P450 jest minimalne.

Rebetol, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną. Należy unikać stosowania pegylowanych interferonów alfa i produktu leczniczego Rebetol jednocześnie z azatiopryną. W indywidualnych przypadkach, w których korzyści z podawania produktu leczniczego Rebetol jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą kontrolę hematologiczną podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności i w razie ich wystąpienia zakończyć leczenie tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Rebetol z innymi produktami leczniczymi, poza interferonem alfa-2b oraz lekami zobojętniającymi.

Nie stwierdzono występowania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy produktem leczniczym Rebetol a peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b w badaniu farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym.

Leki zobojętniające

Biodostępność produktu leczniczego Rebetol podawanego w dawce 600 mg zmniejszyła się po jednoczesnym podaniu leków zobojętniających zawierających magnez, glin i symetykon; AUC_{0-12h} zmniejszyło się o 14%. Być może zmniejszenie biodostępności wykazane w tym badaniu było spowodowane opóźnieniem pasażu produktu leczniczego Rebetol lub zmianą wartości pH. Interakcji tej nie uważa się za klinicznie istotną.

Analogi nukleozydowe

Zastosowanie analogów nukleozydowych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. W badaniu farmakologicznym *in vitro* produkt leczniczy Rebetol zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych. Działanie to może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. dydanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Rebetol i dydanozyny. Istnieją doniesienia o przypadkach toksyczności mitochondrialnej, w szczególności kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki. Niektóre z nich prowadziły do zgonu (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania produktu leczniczego Rebetol, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna jako część schematu leczenia zakażenia wirusem HIV, obserwowano nasilenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Rebetol i zydowudyny z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia

niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym (ang. ART, *antiretroviral therapy*). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie niedokrwistość wywołaną stosowaniem zydowudyny.

Możliwość wystąpienia interakcji utrzymuje się do 2 miesięcy (pięć okresów półtrwania produktu leczniczego Rebetol) po zakończeniu leczenia z powodu długiego okresu półtrwania produktu leczniczego Rebetol (patrz punkt 5.2).

Nie ma dowodów, że produkt leczniczy Rebetol wchodzi w interakcje z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy czy inhibitorami proteaz.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjentki

Kobietom w ciąży nie wolno podawać produktu leczniczego Rebetol (patrz punkty 4.3 i 5.3). Należy zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę przez pacjentkę (patrz punkt 5.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. W tym okresie należy wykonywać rutynowe, comiesięczne testy ciążowe. Jeżeli w okresie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu, kobieta zajdzie w ciążę, musi być poinformowana o znacznym ryzyku uszkodzenia płodu przez produkt leczniczy Rebetol (patrz punkt 4.4).

Pacjenci i ich partnerki

Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zajścia w ciążę przez kobiety, będące partnerkami pacjentów przyjmujących Rebetol (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.3). Produkt leczniczy Rebetol gromadzi się wewnątrz komórek i jest usuwany z organizmu bardzo powoli. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Rebetol zawarty w nasieniu może oddziaływać teratogenicznie lub genotoksycznie na ludzki zarodek i (lub) płód. Wyniki dotyczące prospektywnej obserwacji około 300 ciąż z występującym ze strony ojca narażeniem na produkt leczniczy Rebetol nie wykazały zwiększonego ryzyka wad rozwojowych w porównaniu z populacją ogólną. Nie zaobserwowano również żadnych charakterystycznych wad rozwojowych. Jednakże, pacjenci lub ich partnerki w wieku rozrodczym powinni być poinformowani o konieczności stosowania skutecznych środków zapobiegania ciąży w czasie leczenia produktem leczniczym Rebetol i przez siedem miesięcy po jego zakończeniu. W tym czasie co miesiąc należy wykonywać rutynowe testy ciążowe. Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą być poinstruowani, aby w czasie stosunku stosowali prezerwatywy w celu zminimalizowania ryzyka przekazania produktu leczniczego Rebetol partnerce.

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Rebetol jest przeciwwskazane w okresie ciąży. W badaniach przedklinicznych wykazano, że produkt leczniczy Rebetol ma działanie teratogenne i genotoksyczne (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Rebetol przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia rybawiryną.

Płodność

Dane przedkliniczne

- Płodność: w badaniach na zwierzętach produkt leczniczy Rebetol ma przemijający wpływ na spermatogenezę (patrz punkt 5.3).
- Teratogenność: u wszystkich gatunków zwierząt, u których wykonano odpowiednie badania, wykazano, że produkt leczniczy Rebetol ma znaczące działanie teratogenne i (lub) może powodować obumarcie zarodka. Działania te obserwowano po podaniu dawek 20-krotnie mniejszych niż dawki zalecane u ludzi (patrz punkt 5.3).
- Genotoksyczność: produkt leczniczy Rebetol indukuje działanie genotoksyczne (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rebetol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże zdolność tę mogą zaburzać inne produkty lecznicze, które stosowane są w leczeniu skojarzonym. Dlatego należy ostrzec pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpi uczucie zmęczenia, senność lub splątanie, żeby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Głównym problemem z zakresu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rebetol jest niedokrwistość hemolityczna występująca w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Niedokrwistość hemolityczna związana z leczeniem produktem leczniczym Rebetol może prowadzić do pogorszenia czynności serca i (lub) nasilenia występującej wcześniej choroby serca. U niektórych pacjentów obserwowano również związane z hemolizą zwiększenie stężenia kwasu moczowego oraz bilirubiny niezwiązanej.

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie obserwowano głównie w badaniach klinicznych i (lub) jako działania niepożądane leku zgłaszane spontanicznie podczas stosowania produktu leczniczego Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b.

Należy zapoznać się z odpowiednimi ChPL produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Rebetol w celu uzyskania dodatkowych informacji o działaniach niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem tych produktów.

Dzieci i młodzież

Leczenie skojarzone z peginterferonem alfa-2b

W badaniu klinicznym z udziałem 107 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b, modyfikacje dawek były konieczne u 25% pacjentów, najczęściej z powodu niedokrwistości, neutropenii i utraty masy ciała. Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży był zazwyczaj zbliżony do działań niepożądanych obserwowanych u osób dorosłych, chociaż u dzieci może wystąpić zahamowanie wzrostu. Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem pegylowanego interferonu alfa-2b i produktu leczniczego Rebetol zaobserwowano zahamowanie wzrostu, powodujące u niektórych pacjentów niższy wzrost (patrz punkt 4.4). Utrata masy ciała i zahamowanie wzrostu występowały bardzo często podczas leczenia (pod koniec leczenia, średnie zmniejszenie percentyla masy ciała i wzrostu w stosunku do początku leczenia, wynosiło odpowiednio 15 percentyli i 8 percentyli), a przy tym zahamowaniu uległo tempo wzrostu (< 3 percentyli u 70% pacjentów).

Pod koniec 24 tygodniowego okresu obserwacji po leczeniu u wszystkich pacjentów, średnie zmniejszenie percentyla wzrostu i masy ciała, w stosunku do początku leczenia, nadal wynosiło odpowiednio 3 percentyle oraz 7 percentyli, a u 20% dzieci, które kontynuowały leczenie, zaobserwowano zahamowanie wzrostu (tempo wzrostu < 3 percentyli). Do trwającego 5 lat badania z długotrwałą obserwacją kontrolną włączono dziewięćdziesięcioro czworo spośród 107 dzieci.

Wpływ na wzrost był mniejszy u dzieci leczonych przez 24 tygodnie niż u tych, które leczono przez 48 tygodni. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni stwierdzono zmniejszenie wzrostu odpowiednio o 1,3 oraz 9,0 percentyla w stosunku do wieku. U dwudziestu czterech procent dzieci (11/46) leczonych przez 24 tygodnie i 40% dzieci (19/48) leczonych przez 48 tygodni w okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia 5-letniej długotrwałej obserwacji kontrolnej wykazano zmniejszenie wzrostu o ponad 15 percentyli w stosunku do wieku w porównaniu z poziomem początkowym sprzed leczenia. U jedenastu procent dzieci (5/46) leczonych przez 24 tygodnie i 13% dzieci (6/48) leczonych przez 48 tygodni obserwowano zmniejszenie wzrostu o ponad 30 percentyli w stosunku do wieku w porównaniu z poziomem początkowym w okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia 5-letniej, długotrwałej obserwacji kontrolnej. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni odnotowano zmniejszenie masy ciała odpowiednio o 1,3 oraz 5,5 percentyla w stosunku do wieku. W okresie wyznaczonym od daty poprzedzającej rozpoczęcie leczenia do zakończenia długotrwałej obserwacji kontrolnej u dzieci leczonych przez 24 tygodnie i 48 tygodni wartość wskaźnika masy ciała (BMI) zmniejszyła się odpowiednio o 1,8 oraz 7,5 percentyla. Zmniejszenie średniego percentyla wzrostu po 1 roku długotrwałej obserwacji było najbardziej wyraźne wśród dzieci w wieku przedpokwitaniowym. U dzieci leczonych przez 48 tygodni obserwowane w fazie leczenia zmniejszenie wzrostu, masy ciała i wartości BMI w porównaniu z populacją standardową nie w pełni powróciło do normy na zakończenie okresu długotrwałej obserwacji kontrolnej (patrz punkt 4.4).

W fazie leczenia w tym badaniu najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów były: gorączka (80%), bóle głowy (62%), neutropenia (33%), uczucie zmęczenia (30%), utrata apetytu (29%) i rumień w miejscu wstrzyknięcia (29%). Tylko 1 pacjent przerwał leczenie w wyniku działania niepożądanego (małopłytkowość). Większość działań niepożądanych zaobserwowanych w tym badaniu miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Ciężkie działania niepożądane zaobserwowano u 7% (8/107) wszystkich pacjentów i obejmowały one ból w miejscu wstrzyknięcia (1%), bóle kończyn (1%), bóle głowy (1%), neutropenię (1%) i gorączkę (4%). Ważnymi działaniami niepożądanymi, jakie wystąpiły po zastosowaniu leczenia w tej populacji pacjentów, były: nerwowość (8%), agresja (3%), złość (2%), depresja/obniżenie nastroju (4%) i niedoczynność tarczycy (3%), a 5 pacjentów otrzymało leczenie lewotyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy/podwyższonego stężenia TSH.

Leczenie skojarzone z interferonem alfa-2b

W badaniach klinicznych z udziałem 118 dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 16 lat, leczonych produktem Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b, u 6% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Chociaż występuje specyficzne dla dzieci i młodzieży niebezpieczeństwo zahamowania rozwoju fizycznego wyrażane jako zmniejszenie percentyla wzrostu (średnie zmniejszenie o 9 percentyli) i masy ciała (średnie zmniejszenie o 13 percentyli) w czasie leczenia, profil działań niepożądanych w badanej, ograniczonej populacji dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. W 5-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia średni wzrost dzieci pozostawał na 44. percentylu, czyli poniżej mediany dla reprezentatywnej populacji i poniżej średniego wzrostu wyjściowego (48. percentyla). U dwudziestu (21%) z 97 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, w tym u 10 z tych 20 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 30 percentyli od rozpoczęcia leczenia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji (do 5 lat). U 14 spośród tych dzieci dostępne były dane dotyczące ostatecznego wzrostu w wieku dojrzałym, według których w 12 przypadkach niedobór wzrostu > 15 percentyli obserwowano nadal po upływie 10 do 12 lat od zakończenia leczenia. Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem interferonu alfa-2b i produktu leczniczego Rebetol zaobserwowano zahamowanie wzrostu, powodujące u niektórych pacjentów niższy wzrost ostateczny w wieku dojrzałym. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla wzrostu od rozpoczęcia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

Ponadto w czasie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano także inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo odczyn w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, jadłowstręt, wymioty i labilność emocjonalna występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. U 30% pacjentów była konieczna modyfikacja dawki najczęściej z powodu niedokrwistości i neutropenii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży

Dane na temat działań niepożądanych wymienionych w **Tabeli 4** pochodzą z dwóch wielośrodkowych badań klinicznych przeprowadzonych w grupie dzieci i młodzieży z zastosowaniem leczenia produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

| Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane bardzo często, często i niezbyt często w grupie dzieci i młodzieży w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b | |
|--|---|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Bardzo często: | Zakażenie wirusowe, zapalenie gardła |
| Często: | Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, paciorkowcowe zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, ropień okołozębowy, grypa, opryszczka warg, opryszczka, zakażenia dróg moczowych, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit |
| Niezbyt często: | Zapalenie płuc, glistnica, owsica, półpasiec, zapalenie tkanki podskórnej |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | |
| Często: | Nieokreślone nowotwory |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Bardzo często: | Niedokrwistość, neutropenia |
| Często: | Trombocytopenia, limfadenopatia |
| Zaburzenia endokrynologiczne | |
| Bardzo często: | Niedoczynność tarczycy |
| Często: | Nadczynność tarczycy, wirylizm |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Bardzo często: | Jadłowstręt, zwiększenie łaknienia, zmniejszenie łaknienia |
| Często: | Hipertrójglicerydemia, hiperurykemia |
| Zaburzenia psychiczne | |
| Bardzo często: | Depresja, bezsenność, labilność emocjonalna |
| Często: | Myśli samobójcze, agresja, splątanie, labilność emocjonalna, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, lęk, zmiany nastroju, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykle sny, apatia |
| Niezbyt często: | Nietypowe zachowania, obniżenie nastroju, zaburzenia emocjonalne, uczucie strachu, koszmary nocne |
| Zaburzenia układu nerwowego | |

| Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane bardzo często, często i niezbyt często w grupie dzieci i młodzieży w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b | |
|--|--|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| Bardzo często: | Ból głowy, zawroty głowy |
| Często: | Hiperkineza, drżenia, dysfonia, parestezje, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, zaburzenia koncentracji, senność, zaburzenia uwagi, obniżona jakość snu |
| Niezbyt często: | Nerwoból, letarg, pobudzenie psychoruchowe |
| Zaburzenia oka | |
| Często: | Zapalenie spojówek, bóle gałek ocznych, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych |
| Niezbyt często: | Krwotoki spojówkowe, świąd oka, zapalenie rogówki, nieostre widzenie, światłowstręt |
| Zaburzenia uszu i błędnika | |
| Często: | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Zaburzenia serca | |
| Często: | Tachykardia, kołatanie serca |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Często: | Bładość, zaczerwienienie |
| Niezbyt często: | Niedociśnienie tętnicze |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Często: | Duszność, przyspieszenie oddechu, krwawienia z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, bóle gardła i krtani |
| Niezbyt często: | Świsty, dyskomfort w nosie |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Bardzo często: | Bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, biegunka, nudności |
| Często: | Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, dyspepsja, zapalenie kącików ust, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia dotyczące odbyticy, zaburzenia dotyczące żołądka i jelit, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia dotyczące zębów, dyskomfort w żołądku, bóle jamy ustnej |
| Niezbyt często: | Zapalenie dziąseł |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Często: | Nieprawidłowa czynność wątroby |
| Niezbyt często: | Powiększenie wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Bardzo często: | Łysienie, wysypka |
| Często: | Świąd, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, nadmierna potliwość, trądzik, zaburzenia dotyczące skóry, zaburzenia dotyczące paznokci, odbarwienia skóry, suchość skóry, rumień, siniaki |
| Niezbyt często: | Zaburzenia pigmentacji, atopowe zapalenie skóry, złuszczenie skóry |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |

| Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane bardzo często, często i niezbyt często w grupie dzieci i młodzieży w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b | |
|--|---|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| Bardzo często: | Ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy |
| Często: | Bóle kończyn, bóle pleców, skurcze mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Często: | Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia dotyczące oddawania moczu, nietrzymanie moczu, białkomocz |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | |
| Często: | <u>Kobiety</u> : brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia dotyczące pochwy <u>Mężczyźni</u> : ból jąder |
| Niezbyt często: | <u>Kobiety</u> : bolesne miesiączkowanie |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Bardzo często: | Zmęczenie, dreszcze, gorączka, choroba grypopodobna, osłabienie, złe samopoczucie, drażliwość |
| Często: | Ból w klatce piersiowej, obrzęk, dolegliwości bólowe, uczucie zimna |
| Niezbyt często: | Dyskomfort w klatce piersiowej, bóle twarzy |
| Badania diagnostyczne | |
| Bardzo często: | Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku] |
| Często: | Zwiększenie stężenia tyreotropiny, zwiększenie stężenia tyreoglobuliny |
| Niezbyt często: | Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko tarczycy |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | |
| Często: | Uszkodzenia skóry |
| Niezbyt często: | Stłuczenia |

Większość nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w badaniu klinicznym produktu leczniczego Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby krwinek białych, płytek krwi, neutrofilów oraz zwiększenie stężenia bilirubiny mogą wymagać zmniejszenia dawek lub całkowitego przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Wprawdzie u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b w badaniu klinicznym obserwowano nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, to jednak wartości te powróciły do poziomu wyjściowego w okresie kilku tygodni po zakończeniu leczenia.

Dorośli

Działania niepożądane zgłaszane z częstością > 10% u dorosłych pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebetol w kapsułkach w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub pegylovanym interferonem alfa-2b przez 1 rok były także obserwowane u dzieci i młodzieży. Profil rzadziej występujących działań niepożądanych był również podobny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u dorosłych

Dane na temat działań niepożądanych wymienionych w **Tabeli 5** pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych w grupie dorosłych, nieleczonych wcześniej pacjentów, u których leczenie trwało 1 rok oraz z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W **Tabeli 5** wymieniono także pewną liczbę działań niepożądanych, generalnie przypisanych terapii interferonem, ale zgłoszonych w kontekście leczenia zakażenia wirusowego zapalenia wątroby typu C (w skojarzeniu z produktem

lecznicy Rebetol). Należy także odnieść się do tych działań niepożądanych wymienionych w ChPL interferonu alfa-2b i peginterferonu alfa-2b, które mogą być przypisywane monoterapii interferonami. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: 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 nieznana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

| Tabela 5 Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Rebetol stosowanego w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b | |
|---|--|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Bardzo często: | Zakażenie wirusowe, zapalenie gardła |
| Często: | Zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenia dróg moczowych |
| Niezbyt często: | Zakażenie dolnych dróg oddechowych |
| Rzadko: | Zapalenie płuc* |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | |
| Często: | Nieokreślone nowotwory |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Bardzo często: | Niedokrwistość, neutropenia |
| Często: | Niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia |
| Bardzo rzadko: | Niedokrwistość aplastyczna* |
| Nieznana: | Aplazja czerwonych krwinek, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Niezbyt często: | Nadwrażliwość na leki |
| Rzadko: | Sarkoidoza*, reumatoidalne zapalenie stawów (świeżo rozpoznane lub zaostrzenie objawów) |
| Nieznana: | Zespół Vogta-Koyanagiego-Harady, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie naczyń, ostre reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja |
| Zaburzenia endokrynologiczne | |
| Często: | Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Bardzo często: | Jadłowstręt |
| Często: | Hiperglikemia, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia |
| Niezbyt często: | Cukrzyca, hipertrójglicydemia* |
| Zaburzenia psychiczne | |
| Bardzo często: | Depresja, lęk, labilność emocjonalna, bezsenność |
| Często: | Myśli samobójcze, psychoza, zachowanie agresywne, splątanie, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego, apatia, niezwykle sny, płaczliwość |
| Niezbyt często: | Próby samobójcze, napady paniki, omamy |
| Rzadko: | Zaburzenia afektywne dwubiegunowe* |
| Bardzo rzadko: | Samobójstwo* |
| Nieznana: | Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi*, |

| Tabela 5 Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Rebetol stosowanego w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b | |
|---|---|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| | mania*, zmiana stanu psychicznego |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Bardzo często: | Ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia koncentracji |
| Często: | Amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, parestezje, dysfonia, utrata smaku, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku |
| Niezbyt często: | Neuropatia, neuropatia obwodowa |
| Rzadko: | Napady padaczkowe (drgawki)* |
| Bardzo rzadko: | Krwawienie mózgowe*, niedokrwienie naczyńwomózgowe*, encefalopatia*, polineuropatia* |
| Nieznana: | Porażenie nerwu twarzowego, mononeuropatie |
| Zaburzenia oka | |
| Często: | Zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko |
| Rzadko: | Krwotoki siatkówkowe*, retinopatie (włączając obrzęk płamki żółtej)*, zamknięcie światła tętnicy siatkówki*, zamknięcie światła żyły siatkówki*, zapalenie nerwu wzrokowego*, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego*, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia*, wysiękowe zapalenie siatkówki |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| Często: | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, ból ucha |
| Zaburzenia serca | |
| Często: | Kołatanie serca, tachykardia |
| Niezbyt często: | Zawał mięśnia sercowego |
| Rzadko: | Kardiomiopatia, arytmia* |
| Bardzo rzadko: | Niedokrwienie mięśnia sercowego* |
| Nieznana: | Wysięk osierdziowy*, zapalenie osierdzia* |
| Zaburzenia naczyńwowe | |
| Często: | Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca |
| Rzadko: | Zapalenie naczyń |
| Bardzo rzadko: | Niedokrwienie obwodowe* |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Bardzo często: | Duszność, kaszel |
| Często: | Krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, suchy kaszel |
| Bardzo rzadko: | Nacieki w płucach*, zapalenie płuc*, śródmiąższowe zapalenie płuc* |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Bardzo często: | Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha |

| Tabela 5 Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Rebetol stosowanego w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b | |
|---|--|
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| Często: | Wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, ból w prawym górnym podżebrzu, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy*, zapalenie języka, zapalenie warg, rozcięcie brzuszne, krwawienia z dziąseł, zapalenie dziąseł, luźne stolce, zaburzenia dotyczące zębów, zaparcia, wzdęcia |
| Niezbyt często: | Zapalenie trzustki, ból w obrębie jamy ustnej |
| Rzadko: | Niedokrwienne zapalenie okrężnicy |
| Bardzo rzadko: | Wrzodziejące zapalenie okrężnicy* |
| Nieznana: | Zaburzenia okołozębowe, zaburzenia dotyczące zębów, przebarwienie języka |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Często: | Powiększenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia* |
| Bardzo rzadko: | Hepatotoksyczność (w tym zakończona zgonem)* |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Bardzo często: | Łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka |
| Często: | Łuszczyca, zaostrzenie łuszczycy, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka rumieniowata, poty nocne, nadmierne pocenie się, zapalenie skóry, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia dotyczące skóry, wybroczyny, nadmierna potliwość, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci* |
| Rzadko: | Sarkoidoza skórna |
| Bardzo rzadko: | Zespół Stevensa-Johnsona*, martwica toksyczno-rozplywna naskórka*, rumień wielopostaciowy* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Bardzo często: | Ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy |
| Często: | Zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach |
| Niezbyt często: | Ból kości, osłabienie mięśni |
| Rzadko: | Rabdomioliza*, zapalenie mięśni* |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Często: | Częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu |
| Rzadko: | Uszkodzenie nerek*, niewydolność nerek* |
| Bardzo rzadko: | Zespół nerczycowy* |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | |
| Często: | <u>Kobiety</u> : brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy. <u>Mężczyźni</u> : impotencja, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji. Zaburzenie czynności seksualnych (nieokreślone)* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Bardzo często: | Zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość |
| Często: | Ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, |

| | |
|---|--------------------------------------|
| Tabela 5 Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Rebetol stosowanego w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b | |
| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane |
| | nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie |
| Niezbyt często: | Obrzęk twarzy |
| Badania diagnostyczne | |
| Bardzo często: | Zmniejszenie masy ciała |
| Często: | Szmer sercowy |

* Ponieważ produkt leczniczy Rebetol był zawsze stosowany z produktem leczniczym zawierającym interferon alfa, a wymienione działania niepożądane obejmują doświadczenia z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, co nie pozwala na dokładne określenie ilościowe częstości występowania działań niepożądanych, zatem częstość przedstawiona powyżej pochodzi z badań klinicznych, w których stosowano produkt leczniczy Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b (pegylowanym lub niepegylowanym).

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów, leczonych produktem leczniczym Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b stwierdzano zwiększenie stężenia kwasu moczowego i bilirubiny niezwiązanej w związku z hemolizą, jednakże wartości te powracały do początkowego poziomu w ciągu czterech tygodni po zakończeniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwi 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 wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b największą przyjętą całkowitą dawką było 10 g produktu leczniczego Rebetol (50 kapsułek po 200 mg) oraz 39 milionów j.m. interferonu alfa-2b (13 wstrzyknięć podskórnych po 3 miliony j.m.), które pacjent przyjął w ciągu jednego dnia w celu popełnienia samobójstwa. Pacjent poddany był obserwacji na oddziale intensywnej opieki medycznej przez dwa dni, w czasie których nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem leków.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AB04.

Mechanizm działania

Rybawiryna (Rebetol) jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Mechanizm działania produktu leczniczego Rebetol stosowanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi na wirusa HCV jest nieznany. Monoterapię doustnymi postaciami produktu leczniczego Rebetol badano jako metodę leczenia przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C w kilku badaniach klinicznych. Wyniki tych badań wykazały, że produkt leczniczy Rebetol w monoterapii nie ma wpływu na eliminację wirusa zapalenia wątroby (HCV-RNA) lub poprawę w badaniu histologicznym wątroby po 6 do 12 miesiącach leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W aktualnej ChPL dostępny jest wyłącznie szczegółowy opis stosowania produktu leczniczego Rebetol w oryginalnym opracowaniu z (peg)interferonem alfa-2b.

Dzieci i młodzież

Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA włączano do wieloośrodkowego badania. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Rebetol w dawce 15 mg/kg mc. na dobę wraz z pegylovanym interferonem alfa-2b w dawce 60 µg/m² pc. raz w tygodniu przez 24 lub 48 tygodni, w zależności od genotypu HCV i wyjściowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu. Leczenie otrzymało łącznie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania produktu leczniczego Rebetol i pegylowanego interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8). Wyniki badania są przedstawione w **Tabeli 6**.

Tabela 6 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (n^{a,b} (%)) u dzieci i młodzieży wcześniej nieleczonych według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci

| | n = 107 | |
|------------------------|--------------|-------------|
| | 24 tygodnie | 48 tygodni |
| Wszystkie genotypy | 26/27 (96%) | 44/80 (55%) |
| Genotyp 1 | - | 38/72 (53%) |
| Genotyp 2 | 14/15 (93%) | - |
| Genotyp 3 ^c | 12/12 (100%) | 2/3 (67%) |
| Genotyp 4 | - | 4/5 (80%) |

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, przy dolnej granicy wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa (≥ 600 000 j.m./ml) mieli otrzymywać leczenie przez 48 tygodni.

Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 16 lat ze skompensowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA (oznaczanym w wybranym laboratorium z zastosowaniem doświadczonej metody RT-PCR) zostały zakwalifikowane do dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Rebetol w dawce 15 mg/kg mc./dobę w skojarzeniu z interferonem alfa-2b w dawce 3 milionów j.m./m² pc. trzy razy w tygodniu przez 1 rok i byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 118 pacjentów: 57% płci męskiej, 80% rasy kaukaskiej i 78% zakażonych wirusem o genotypie 1, 64% w wieku ≤ 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych stopień trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych (patrz **Tabela 7**). Z powodu braku danych pochodzących z tych dwóch, wieloośrodkowych badań, dotyczących dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania rybawiryny i interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8).

Wyniki badań zamieszczono w **Tabeli 7**.

| Tabela 7 Trwała odpowiedź wirusologiczna u dzieci i młodzieży wcześniej nieleczonych | |
|---|--|
| | Rebetol 15 mg/kg mc./dobę + interferon alfa-2b 3 miliony j.m./m² pc. 3 razy w tygodniu |
| Odpowiedź całkowita ^a (n=118) | 54 (46%)* |
| Genotyp 1 (n=92) | 33 (36%)* |
| Genotyp 2/3/4 (n=26) | 21 (81%)* |

*Liczba (%) pacjentów

a Definiowana jako HCV-RNA poniżej limitu wykrywalności doświadczalnej metody RT-PCR pod koniec okresu leczenia i w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia

Skuteczność długoterminowa

Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Po zakończeniu leczenia w ramach badania wieloośrodkowego 94 dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C włączono do trwającego pięć lat, długotrwałego, obserwacyjnego badania kontrolnego. U sześćdziesięciu trzech spośród tych pacjentów uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie. Celem tego badania była coroczna ocena utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu peginterferonem alfa-2b i rybawiryną prowadzonym przez 24 tygodnie lub przez 48 tygodni. Po upływie 5 lat badanie ukończyło 85% (80/94) wszystkich włączonych do niego osób i 86% (54/63) osób z trwałą odpowiedzią wirusologiczną. U żadnego dziecka z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) nie stwierdzono nawrotu w okresie 5 lat obserwacji kontrolnej.

Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b

W pięcioletnim, długoterminowym, obserwacyjnym badaniu kontrolnym uczestniczyło 97 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu prowadzonym w ramach dwóch wspomnianych wcześniej badań wieloośrodkowych. Badanie to ukończyło 70% (68/97) spośród wszystkich zakwalifikowanych do niego pacjentów, przy czym u 75% (42/56) stwierdzono trwałą odpowiedź. Celem badania była coroczna ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią w 24 tygodnie po leczeniu prowadzonym przez 48 tygodni z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny. U wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, poza jednym, utrzymywała się trwała odpowiedź wirusologiczna w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia interferonem alfa-2b z rybawiryną. Trwała odpowiedź w okresie 5 lat oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosi 98% [95% CI: 95%, 100%] dla pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Ponadto u 98% (51/52) osób z prawidłową aktywnością AlAT podczas kontroli w tygodniu 24. utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT podczas ostatniej wizyty.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV z zastosowaniem niepegylowanego interferonu alfa-2b i produktu leczniczego Rebetol prowadzi do długoterminowej eliminacji wirusa, co jest związane z ustąpieniem zapalenia wątroby i klinicznym „wyleczeniem” przewlekłego zakażenia HCV. Jednak nie wyklucza to wystąpienia zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z marskością (w tym z rakiem wątrobowokomórkowym).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu ze skrzyżowaniem kierunków leczenia dotyczącym zastosowania rybawiryny w pojedynczej dawce u zdrowych osób dorosłych wykazano, że produkt leczniczy w postaci kapsułek jest biorównoważny z roztworem doustnym.

Wchłanianie

Po jednorazowym, doustnym podaniu rybawiryna szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (średni $T_{max}=1,5$ h), z szybką fazą dystrybucji i przedłużoną fazą eliminacji (po podaniu jednej dawki okresy półtrwania wchłaniania, dystrybucji i eliminacji wynoszą odpowiednio 0,05; 3,73 i 79 godzin). Wchłanianie leku jest znaczne. Około 10% dawki znakowanej radioaktywnie wydalane jest z kałem. Jednakże, całkowita biodostępność wynosi około 45%-65%, co wydaje się, że jest spowodowane efektem pierwszego przejścia. Po jednorazowym podaniu rybawiryny w dawkach od 200 do 1200 mg istnieje liniowa zależność między podaną dawką a AUC_{tr} . Objętość dystrybucji wynosi około 5000 l. Rybawiryna nie wiąże się z białkami osocza.

Dystrybucja

Transport rybawiryny w kompartmentach niesoczkowych był najdokładniej badany w krwinkach czerwonych. Wykazano, że bierze w nim udział głównie równoważna translokaza nukleozydowa typu e_s . Nośnik ten występuje na błonach komórkowych niemal wszystkich komórek i może odpowiadać za dużą objętość dystrybucji rybawiryny. Stosunek stężenia rybawiryny w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi około 60:1. Nadmiar rybawiryny w pełnej krwi spowodowany jest jej gromadzeniem w erytrocytach.

Metabolizm

Rybawiryna ma dwie drogi metabolizmu: 1) droga odwracalnej fosforylacji; 2) droga rozkładu, w której dochodzi do odłączenia rybozy i hydrolizy amidowej w wyniku czego powstaje metabolit - triazolowy kwas karboksylowy. Zarówno rybawiryna, jak i jej metabolity pochodne karboksamidu triazolu i triazolowego kwasu karboksylowego są wydalane przez nerki.

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu doustnym cechuje się dużą zmiennością wewnątrz- i międzypersonalną (zmienność międzypersonalna wynosi około 30% dla AUC i C_{max}), co może być związane ze znacznym efektem pierwszego przejścia oraz przemieszczeniem wewnątrz i poza kompartment krwi.

Eliminacja

Po podaniu wielokrotnym rybawiryna jest gromadzona w osoczu z sześciokrotnym stosunkiem AUC_{12h} dawki wielokrotnej do jednorazowej. Po doustnym podaniu 600 mg dwa razy na dobę, stan równowagi osiągany jest mniej więcej w ciągu 4 tygodni, przy czym średnie stężenie w osoczu w stanie równowagi wynosi około 2200 ng/ml. Po przerwaniu leczenia, okres półtrwania wynosił około 298 h, co prawdopodobnie odzwierciedla powolną eliminację z kompartmentów pozaosoczkowych.

Przenikanie do płynu nasiennego

Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

Wpływ pokarmu

Biodostępność rybawiryny po jednorazowym podaniu zwiększała się po jednoczesnym podaniu posiłku z dużą zawartością tłuszczu (AUC_{tr} i C_{max} zwiększały się o 70%). Być może zwiększona biodostępność w tym badaniu była wynikiem opóźnionego pasażu leku lub zmiany pH. Znaczenie

kluczowe wyniki uzyskanych w tym badaniu po podaniu jednej dawki jest nieznane. W głównym badaniu oceniającym skuteczność kliniczną leku, pacjentów instruowano, aby przyjmowali rybawiryne z pokarmem w celu osiągnięcia maksymalnego stężenia rybawiryny w osoczu.

Czynność nerek

Na podstawie opublikowanych danych, farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek była zmieniona (zwiększenie AUC_{0-24} i C_{max}) w porównaniu z grupą kontrolną (klirens kreatyniny > 90 ml/minutę). Średnia wartość AUC_{0-24} była trzykrotnie większa u pacjentów z klirens kreatyniny od 10 do 30 ml/min w porównaniu z grupą kontrolną. U pacjentów z klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min wartość AUC_{0-24} była dwukrotnie większa w porównaniu z grupą kontrolną. Najprawdopodobniej wynika to ze zmniejszonego klirensu leku u tych pacjentów. Hemodializa zasadniczo nie zmienia stężenia rybawiryny.

Czynność wątroby

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (klasyfikacja Child-Pugh A, B lub C) jest podobna w porównaniu z grupą kontrolną.

Dzieci i młodzież

Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Rebetol i peginterferonu alfa-2b po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oceniano w badaniu klinicznym. U dzieci i młodzieży otrzymujących odpowiednią do powierzchni ciała dawkę peginterferonu alfa-2b wynoszącą 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc./tydzień, szacunkowy wskaźnik ekspozycji w odstępie pomiędzy kolejnymi dawkami po przekształceniu logarytmicznym był o 58% (90% CI: 141-177%) wyższy niż u osób dorosłych otrzymujących dawkę 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./tydzień. Farmakokinetyka produktu leczniczego Rebetol (standaryzowana na dawkę) w tym badaniu była zbliżona do zaobserwowanej we wcześniejszym badaniu produktu leczniczego Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych.

Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Rebetol w kapsułkach i interferonu alfa-2b po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zebrano w **Tabeli 8**. Farmakokinetyka produktu leczniczego Rebetol i interferonu alfa-2b (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

| Tabela 8 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla interferonu alfa-2b i produktu leczniczego Rebetol kapsułki u dzieci oraz młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po podaniu wielokrotnym | | |
|--|---|---|
| PARAMETR | Rebetol 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (n = 17) | Interferon alfa-2b 3 miliony j.m./m ² pc. 3 razy w tygodniu (n = 54) |
| T_{max} (h) | 1,9 (83) | 5,9 (36) |
| C_{max} (ng/ml) | 3275 (25) | 51 (48) |
| AUC* | 29 774 (26) | 622 (48) |
| Klirens l/h/kg | 0,27 (27) | Nieoznaczany |

*AUC₁₂ (ng.h/ml) dla produktu leczniczego Rebetol; AUC₀₋₂₄ (j.m.h/ml) dla interferonu alfa-2b

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rybawiryna

U wszystkich badanych gatunków zwierząt rybawiryna w dawkach dużo mniejszych niż zalecane u ludzi jest embriotoksyczna lub teratogenna, lub wykazuje oba te działania. Obserwowano nieprawidłowości w budowie czaszki, podniebienia, oka, żuchwy, kończyn, układu kostnego oraz przewodu pokarmowego. Częstość występowania i stopień ciężkości działania teratogennego

zwiększał się ze zwiększeniem dawki rybawiryny. Przeżywalność płodów i nowo narodzonych zwierząt była zmniejszona.

W badaniach toksyczności u młodych szczurów, którym od 7. do 63. dnia po urodzeniu podawano 10, 25 i 50 mg rybawiryny/kg, obserwowano zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu, które w następstwie objawiało się nieznacznym zmniejszeniem masy ciała, długości ciemieniowo-pośladkowej i długości kości. Po zakończeniu okresu zdrowienia, zmiany dotyczące kości piszczelowej i udowej były nieznaczne, chociaż ogólnie statystycznie znamienne w porównaniu do grupy kontrolnej u osobników męskich dla wszystkich dawek oraz u osobników żeńskich, którym podawano dwie najwyższe dawki, w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie obserwowano zmian histopatologicznych w kościach. Nie obserwowano wpływu rybawiryny na rozwój neurobehawioralny i układu rozrodczego. Stężenia w osoczu, osiągnięte u młodych szczurów, były poniżej stężeń w osoczu u ludzi stosujących dawki terapeutyczne.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że rybawiryna w pierwszej kolejności uszkadza erytrocyty. Wkrótce po rozpoczęciu podawania występuje niedokrwistość, która szybko ustępuje po zakończeniu leczenia.

W 3. i 6. miesięcznych badaniach na myszach wykonanych w celu oceny wpływu rybawiryny na jądra i nasienie, nieprawidłowości w nasieniu występowały po podaniu dawek 15 mg/kg i większych. Dawki te powodują u zwierząt narażenie układowe znacznie mniejsze od osiąganego u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. Po zaprzestaniu podawania całkowite ustąpienie zaburzeń czynności jąder spowodowanych przez rybawirynę następuje w ciągu jednego lub dwóch cykli spermatogenezy (patrz punkt 4.6).

Badania genotoksyczności wykazały, że rybawiryna wykazuje pewne działanie genotoksyczne. Rybawiryna była aktywna w Teście Transformacji Balb/3T3, przeprowadzanym w warunkach *in vitro*. Działanie genotoksyczne było obserwowane w teście chłoniaka u myszy, a w dawkach 20-200 mg/kg w teście mikrojądrowym u myszy. Test dominującej letalności u szczurów był negatywny, co wskazuje, że mutacje powstające u szczurów nie są przekazywane w plemnikach.

Typowe badania działania rakotwórczego u gryzoni, w których stopień narażenia w porównaniu do ekspozycji u ludzi w czasie leczenia był mały (u szczurów współczynnik 0,1, a u myszy 1), nie wykazały działania rakotwórczego rybawiryny. Ponadto, w 26 tygodniowym badaniu działania rakotwórczego u szczepu heterozygotycznych myszy p53(+/-) rybawiryna w największej tolerowanej dawce 300 mg/kg nie powodowała rozwoju guzów (współczynnik narażenia na podstawie stężenia w osoczu około 2,5 w porównaniu do ekspozycji u ludzi). Badania te sugerują, że rakotwórcze działanie rybawiryny u ludzi jest nieprawdopodobne.

Rybawiryna z interferonem

Rybawiryna stosowana w leczeniu skojarzonym z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b nie powodowała żadnych innych działań niepożądanych, których nie obserwowano wcześniej po podaniu każdego z tych leków osobno. Główną zmianą związaną z leczeniem była przemijająca, łagodna do umiarkowanej, niedokrwistość. Stopień jej nasilenia był większy niż po zastosowaniu każdego leku z osobna.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu benzoesan
Glicerol
Sacharoza
Sorbitol płynny (krystalizujący)

Glikol propylenowy
Woda oczyszczona
Naturalny i sztuczny aromat gumy balonowej

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu: produkt leczniczy należy zużyć w ciągu jednego miesiąca.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rebetol roztwór doustny 100 ml dostępny jest w butelkach ze szkła oranżowego o poj. 118 ml (szkło kolorowe EP typu IV wg Ph. Eur.).

Korek z blokadą uniemożliwiającą jego otwarcie przez dziecko, jest wykonany z polipropylenu.

10 ml dozująca strzykawka doustna składa się ze zbiornika wykonanego z niebarwionego polietylenu i tłoka wykonanego z białego polistyrenu. Jest kalibrowana co 0,5 ml i umożliwia pobranie od 1,5 ml do 10 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/107/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 stycznia 2005 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2009 r.

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii kapsułek twardych

SP Labo N.V.
Industriepark 30
2220 Heist op den Berg
Belgia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii roztworu doustnego

Cenexi HSC
2, rue Louis Pasteur
14200 Hérouville-Saint-Clair
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**REBETOL – 84, 112, 140, 168 kapsułki twarde****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rebetol 200 mg kapsułki twarde
rybawiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 200 mg rybawiryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

84 kapsułki twarde
112 kapsułek twardej
140 kapsułek twardej
168 kapsułek twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/107/001 (84 kapsułki twarde)
EU/1/99/107/005 (112 kapsułek twarde)
EU/1/99/107/002 (140 kapsułek twarde)
EU/1/99/107/003 (168 kapsułek twarde)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rebetol

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Opakowanie bezpośrednie (folia na blistrze)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebetol 200 mg kapsułki
rybawiryna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Rebetol roztwór doustny 40 mg/ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebetol 40 mg/ml roztwór doustny
rybawiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 40 mg rybawiryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: sorbitol płynny (krystalizujący), sacharozę.
Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór doustny
1 butelka 100 ml
10 ml dozująca strzykawka doustna

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/107/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rebetol

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Rebetol roztwór doustny 40 mg/ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebetol 40 mg/ml roztwór doustny
rybawiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 40 mg rybawiryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: sorbitol płynny (krystalizujący), sacharozę.
Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór doustny
100 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/107/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rebetol 200 mg kapsulki twarde rybawiryna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Rebetol i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebetol
3. Jak stosować Rebetol
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Rebetol
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Rebetol i w jakim celu się go stosuje

Rebetol zawiera jako substancję czynną rybawirynę. Lek ten zatrzymuje namnażanie wirusów zapalenia wątroby typu C. Leku Rebetol nie wolno stosować w monoterapii.

W zależności od tego, jaki genotyp wirusa zapalenia wątroby typu C występuje u pacjenta, lekarz może podjąć decyzję o zastosowaniu leczenia tym lekiem w skojarzeniu z innymi lekami. Możliwe są dalsze ograniczenia dostępnych metod terapeutycznych w zależności od tego, czy pacjent był wcześniej leczony z powodu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C, czy nie. Lekarz prowadzący zaleci sposób leczenia najbardziej odpowiedni dla pacjenta.

Rebetol w skojarzeniu z innymi lekami jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (HCV).

Lek Rebetol może być stosowany u dzieci i młodzieży (dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz młodzież) wcześniej nieleczonych oraz bez ciężkiej choroby wątroby.

Dla dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 47 kg lek dostępny jest w postaci roztworu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebetol

Kiedy nie przyjmować leku Rebetol

Nie należy przyjmować leku Rebetol, jeżeli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta dorosłego lub dziecka.

W razie wątpliwości, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rebetol należy **omówić to z lekarzem lub farmaceutą.**

- **uczulenie** na rybawirynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- **ciąża lub planowanie zajścia w ciążę** (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).
- **karmienie piersią.**
- poważne dolegliwości ze strony **serca** w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- jakiegokolwiek **choroby krwi**, w tym niedokrwistość (mała liczba krwinek), talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.

Przypomnienie: Należy przeczytać punkt „Kiedy nie przyjmować” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z tym lekiem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Stosowanie rybawiryny w leczeniu skojarzonym z (peg)interferonem alfa jest związane z występowaniem kilku ciężkich działań niepożądanych. Należą do nich:

- zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (takie jak depresja, myśli samobójcze, próby samobójcze i agresywne zachowanie, itp.). W przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmiany w zachowaniu pacjent powinien natychmiast zwrócić się o pomoc. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w zachowaniu.
- ciężkie zaburzenia oka.
- zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia: u pacjentów przyjmujących lek Rebetol w skojarzeniu z (peg)interferonem-alfa2b zgłaszano zaburzenia dotyczące zębów i dziąseł. Należy dokładnie szczotkować zęby dwa razy dziennie i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać jamę ustną po wymiotach.
- niezdolność do osiągnięcia pełnego wzrostu osoby dorosłej może wystąpić u niektórych dzieci i młodzieży.
- zwiększenie stężenia hormonu związanego z tarczycą (TSH) u dzieci i młodzieży.

Dzieci i młodzież

W przypadku opieki nad dzieckiem, odnośnie do którego lekarz podejmuje decyzję o nieodraczaniu leczenia skojarzonego z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, ważne jest, aby zrozumieć, że to leczenie skojarzone powoduje zahamowanie wzrostu, które u niektórych pacjentów może być nieodwracalne.

Ponadto u pacjentów przyjmujących Rebetol występowały następujące objawy:

Hemoliza: Rebetol może powodować rozpad czerwonych krwinek powodujący niedokrwistość, mogącą zaburzać pracę serca lub nasilać objawy choroby serca.

Pancytopenia: Rebetol może powodować zmniejszenie liczby płytek krwi oraz liczby białych i czerwonych krwinek podczas skojarzonego stosowania z peginterferonem.

Wykonywane będą **standardowe badania krwi** w celu określenia czynności krwi, nerek i wątroby.

- Badania krwi będą wykonywane regularnie w celu ułatwienia lekarzowi określenia skuteczności prowadzonego leczenia.
- W zależności od wyników tych badań lekarz może zdecydować o zmianie i (lub) dostosowaniu liczby kapsułek twardych przyjmowanych przez pacjenta dorosłego lub dziecko i przepisać ten lek w opakowaniu innej wielkości i (lub) zmienić czas stosowania leczenia.
- Jeżeli wystąpią ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby, wówczas stosowanie tego leku zostanie przerwane.

Należy **niezwłocznie** zasięgnąć porady lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka) podczas stosowania tego leczenia.

Należy **zwrócić się do lekarza**, jeżeli pacjenta dorosłego lub dziecka dotyczą następujące sytuacje:

- jeśli pacjentka jest w **wieku rozrodczym** (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”);
- jeśli partnerka **pacjenta** jest w wieku rozrodczym (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”);
- jeśli kiedyś występowały dolegliwości ze strony **serca** lub występuje choroba serca;

- jeśli u pacjenta występuje inna choroba **wątroby** oprócz zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C;
- jeśli u pacjenta występują dolegliwości ze strony **nerek**;
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (**HIV**) lub pacjent kiedykolwiek miał problemy z układem immunologicznym.

Szczegółowe informacje o powyższych zagadnieniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku znajdują się w Ulotce dla Pacjenta (peg)interferonu alfa.

Przypomnienie: Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy przeczytać punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z lekiem Rebetol.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 47 kg lub mających trudności z połknięciem dostępny jest lek Rebetol w postaci roztworu doustnego.

Rebetol a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta dorosłego lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent dorosły lub dziecko planuje przyjmować:

- azatiopryna jest lekiem hamującym aktywność układu odpornościowego, stosowanie tego leku w skojarzeniu z lekiem Rebetol może zwiększyć ryzyko rozwoju ciężkich zaburzeń krwi.
- leki stosowane w zakażeniu ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) - [nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (**NRTI**) i (lub) skojarzone leczenie przeciwiwirusowe (ang. **cART**, *combined anti-retroviral therapy*)]:
 - Przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z interferonem alfa i lekami stosowanymi w zakażeniu wirusem HIV może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby oraz nieprawidłowości w obrazie krwi (zmniejszenia liczby krwinek czerwonych przenoszących tlen, pewnego rodzaju krwinek białych odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń oraz niezbędnych do krzepnięcia krwi komórek zwanych płytkami krwi).
 - U pacjentów leczonych jednocześnie **zydowudyną** lub **stawudyną**, nie można mieć całkowitej pewności, że lek ten nie zmieni działania tych leków. Dlatego u tych pacjentów wykonuje się regularne badania kontrolne krwi w celu stwierdzenia, czy nie dochodzi do nasilenia choroby. W przypadku stwierdzenia postępu zakażenia HIV lekarz podejmuje decyzję o potrzebie zmiany leczenia lekiem Rebetol. Ponadto, u pacjentów leczonych **zydowudyną** i **rybawiryną** w skojarzeniu z **interferonami alfa** może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (zmniejszonej liczby krwinek czerwonych). Dlatego nie zaleca się stosowania zydowudyny i rybawiryny w skojarzeniu z interferonami alfa.
 - Ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (zwiększenia ilości kwasu mlekowego w organizmie) i zapalenia trzustki, nie zaleca się jednoczesnego stosowania **rybawiryny** i **dydanozyny**; należy także unikać stosowania **rybawiryny** i **stawudyny**.
 - U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV z zaawansowaną chorobą wątroby, poddawanych cART, może występować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności wątroby. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Przypomnienie: Należy przeczytać punkt „Inne leki” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z lekiem Rebetol, przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego z zastosowaniem tego leku.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować tego leku u kobiet **w ciąży**. Lek ten może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka (zarodka).

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni tym lekiem, powinni zachowywać **szczególne środki ostrożności** podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:

- **Dziewczyna** lub **kobieta** w wieku rozrodczym
Wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu, musi być ujemny. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.
- **Mężczyzna**
Nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że **używa prezerwatyw**. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybawiryny do organizmu kobiety.
Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe.
Mężczyzna leczony lekiem Rebetol lub jego partnerka, powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia mężczyzny i w ciągu 7 miesięcy po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Rebetol”).

Leku tego nie wolno stosować u kobiet **karmiących piersią**. Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy przerwać karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak inne leki stosowane w skojarzeniu z lekiem Rebetol mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia, senności lub splątania w czasie leczenia, nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

Rebetol zawiera laktozę

Każda kapsułka zawiera niewielką ilość **laktozy**.

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta **nietolerancję niektórych cukrów**, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

3. Jak stosować Rebetol

Ogólne informacje dotyczące stosowania tego leku:

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie należy przyjmować dawki większej niż zalecana. Lek ten należy przyjmować przez czas zalecony przez lekarza.

Właściwą dawkę tego leku ustala lekarz prowadzący na podstawie masy ciała pacjenta dorosłego lub dziecka.

Dorośli

Zalecana dawka i okres stosowania leku Rebetol zależą od masy ciała pacjenta oraz leków stosowanych w skojarzeniu.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat i młodzieży zależy od masy ciała pacjenta oraz leków stosowanych w skojarzeniu. Zalecaną dawkę leku Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b przedstawiono w tabeli poniżej.

| Dawka leku Rebetol na podstawie masy ciała stosowana w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b u dzieci w wieku powyżej 3 lat i młodzieży | | |
|--|---|--|
| Masa ciała dziecka lub nastolatka (kg) | Zazwyczaj stosowana dawka dobową leku Rebetol | Liczba kapsułek 200 mg |
| 47 – 49 | 600 mg | 1 kapsułka rano i 2 kapsułki wieczorem |
| 50 – 65 | 800 mg | 2 kapsułki rano i 2 kapsułki wieczorem |
| > 65 | Patrz dawka dla osoby dorosłej | |

Zaleconą dawkę leku przyjmuje się doustnie w trakcie posiłku i popija wodą. Nie należy żuć kapsułek twardych. Dla dzieci i młodzieży, które nie mogą połknąć kapsułek twardych, lek ten dostępny jest w postaci roztworu doustnego.

Przypomnienie: Lek ten stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. W celu uzyskania pełnych informacji należy przeczytać punkt „Jak stosować” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z lekiem Rebetol.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rebetol

Należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Pominięcie zastosowania leku Rebetol

Należy możliwie jak najszybciej przyjąć/podać pominiętą dawkę tego samego dnia. Jeżeli od pominięcia dawki upłynął cały dzień, należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Należy przeczytać punkt „Możliwe działania niepożądane” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z lekiem Rebetol.

Jak każdy lek, lek ten stosowany w skojarzeniu z innymi lekami może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych objawów mogą wystąpić, to jednak, gdy wystąpią, może być potrzebna pomoc lekarska.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego z innymi lekami:

- ból w klatce piersiowej lub uporczywy kaszel; zmiany sposobu bicia serca, omdlenie,
- splątanie, depresja; myśli samobójcze lub agresywne zachowanie, próby samobójcze, myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych,
- uczucie drętwienia lub mrowienia,
- problemy ze snem, myśleniem lub koncentracją,
- nasilone bóle brzucha, ciemne lub smoliste stolce, obecność krwi w kale lub moczu, bóle w okolicy lędźwiowej lub w boku,
- bolesne lub utrudnione oddawanie moczu,
- nasilone krwawienie z nosa,
- gorączka lub dreszcze rozpoczynające się po kilku tygodniach leczenia,
- problemy ze wzrokiem lub słuchem,
- nasiloną wysypkę skórna lub zaczerwienienie skóry.

Zgłoszono następujące działania niepożądane po zastosowaniu tego leku w postaci kapsułek twardych w skojarzeniu z interferonem alfa **u osób dorosłych**:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (co może powodować uczucie zmęczenia, duszność, zawroty głowy), zmniejszenie liczby neutrofilii (co może zwiększać podatność na różne zakażenia),
- problemy z koncentracją, uczucie niepokoju lub nerwowość, wahania nastroju, uczucie depresji lub drażliwość, uczucie zmęczenia, problemy z zasypianiem lub wybudzaniem się,
- kaszel, suchość w jamie ustnej, zapalenie gardła (ból gardła),
- biegunka, zawroty głowy, gorączka, objawy grypopodobne, bóle głowy, nudności, dreszcze, zakażenia wirusowe, wymioty, osłabienie,
- utrata apetytu, utrata masy ciała, bóle brzucha,
- suchość skóry, podrażnienie, wypadanie włosów, świąd, bóle mięśni, uogólnione bóle mięśniowe, bóle stawów i mięśni, wysypka.

Często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby komórek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi, nazywanych płytkami krwi, co może powodować łatwe powstawanie zasinień i spontaniczne krwawienia, zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych, zwanych limfocytami, które pomagają w zwalczaniu zakażeń, osłabienie czynności tarczycy (co może powodować uczucie zmęczenia, depresję, nadwrażliwość na zimno oraz inne objawy), nadmiar cukru lub kwasu moczowego (jak w dniu moczanowej) we krwi, małe stężenie wapnia we krwi, ciężka niedokrwistość,
- zakażenia grzybicze lub bakteryjne, płaczliwość, pobudzenie, niepamięć, osłabienie pamięci, nerwowość, nietypowe zachowania, agresywne zachowanie, złość, wahania nastroju, uczucie splątania, utrata zainteresowania, zaburzenia psychiczne, nietypowe sny, skłonność do samookaleczenia, uczucie senności, problemy ze snem, brak zainteresowania seksem lub impotencja, zawroty głowy,
- nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, podrażnienie lub ból lub zakażenie oka, suchość oczu lub łzawienie, zaburzenia słyszenia lub mowy, szum w uszach, zakażenia ucha, bóle uszu, opryszczka (opryszczka pospolita), zaburzenia smaku, utrata smaku, krwawienie z dziąseł lub owrzodzenia w jamie ustnej, uczucie palącego języka, owrzodzenia języka, zapalenie dziąseł, problemy z zębami, migrena, zakażenia układu oddechowego, zapalenie zatok, krwawienie z nosa, nieproduktywny kaszel, przyspieszony oddech lub duszność, zatkały nos lub katar, uczucie pragnienia, zaburzenia dotyczące zębów,
- szmer nad sercem (nieprawidłowy odgłos bicia serca), bóle lub dyskomfort w klatce piersiowej, omdlenie, złe samopoczucie, uderzenia gorąca, nasilona potliwość, nietolerancja gorąca i nadmierna potliwość, spadek lub wzrost ciśnienia tętniczego, kołatanie serca (odczuwanie bicia serca), przyspieszona akcja serca,
- wzdęcia, zaparcia, niestrawność, gaz w jelitach (wzdęcia), zwiększenie apetytu, podrażnienie jelita grubego, podrażnienie prostaty, żółtaczką (zażółcenie skóry), luźne stolce, ból po prawej stronie żeber, powiększenie wątroby, niestrawność, częste parcie na mocz, oddawanie większej ilości moczu niż zwykle, zakażenia dróg moczowych, nietypowy wygląd moczu,
- zaburzone lub nieregularne miesiączkowanie bądź brak miesiączkowania, nietypowo nasilone i wydłużone krwawienia miesiączkowe, bolesne miesiączkowanie, zaburzenia dotyczące jajników lub pochwy, ból piersi, problemy z erekcją,
- nieprawidłowa struktura włosów, trądzik, zapalenie stawów, zasinienia, wyprysk (zmieniona zapalnie, zaczerwieniona, swędząca i sucha skóra, czasem ze zmianami sączącymi), pokrzywka, zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zmiany w obrębie paznokci, skurcze mięśni, uczucie drętwienia lub mrowienia, bóle kończyn, bóle stawów, drżenie rąk, łuszczyca, spuchnięte lub obrzękłe ręce i kostki, nadwrażliwość na światło słoneczne, wysypka z uniesionymi, plamistymi zmianami, zaczerwienienie skóry lub inne zmiany skórne, obrzęk twarzy, obrzęk węzłów chłonnych, zwiększone napięcie mięśni, guzy (nieokreślone), niestabilność podczas chodzenia, zaburzenia gospodarki wodnej.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100):

- słyszenie lub widzenie nieistniejących rzeczy,
- atak serca, napady paniki,
- reakcje nadwrażliwości na lek,
- zapalenie trzustki, ból w kościach, cukrzyca,
- osłabienie mięśni.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000):

- napady padaczkowe (drgawki),
- zapalenie płuc,
- reumatoidalne zapalenie stawów, zaburzenia czynności nerek,
- ciemne lub luźne stolce, intensywne bóle brzucha,
- sarkoidoza (choroba charakteryzująca się długotrwałą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólami i obrzmieniem stawów, uszkodzeniami skóry i powiększeniem węzłów chłonnych),
- zapalenie naczyń.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10 000):

- samobójstwo,
- udar (incydenty naczyniowo-mózgowe).

Działania niepożądane o nieznanym częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych,
- mania (zwiększona aktywność lub nadmiernie dobre samopoczucie),
- zapalenie osierdzia (stan zapalny błony otaczającej serce), wysięk osierdziowy (gromadzenie płynu między osierdziem (błoną otaczającą serce), a sercem),
- zmiana barwy języka.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Zgłoszono następujące działania niepożądane po zastosowaniu tego leku w skojarzeniu z interferonem alfa-2b **u dzieci i młodzieży**:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (co może powodować uczucie zmęczenia, duszność, zawroty głowy), zmniejszenie liczby neutrofilii (co może zwiększać podatność na różne zakażenia),
- osłabienie czynności tarczycy (co może powodować uczucie zmęczenia, depresję, zwiększenie wrażliwości na zimno i inne objawy),
- uczucie depresji lub drażliwość, nudności, złe samopoczucie, wahania nastroju, uczucie zmęczenia, problemy z zasypianiem lub wybudzanie się, zakażenia wirusowe, osłabienie,
- biegunka, zawroty głowy, gorączka, objawy grypopodobne, bóle głowy, zmniejszenie lub zwiększenie apetytu, spadek masy ciała, zmniejszenie tempa rozwoju (wzrostu i masy ciała), bóle po prawej stronie żeber, zapalenie gardła (ból gardła), dreszcze, bóle brzucha, wymioty,
- suchość skóry, utrata owłosienia, podrażnienie, świąd, bóle mięśni, uogólnione bóle mięśni, bóle stawów i mięśni, wysypka.

Często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi komórek określanych jako płytki krwi (co może powodować większą skłonność do zasinień i spontanicznych krwawień),
- zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, nadmiar kwasu moczowego (tak jak w dnie moczanowej) we krwi, zwiększenie aktywności tarczycy (co może powodować nerwowość, nietolerancję ciepła i nadmierną potliwość, spadek masy ciała, kołatanie serca, drżenia),
- pobudzenie, złość, agresywne zachowanie, zaburzenia zachowania, problemy z koncentracją, niestabilność emocjonalna, omdlenie, uczucie niepokoju lub nerwowość, uczucie zimna,

- uczucie splątania, pobudzenie psychoruchowe, senność, brak zainteresowania lub uwagi, wahania nastroju, bóle, obniżenie jakości snu, lunatyzm, próby samobójcze, problemy ze snem, nietypowe sny, próby samoookaleczenia,
- zakażenia bakteryjne, przeziębienia, zakażenia grzybicze, zaburzenia widzenia, suchość oczu lub łzawienie, zakażenia uszu, podrażnienie lub ból lub zakażenie oka, zmiany smaku, zmiany głosu, opryszczka, kaszel, zapalenie dziąseł, krwawienia z nosa, podrażnienie nosa, bóle jamy ustnej, zapalenie gardła (ból gardła), przyspieszone oddychanie, zakażenia układu oddechowego, złuszczenie naskórka na wargach i w kącikach ust, duszność, zapalenie zatok, kichanie, owrzodzenia jamy ustnej, owrzodzenia języka, zatłoczony nos lub katar, bóle gardła, bóle zębów, ropnie zębów, inne zmiany dotyczące zębów, zawroty głowy, osłabienie,
 - bóle w klatce piersiowej, uderzenia gorąca, kołatanie serca (uczucie szybkiego rytmu serca), przyspieszenie akcji serca,
 - zaburzenia czynności wątroby,
 - kwaśne odbijanie, bóle pleców, moczenie nocne, zaparcia, zaburzenia dotyczące żołądka i przelyku lub odbytnicy, nietrzymanie moczu lub kału, zwiększenie apetytu, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, niestrawność, luźne stolce,
 - zaburzenia oddawania moczu, zakażenia układu moczowego,
 - zaburzone lub nieregularne miesiączkowanie bądź brak miesiączki, nietypowo nasilone i wydłużone krwawienia miesiączkowe, zaburzenia dotyczące pochwy, zapalenie pochwy, bóle jąder, rozwój męskich cech płciowych,
 - trądzik, łatwe siniaczenie, wyprysk (zmieniona zapalnie, zaczerwieniona, swędząca i sucha skóra, czasem ze zmianami sączącymi), zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości na dotyk, nasiloną potliwość, zwiększenie ruchów mięśni, wzmożone napięcie mięśni, bóle kończyn, zmiany w obrębie paznokci, uczucie drętwienia lub mrowienia, bladość skóry, wysypka z uniesionymi, plamistymi zmianami, drżenie rąk, zaczerwienienie skóry lub inne zmiany skórne, przebarwienia skóry, nadwrażliwość skóry na światło słoneczne, rany skóry, obrzęk na skutek kumulacji nadmiaru wody, obrzęk węzłów chłonnych, drżenia, guzy (nieokreślone).

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100):

- nietypowe zachowanie, zaburzenia emocjonalne, lęk, koszmary senne,
- krwawienie z błon śluzowych wyściełających powierzchnię wewnętrzną powiek, nieostre widzenie, senność, nietolerancja światła, świąd oczu, bóle twarzy, zapalenie dziąseł,
- dyskomfort w klatce piersiowej, problemy z oddychaniem, zakażenia płuc, dyskomfort w nosie, zapalenie płuc, świsty,
- niskie ciśnienie tętnicze,
- powiększenie wątroby,
- bolesne miesiączkowanie,
- świąd w okolicy odbytu (owsiki lub glisty), wysypka pęcherzowa (półpasiec), zmniejszenie wrażliwości na dotyk, skurcze mięśni, bóle skóry, bladość, złuszczenie skóry, zaczerwienienie, obrzęk.

Opisywano próby samoookaleczenia się u osób dorosłych, dzieci i młodzieży.

Lek ten w skojarzeniu z lekami zawierającymi interferon alfa może także powodować:

- niedokrwistość aplastyczną, czystą aplazję czerwonokrwinkową (chorobę, w której organizm przerywa lub zmniejsza wytwarzanie krwinek czerwonych), prowadzi to do ciężkiej niedokrwistości, której objawy obejmują nietypową męczliwość i brak energii,
- urojenia,
- zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych,
- zapalenie trzustki,
- nasiloną wysypkę, która może być związana z powstawaniem pęcherzy w jamie ustnej, nosie, oczach i w innych miejscach na błonach śluzowych (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona), toksyczną nekrolizę naskórka (pęcherze i złuszczenie górnej warstwy skóry).

Następujące dodatkowe działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania tego leku w skojarzeniu z lekami z grupy interferonów alfa:

- nietypowe myśli, słyszenie lub widzenie nieistniejących rzeczy, zaburzenia stanu psychicznego, dezorientacja,
- obrzęk naczynioruchowy (obrzęk rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, co może powodować problemy z połykaniem lub oddychaniem),
- zespół Vogta-Koyanagiego-Harady (autoimmunologiczne zaburzenie zapalne, które obejmuje oczy, skórę i błony śluzowe uszu, mózg i rdzeń kręgowy),
- skurcz oskrzeli i reakcja anafilaktyczna (ciężka, obejmująca cały organizm reakcja alergiczna), uporczywy kaszel,
- problemy z oczami, w tym uszkodzenie siatkówki, zwężenie tętnicy siatkówki, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk oczu i białe złoży typu „kłębków waty” w siatkówce,
- powiększenie obwodu brzucha, zgaga, problemy z wypróżnieniami lub bolesne wypróżnienia,
- ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, siniaki, nasilony ból w obrębie kończyny, podudzia lub uda, utrata zakresu ruchów, sztywność, sarkoidoza (choroba charakteryzująca się utrzymującą się gorączką, utratą masy ciała, bólami i obrzękiem stawów, zmianami skórnymi i powiększeniem węzłów chłonnych).

Lek ten w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b może także powodować:

- ciemne, zmętnione lub nieprawidłowe zabarwienie moczu,
- problemy z oddychaniem, zaburzenia czynności serca, ból w klatce piersiowej, ból w lewej kończynie górnej, ból szczęki,
- utratę przytomności,
- utratę funkcji, opadanie lub utratę siły w mięśniach twarzy, zaburzenia czucia,
- utratę widzenia.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia któregokolwiek spośród wymienionych działań niepożądanych.

W przypadku **dorosłych pacjentów jednocześnie zakażonych wirusami HCV i HIV, którzy otrzymują leczenie przeciw HIV**, dołączenie leczenia tym lekiem i peginterferonem alfa może zwiększyć ryzyko zaburzeń czynności wątroby wynikających ze stosowania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego (cART) i zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby oraz nieprawidłowości w obrazie krwi (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych przenoszących tlen, niektórych krwinek białych odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń oraz niezbędnych do krzepnięcia krwi płytek krwi) (NRTI).

U pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HIV i HCV, otrzymujących cART, leczonych jednocześnie lekiem Rebetol w postaci kapsułek twardych oraz peginterferonem alfa-2b, występowały następujące działania niepożądane (niewymienione powyżej w liście działań niepożądanych zgłaszanych u osób dorosłych):

- zmniejszenie łaknienia,
- ból pleców,
- zmniejszenie liczby limfocytów CD4,
- zaburzenia metabolizmu tłuszczów,
- zapalenie wątroby,
- bóle kończyn,
- kandydoza jamy ustnej (pleśniawki jamy ustnej),
- różne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Rebetol

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie stosować tego leku bez porady lekarza lub farmaceuty, jeśli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie kapsułek twardych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rebetol

- Substancją czynną leku jest rybawiryna 200 mg.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna (40 mg), kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian. Otoczka kapsułki zawiera żelatynę i tytanu dwutlenek. Tusz do oznakowania kapsułki zawiera szelak, glikol propylenowy, wodorotlenek amonu i barwnik (E 132).

Jak wygląda lek Rebetol i co zawiera opakowanie

Lek ten to białe, nieprzezroczyste, twarde kapsułki oznakowane niebieskim tuszem.

Lek ten dostępny jest w różnych wielkościach opakowań zawierających 84, 112, 140 lub 168 kapsułek do połknięcia, o mocy 200 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lekarz prowadzący określi wielkość opakowania, która jest najodpowiedniejsza dla danego pacjenta.

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rebetol 40 mg/ml roztwór doustny rybawiryna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Rebetol i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebetol
3. Jak stosować Rebetol
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Rebetol
6. Zawartość opakowania i inne informacje

Ta Ulotka dla Pacjenta zawiera informacje przeznaczone dla dzieci i młodzieży (dzieci lub młodzież w wieku od 3 do 17 lat) bądź dla rodziców lub opiekunów.

1. Co to jest Rebetol i w jakim celu się go stosuje

Rebetol zawiera jako substancję czynną rybawirynę. Lek ten zatrzymuje namnażanie wirusów zapalenia wątroby typu C. Leku Rebetol nie wolno stosować w monoterapii.

Rebetol w skojarzeniu z innymi lekami jest stosowany w leczeniu pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C (HCV).

Lek Rebetol może być stosowany u dzieci i młodzieży (dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz młodzieży) wcześniej nieleczonych oraz bez ciężkiej choroby wątroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebetol

Kiedy nie przyjmować leku Rebetol

Nie należy przyjmować leku Rebetol, jeżeli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta dorosłego lub dziecka.

W razie wątpliwości, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rebetol należy **omówić to z lekarzem lub farmaceutą.**

- **uczulenie** na rybawirynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **ciąża lub planowanie zajścia w ciążę** (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).
- **karmienie piersią.**
- poważne dolegliwości ze strony **serca** w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- jakiegokolwiek **choroby krwi**, w tym niedokrwistość (mała liczba krwinek), talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.

Przypomnienie: Należy przeczytać punkt „Kiedy nie przyjmować” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z tym lekiem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Stosowanie rybawiryny w leczeniu skojarzonym z (peg)interferonem alfa jest związane z występowaniem kilku ciężkich działań niepożądanych. Należą do nich:

- zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (takie jak depresja, myśli samobójcze, próby samobójcze i agresywne zachowanie, itp.). W przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmiany w zachowaniu pacjent powinien natychmiast zwrócić się o pomoc. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w zachowaniu.
- ciężkie zaburzenia oka.
- zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia: u pacjentów przyjmujących lek Rebetol w skojarzeniu z (peg)interferonem alfa-2b zgłaszano zaburzenia dotyczące zębów i dziąseł. Należy dokładnie szczotkować zęby dwa razy dziennie i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać jamę ustną po wymiotach.
- niezdolność do osiągnięcia pełnego wzrostu osoby dorosłej może wystąpić u niektórych dzieci i młodzieży.
- zwiększenie stężenia hormonu związanego z tarczycą (TSH) u dzieci i młodzieży.

Dzieci i młodzież

W przypadku opieki nad dzieckiem, odnośnie do którego lekarz podejmuje decyzję o nieodraczaniu leczenia skojarzonego z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, ważne jest, aby zrozumieć, że to leczenie skojarzone powoduje zahamowanie wzrostu, które u niektórych pacjentów może być nieodwracalne.

Ponadto u pacjentów przyjmujących Rebetol występowały następujące objawy:

Hemoliza: Rebetol może powodować rozpad czerwonych krwinek powodujący niedokrwistość, mogącą zaburzać pracę serca lub nasilać objawy choroby serca.

Pancytopenia: Rebetol może powodować zmniejszenie liczby płytek krwi oraz liczby białych i czerwonych krwinek podczas skojarzonego stosowania z peginterferonem.

Wykonywane będą **standardowe badania krwi** w celu określenia czynności krwi, nerek i wątroby.

- Badania krwi będą wykonywane regularnie w celu ułatwienia lekarzowi określenia skuteczności prowadzonego leczenia.
- W zależności od wyników tych badań lekarz może zdecydować o zmianie i (lub) dostosowaniu dawki i (lub) zmienić czas stosowania leczenia.
- Jeżeli wystąpią ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby, wówczas stosowanie leku zostanie przerwane.

Należy **niewzłocznie** zasięgnąć porady lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka) podczas stosowania tego leczenia.

Należy **zwrócić się do lekarza**, jeżeli pacjenta dorosłego lub dziecka dotyczą następujące sytuacje:

- jeśli pacjentka jest w **wieku rozrodczym** (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”);
- jeśli partnerka **pacjenta** jest w wieku rozrodczym (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”);
- jeśli kiedyś występowały dolegliwości ze strony **serca** lub występuje choroba serca;
- jeśli u pacjenta występuje inna choroba **wątroby** oprócz zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C;
- jeśli u pacjenta występują dolegliwości ze strony **nerek**;
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (**HIV**) lub pacjent kiedykolwiek miał problemy z układem immunologicznym.

Szczegółowe informacje o powyższych zagadnieniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku znajdują się w Ulotce dla Pacjenta (peg)interferonu alfa.

Przypomnienie: Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy przeczytać punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z lekiem Rebetol.

Rebetol a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta dorosłego lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent dorosły lub dziecko planuje przyjmować:

- azatiopryna jest lekiem hamującym aktywność układu odpornościowego, stosowanie tego leku w skojarzeniu z lekiem Rebetol może zwiększyć ryzyko rozwoju ciężkich zaburzeń krwi.
- leki stosowane w zakażeniu ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) - [nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (**NRTI**) i (lub) skojarzone leczenie przeciwwirusowe (ang. **cART**, *combined anti-retroviral therapy*)]:
 - Przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z interferonem alfa i lekami stosowanymi w zakażeniu wirusem HIV może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby oraz nieprawidłowości w obrazie krwi (zmniejszenia liczby krwinek czerwonych przenoszących tlen, pewnego rodzaju krwinek białych odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń oraz niezbędnych do krzepnięcia krwi komórek zwanych płytkami krwi).
 - U pacjentów leczonych jednocześnie **zydowudyną** lub **stawudyną**, nie można mieć całkowitej pewności, że lek ten nie zmieni działania tych leków. Dlatego u tych pacjentów wykonuje się regularne badania kontrolne krwi w celu stwierdzenia, czy nie dochodzi do nasilenia choroby. W przypadku stwierdzenia postępu zakażenia HIV lekarz podejmuje decyzję o potrzebie zmiany leczenia lekiem Rebetol. Ponadto, u pacjentów leczonych **zydowudyną i rybawiryną** w skojarzeniu z **interferonami alfa** może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (zmniejszonej liczby krwinek czerwonych). Dlatego nie zaleca się stosowania zydowudyny i rybawiryny w skojarzeniu z interferonami alfa.
 - Ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (zwiększenia ilości kwasu mlekowego w organizmie) i zapalenia trzustki, nie zaleca się jednoczesnego stosowania **rybawiryny i dydanozyny**; należy także unikać stosowania **rybawiryny i stawudyny**.
 - U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HCV i HIV z zaawansowaną chorobą wątroby, poddawanych cART, może występować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności wątroby. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Przypomnienie: Należy przeczytać punkt „Inne leki” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z lekiem Rebetol, przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego z zastosowaniem tego leku.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować tego leku u kobiet **w ciąży**. Lek ten może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka (zarodka).

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni tym lekiem, powinni zachowywać **szczególne środki ostrożności** podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:

- **Dziewczyna lub kobieta** w wieku rozrodczym
Wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciąży 4 miesięcy po jego zakończeniu, musi być ujemny. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.
- **Mężczyzna**
Nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że **używa prezerwatyw**. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybawiryny do organizmu kobiety.

Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe.

Mężczyzna leczony lekiem Rebetol lub jego partnerka, powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia mężczyzny i w ciągu 7 miesięcy po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Rebetol”).

Leku tego nie wolno stosować u kobiet **karmiących piersią**. Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy przerwać karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak inne leki stosowane w skojarzeniu z lekiem Rebetol mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dlatego w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia, senności lub splątania w czasie leczenia, nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

Rebetol zawiera sacharozę i sorbitol

Lek ten zawiera **sacharozę i sorbitol**, należące do cukrów.

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta **nietolerancję niektórych cukrów**, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

3. Jak stosować Rebetol

Ogólne informacje dotyczące stosowania tego leku:

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie należy przyjmować dawki większej niż zalecana. Lek należy przyjmować przez czas zalecony przez lekarza.

Właściwą dawkę tego leku ustala lekarz prowadzący na podstawie masy ciała pacjenta dorosłego lub dziecka.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat i młodzieży zależy od masy ciała pacjenta oraz leków stosowanych w skojarzeniu. Zalecaną dawkę leku Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b przedstawiono w tabeli poniżej.

| Rebetol roztwór doustny - dawka zazwyczaj stosowana z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b u dzieci w wieku powyżej 3 lat i młodzieży | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|
| Jeśli pacjent waży tyle kg | Należy odmierzyć i podać dawkę | |
| | Dawka stosowana rano | Dawka stosowana wieczorem |
| 10-12 | 2 ml | 2 ml |
| 13-14 | 3 ml | 2 ml |
| 15-17 | 3 ml | 3 ml |
| 18-20 | 4 ml | 3 ml |
| 21-22 | 4 ml | 4 ml |
| 23-25 | 5 ml | 4 ml |
| 26-28 | 5 ml | 5 ml |
| 29-31 | 6 ml | 5 ml |
| 32-33 | 6 ml | 6 ml |
| 34-36 | 7 ml | 6 ml |
| 37-39 | 7 ml | 7 ml |
| 40-41 | 8 ml | 7 ml |

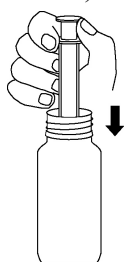
| | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|
| Rebetol roztwór doustny - dawka zazwyczaj stosowana z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b u dzieci w wieku powyżej 3 lat i młodzieży | | |
| Jeśli pacjent waży tyle kg | Należy odmierzyć i podać dawkę | |
| | Dawka stosowana rano | Dawka stosowana wieczorem |
| 42-44 | 8 ml | 8 ml |
| 45-47 | 9 ml | 8 ml |

1. Odmierzenie

Dawkę leku można odmierzyć stosując dozującą strzykawkę doustną, tak jak opisano poniżej.

Plastikowa dozująca strzykawka doustna składa się z dwóch części, nieprzezroczystego zbiornika i białego tłoka pasującego do zbiornika.

Na tłoku znajduje się skala z podziałką co 0,5 ml, rozpoczynająca się od 1,5 ml (na samym szczycie tłoka) i kończąca się na 10 ml.



A. Wprowadzić złożoną strzykawkę dozującą do butelki leku Rebetol, roztwór doustny.



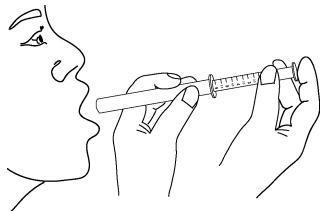
B. Zanurzyć szczyt strzykawki w roztworze i pociągnąć za tłok. W czasie napełniania strzykawki roztworem na tłoku będą pojawiały się cyfry, takie jak 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml, itd.

Przypomnienie: lekarz może zmienić dawkę leku na podstawie otrzymanych wyników testu.

C. Tłok należy wyciągać do momentu pojawienia się cyfry odpowiadającej odmierzanej dawce.

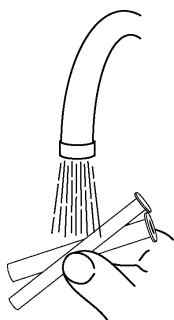
D. Wyjąć strzykawkę doustną z butelki i sprawdzić, czy właściwa objętość pojawiła się na dole strzykawki. Jeśli pobrano zbyt dużo lub zbyt mało, należy spróbować ponownie aż pobierze się właściwą objętość.

2. Dostarczenie



Należy starać się, aby strzykawka doustna nie dotknęła wnętrza ust. Strzykawkę należy skierować w stronę ust. Dawkę podać bezpośrednio do ust (lub ust pacjenta znajdującego się pod opieką) przez wciśnięcie tłoka. Połknąć dawkę.

3. Płukanie



Jeśli strzykawka doustna dotknęła wnętrza ust przed ponownym włożeniem strzykawki do butelki, należy ją opłukać wodą. Aby uniknąć zalepienia strzykawki, należy ją opłukać wodą po każdym użyciu.

4. Przyjmowanie wszystkich leków

Należy przyjmować lub podawać przepisaną dawkę doustnie w trakcie posiłku, rano i wieczorem.

Przypomnienie: Lek ten stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. W celu uzyskania pełnych informacji należy przeczytać punkt „Jak stosować” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z lekiem Rebetol.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rebetol

Należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Pominięcie zastosowania leku Rebetol

Należy możliwie jak najszybciej przyjąć/podać pominiętą dawkę tego samego dnia. Jeżeli od pominięcia dawki upłynął cały dzień, należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Należy przeczytać punkt „Możliwe działania niepożądane” zamieszczony w Ulotce dla Pacjenta innych leków stosowanych w skojarzeniu z lekiem Rebetol.

Jak każdy lek, lek ten stosowany w skojarzeniu z innymi lekami może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych objawów mogą wystąpić, to jednak, gdy wystąpią, może być potrzebna pomoc lekarska.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego z innymi lekami:

- ból w klatce piersiowej lub uporczywy kaszel, zmiany sposobu bicia serca, omdlenie,
- splątanie, depresja, myśli samobójcze lub agresywne zachowanie, próby samobójcze, myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych,
- uczucie drętwienia lub mrowienia,
- problemy ze snem, myśleniem lub koncentracją,
- nasilone bóle brzucha, ciemne lub smoliste stolce, obecność krwi w kale lub moczu, bóle w okolicy lędźwiowej lub w boku,
- bolesne lub utrudnione oddawanie moczu,
- nasilone krwawienie z nosa,
- gorączka lub dreszcze rozpoczynające się po kilku tygodniach leczenia,
- problemy ze wzrokiem lub słuchem,
- nasiloną wysypkę skórą lub zaczerwienienie skóry.

Dzieci i młodzież

Zgłoszono następujące działania niepożądane po zastosowaniu leczenia tym lekiem w skojarzeniu z interferonem alfa-2b **u dzieci i młodzieży**:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (co może powodować uczucie zmęczenia, duszność, zawroty głowy), zmniejszenie liczby neutrofilów (co może zwiększać podatność na różne zakażenia),
- osłabienie czynności tarczycy (co może powodować uczucie zmęczenia, depresję, zwiększenie wrażliwości na zimno i inne objawy),
- uczucie depresji lub drażliwość, nudności, złe samopoczucie, wahania nastroju, uczucie zmęczenia, problemy z zasypianiem lub wybudzaniem się, zakażenia wirusowe, osłabienie,
- biegunka, zawroty głowy, gorączka, objawy grypopodobne, bóle głowy, zmniejszenie lub zwiększenie apetytu, spadek masy ciała, zmniejszenie tempa rozwoju (wzrostu i masy ciała), bóle po prawej stronie żeber, zapalenie gardła (bóle gardła), dreszcze, bóle brzucha, wymioty,
- suchość skóry, wypadanie włosów, podrażnienie, świąd, bóle mięśni, uogólnione bóle mięśniowe, bóle stawów i mięśni, wysypka.

Często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi komórek nazywanych płytkami krwi (co może powodować większą skłonność do zasinień i spontanicznych krwawień),
- zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, nadmiar kwasu moczowego (tak jak w dnie moczanowej) we krwi, zwiększenie aktywności tarczycy (co może powodować nerwowość, nietolerancję ciepła i nadmierną potliwość, spadek masy ciała, kołatanie serca, drżenia),
- pobudzenie, złość, agresywne zachowanie, zaburzenia zachowania, problemy z koncentracją, niestabilność emocjonalna, omdlenie, uczucie niepokoju lub nerwowość, uczucie zimna, uczucie splątania, pobudzenie psychoruchowe, senność, brak zainteresowania lub uwagi, wahania nastroju, bóle, obniżenie jakości snu, lunatyzm, próby samobójcze, problemy ze snem, nietypowe sny, próby samookaleczenia,
- zakażenia bakteryjne, przeziębienia, zakażenia grzybicze, zaburzenia widzenia, suchość oczu lub łzawienie, zakażenia uszu, podrażnienie lub ból lub zakażenie oka, zmiany smaku, zmiany głosu, opryszczka, kaszel, zapalenie dziąseł, krwawienia z nosa, podrażnienie nosa, bóle jamy ustnej, zapalenie gardła (ból gardła), przyspieszone oddychanie, zakażenia układu oddechowego, złuszczenie naskórka na wargach i w kącikach ust, duszność, zapalenie zatok, kichanie, owrzodzenia jamy ustnej, owrzodzenia języka, zatkany nos lub katar, bóle gardła, bóle zębów, ropnie zębów, inne zmiany dotyczące zębów, zawroty głowy, osłabienie,
- bóle w klatce piersiowej, uderzenia gorąca, kołatanie serca (uczucie szybkiego rytmu serca), przyspieszenie akcji serca,
- zaburzenia czynności wątroby,
- kwaśne odbijanie, bóle pleców, moczenie nocne, zaparcia, zaburzenia dotyczące żołądka i przelyku lub odbyticy, nietrzymanie moczu lub kału, zwiększenie apetytu, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, niestrawność, luźne stolce,
- zaburzenia oddawania moczu, zakażenia układu moczowego,
- zaburzone lub nieregularne miesiączkowanie bądź brak miesiączki, nietypowo nasilone i wydłużone krwawienia miesiączkowe, zaburzenia dotyczące pochwy, zapalenie pochwy, bóle jąder, rozwój męskich cech płciowych,
- trądzik, łatwe siniaczenie, wyprysk (zmieniona zapalnie, zaczerwieniona, swędząca i sucha skóra, czasem ze zmianami sączącymi), zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości na dotyk, nasilona potliwość, zwiększenie ruchów mięśni, wzmożone napięcie mięśni, bóle kończyn, zmiany w obrębie paznokci, uczucie drętwienia lub mrowienia, bledność skóry, wysypka z uniesionymi, plamistymi zmianami, drżenie rąk, zaczerwienienie skóry lub inne zmiany skórne, przebarwienia skóry, nadwrażliwość skóry na światło słoneczne, rany skóry, obrzęk na skutek kumulacji nadmiaru wody, obrzęk węzłów chłonnych, drżenia, guzy (nieokreślone).

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100):

- nietypowe zachowanie, zaburzenia emocjonalne, lęk, koszmary senne,
- krwawienie z błon śluzowych wyściełających powierzchnię wewnętrzną powiek, nieostre widzenie, senność, nietolerancja światła, świąd oczu, bóle twarzy, zapalenie dziąseł,
- dyskomfort w klatce piersiowej, problemy z oddychaniem, zakażenia płuc, dyskomfort w nosie, zapalenie płuc, świsty,
- niskie ciśnienie tętnicze,
- powiększenie wątroby,
- bolesne miesiączkowanie,
- świąd w okolicy odbytu (owsiki lub glisty), wysypka pęcherzowa (półpasiec), zmniejszenie wrażliwości na dotyk, skurcze mięśni, bóle skóry, bledność, złuszczenie skóry, zaczerwienienie, obrzęk.

Dorośli

Następujące dodatkowe działania niepożądane mogą wystąpić podczas leczenia tym lekiem i lekami z grupy interferonów alfa **u dorosłych, ale nie u dzieci**:

Często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych, zwanych limfocytami, które pomagają w zwalczaniu zakażeń, nadmiar cukru we krwi, małe stężenie wapnia we krwi,
- niepamięć, płaczliwość, krwawiące dziąsła, uczucie omdlewania, złość, osłabienie pamięci, zaburzenia umysłowe,
- szmer sercowy (nienaturalne odgłosy bicia serca), utrudnione oddychanie, niskie lub wysokie ciśnienie krwi,
- niewyraźne widzenie, zaburzenia słuchu, dzwonienie w uszach, ból ucha, wzdęcia, uczucie palącego języka, zaburzenia smaku, utrata smaku, suchość ust, migrenowy ból głowy, nieproduktywny kaszel, pragnienie,
- nieprawidłowości w oddawaniu moczu, potrzeba częstego oddawania moczu,
- podrażnienie jelita grubego, podrażnienie gruczołu krokowego, wzdęcia,
- żółtaczka (zażółcenie skóry),
- schorzenia jajników lub pochwy, bóle piersi, brak chęci i możliwości realizacji kontaktów seksualnych, problemy z erekcją,
- zaburzenie struktury włosów, zapalenie stawów, łuszczyca, napięcie mięśni, skurcze mięśni, spuchnięte lub obrzmiałe ręce i kostki nóg, obrzęk twarzy, niepewny chód, zaburzenia gospodarki wodnej.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100):

- słyszenie lub widzenie nieistniejących rzeczy,
- atak serca, napady paniki,
- reakcje nadwrażliwości na leki,
- zapalenie trzustki, ból w kościach, cukrzyca,
- osłabienie mięśni.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000):

- napady padaczkowe (drgawki),
- zapalenie płuc,
- reumatoidalne zapalenie stawów, zaburzenia czynności nerek,
- ciemne lub luźne stolce, intensywne bóle brzucha,
- sarkoidoza (choroba charakteryzująca się długotrwałą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólami i obrzmieniem stawów, uszkodzeniami skóry i obrzmieniem węzłów chłonnych),
- zapalenie naczyń.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10 000):

- samobójstwo,
- udar (incydenty naczyniowo-mózgowe).

Działania niepożądane o nieznanym częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych,
- mania (zwiększona aktywność lub nadmiernie dobre samopoczucie),
- zapalenie osierdzia (stan zapalny błony otaczającej serce), wysięk osierdziowy (gromadzenie płynu między osierdziem (błoną otaczającą serce), a sercem),
- zmiana barwy języka.

Opisywano próby samookaleczenia u osób dorosłych, dzieci i młodzieży.

Lek ten w skojarzeniu z lekami zawierającymi interferon alfa może także powodować:

- niedokrwistość aplastyczną, czystą aplazję czerwonokrwinkową (chorobę, w której organizm przerywa lub redukuje wytwarzanie krwinek czerwonych), prowadzi to do ciężkiej niedokrwistości, której objawy obejmują nietypową męczliwość i brak energii,

- urojenia,
- zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych,
- zapalenie trzustki,
- nasiloną wysypkę, która może być związana z powstawaniem pęcherzy w jamie ustnej, nosie, oczach i w innych lokalizacjach na błonach śluzowych (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona), toksyczną nekrolizę naskórka (pęcherze i złuszczenie górnej warstwy skóry).

Następujące dodatkowe działania niepożądane mogą wystąpić podczas leczenia tym lekiem i lekami z grupy interferonów alfa:

- nietypowe myśli, słyszenie lub widzenie nieistniejących rzeczy, zaburzenia stanu psychicznego, dezorientacja,
- obrzęk naczynioruchowy (obrzęk rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, co może powodować problemy z połykaniem lub oddychaniem),
- Zespół Vogta-Koyanagi-Harady (autoimmunologiczne zaburzenie zapalne, które obejmuje oczy, skórę i błony śluzowe uszu, mózg i rdzeń kręgowy),
- skurecz oskrzeli i reakcja anafilaktyczna (ciężka, obejmująca cały organizm reakcja alergiczna), uporczywy kaszel,
- problemy z oczami, w tym uszkodzenie siatkówki, zwężenie tętnicy siatkówkowej, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk oczu i białe złoże typu „kłębków waty” w siatkówce,
- powiększenie obwodu brzucha, zgaga, problemy z wypróżnieniami lub bolesne wypróżnienia,
- ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, wybroczyny, nasilony ból w obrębie kończyny, podudzia lub uda, utrata zakresu ruchów, sztywność, sarkoidoza (choroba charakteryzująca się uporczywą gorączką, utratą masy ciała, bólami i obrzękiem stawów, zmianami skórnyymi i powiększeniem węzłów chłonnych).

Lek ten w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b może powodować także:

- ciemne, zmętnione lub nieprawidłowe zabarwienie moczu,
- problemy z oddychaniem, zaburzenia czynności serca, ból w klatce piersiowej, ból w lewej kończynie górnej, ból szczęki,
- utratę przytomności,
- utratę funkcji, opadanie lub utratę siły w mięśniach twarzy, zaburzenia czucia, utratę widzenia.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia którychkolwiek spośród wymienionych działań niepożądanych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Rebetol

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Po otwarciu butelki, lek można stosować przez 1 miesiąc.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie stosować tego leku bez porady lekarza lub farmaceuty, jeśli zauważy się jakiegokolwiek zmiany w wyglądzie roztworu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rebetol

- Substancją czynną tego leku jest rybawiryna 40 mg/ml.
- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian, kwas cytrynowy bezwodny, sodu benzoian, glicerol, sacharoza, sorbitol płynny (krystalizujący), glikol propylenowy, woda oczyszczona, naturalny i sztuczny aromat gumy balonowej.

Jak wygląda lek Rebetol i co zawiera opakowanie

Roztwór ten jest dostępny w butelkach ze szkła oranżowego o pojemności 118 ml, zawierających 100 ml roztworu doustnego.

Do opakowania dołączona jest 10 ml strzykawka do podawania doustnego, którą stosuje się do odmierzenia dawki leku.

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca:

Cenexi HSC
2, rue Louis Pasteur
14200 Hérouville-Saint-Clair
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.