

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebetol 200 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула Rebetol съдържа 200 mg рибавирин (ribavirin).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 40 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Бяла, матова, с надпис със синьо мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rebetol, в комбинация с други лекарствени продукти, е показан за лечение на хроничен хепатит С (chronic hepatitis C, СНС) при възрастни (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Rebetol, в комбинация с други лекарствени продукти, е показан за лечение на хроничен хепатит С (СНС) при педиатрични пациенти (деца на възраст 3 години и по-големи, и юноши), без предходно лечение и без чернодробна декомпенсация (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се проследява от лекар с опит в лечението на хроничен хепатит С.

Дозировка

Rebetol трябва да се използва в комбинирана терапия, както е описано в точка 4.1.

Моля, консултирайте се със съответната Кратка характеристика на продукта (КХП) на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, за допълнителна информация относно предписването на този продукт и за допълнителни препоръки относно дозировката при едновременно приложение с Rebetol.

Rebetol капсули трябва да се приемат перорално всеки ден в два отделни приема (сутрин и вечер) с храна.

Възрастни

Препоръчителната доза и продължителността на приема на Rebetol зависят от теглото на пациента и от лекарствения продукт, използван в комбинация. Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, използвани в комбинация с Rebetol.

В случай, че не е направена специална препоръка за дозата, трябва да се приложи следната доза: Тегло на пациента: < 75 kg = 1 000 mg и > 75 kg = 1 200 mg.

Педиатрична популация

Липсват данни при деца на възраст под 3 години.

Забележка: За пациенти с тегло < 47 kg или такива, които не могат да поглъщат капсулите, моля, консултирайте се с КХП на Rebetol 40 mg/ml перорален разтвор.

При деца и юноши дозата Rebetol се определя в зависимост от телесното тегло на пациента. Например дозирането в зависимост от телесното тегло, прилагано при комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b, е показано в **Таблица 1**. Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, тъй като някои комбинирани схеми не се придържат към ръководството за дозиране, предоставено в **Таблица 1**.

Таблица 1 Дозиране на Rebetol в зависимост от телесното тегло, когато се прилага в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b при педиатрични пациенти		
Телесно тегло (kg)	Дневна доза Rebetol	Брой капсули от 200 mg
47 - 49	600 mg	3 капсули ^a
50 - 65	800 mg	4 капсули ^b
> 65	Виж препоръките за дозиране при възрастни	

^a1 сутрин и 2 вечер

^b2 сутрин и 2 вечер

Корекция на дозата при нежелани реакции

Корекция на дозата за възрастни

Намаляването на дозата Rebetol зависи от първоначалната дозировка Rebetol, която зависи от лекарствения продукт, прилаган в комбинация с Rebetol.

Ако пациент има сериозна нежелана реакция, вероятно свързана с Rebetol, дозата Rebetol трябва да се промени или приемът да се преустанови, ако е приложимо, до отзвучаване на нежеланата реакция или до намаляване на тежестта.

В **Таблица 2** са представени препоръки за корекции на дозата и преустановяване на приема в зависимост от концентрацията на хемоглобин, сърдечния статус и концентрацията на индиректен билирубин на пациента.

Таблица 2 Овластяване на нежелани реакции		
Лабораторни стойности	Намалете дозата Rebetol*, ако:	Преустановете приема на Rebetol, ако:
Хемоглобин при пациенти без сърдечно заболяване	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Хемоглобин: пациенти с анамнеза за стабилно сърдечно заболяване	Понижаване на хемоглобина с ≥ 2 g/dl по време на който и да е 4-седмичен период от лечението (трайно намаляване на дозата)	< 12 g/dl въпреки 4 седмици лечение с понижена доза
Билирубин - индиректен	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (възрастни)

*При пациенти, приемащи доза 1 000 mg (< 75 kg) или 1 200 mg (> 75 kg), дозата Rebetol трябва да се намали до 600 mg дневно (прием на една капсула 200 mg сутрин и две капсули 200 mg вечер). Ако отклонението отзвучи, прилагането на Rebetol може да се възстанови на 600 mg дневно и след това, по преценка на лекуващия лекар, да се увеличи до 800 mg дневно. Все пак връщането към по-висока доза не е препоръчително.

При пациенти, приемащи доза 800 mg (< 65 kg), 1 000 mg (65-80 kg), 1 200 mg (81-105 kg) или 1 400 mg (> 105 kg), 1-то намаляване на дозата Rebetol е с 200 mg дневно (с изключение на

пациентите с доза 1 400 mg, при тях намаляването трябва да бъде с 400 mg дневно). Ако е необходимо, 2-то намаляване на дозата Rebetol е с още 200 mg/ден. Пациенти, при които дозата Rebetol е намалена на 600 mg дневно, приемат една капсула от 200 mg сутрин и две капсули от 200 mg вечер.

В случай на сериозна нежелана реакция, вероятно свързана с лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, се консултирайте със съответната КХП на тези лекарствени продукти, тъй като някои комбинирани схеми не се придържат към ръководствата за корекция на дозата и/или преустановяване на приема, описани в **Таблица 2**.

Корекция на дозата при педиатрични пациенти

Намаляването на дозата при педиатрични пациенти без сърдечно заболяване следва същите препоръки по отношение на нивата на хемоглобин както при възрастни пациенти без сърдечно заболяване (**Таблица 2**).

Липсват данни за педиатрични пациенти със сърдечно заболяване (вж. точка 4.4).

Таблица 3 предоставя препоръки за преустановяване на приема в зависимост от концентрацията на индиректен билирубин при пациента.

Таблица 3 Овладяване на нежелани реакции	Преустановете приема на Rebetol, ако:
Лабораторни стойности	
Билирубин - индиректен	> 5 mg/dl (за > 4 седмици) (деца и юноши, лекувани с интерферон алфа-2b) или > 4 mg/dl (за > 4 седмици) (деца и юноши, лекувани с пегинтерферон алфа-2b)

Специални популации

Старческа възраст (възраст \geq 65 години)

Не се наблюдава значимо влияние на възрастта върху фармакокинетиката на Rebetol. Както при по-млади пациенти, бъбречната функция трябва да се изследва преди приема на Rebetol (вж. точка 5.2).

Педиатрични пациенти (деца на възраст 3 години и по-големи, и юноши)

Rebetol може да се използва в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b (вж. точка 4.4). Изборът на лекарствена форма Rebetol зависи от индивидуалните особености на пациента.

Безопасността и ефикасността на рибаварин, прилаган едновременно с директно-действащи антивирусни средства при тези пациенти, не са установени. Липсват данни.

Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, за допълнителни препоръки относно дозирането при едновременно приложение.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна дисфункция фармакокинетиката на Rebetol е променена поради намалението на общия телесен клирънс (вж. точка 5.2). Поради тази причина се препоръчва, за всички пациенти, бъбречната функция да се оцени преди започване на лечението с Rebetol.

Възрастни пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/минута) трябва да приемат редуващи се дневни дози от 200 mg и 400 mg. Възрастни пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс от < 30 ml/минута) и пациенти с терминален стадий на бъбречна недостатъчност (End Stage Renal Disease, ESRD) или на хемодиализа трябва да приемат Rebetol 200 mg/дневно. В **Таблица 4** са представени препоръки за корекция на дозата при пациенти с бъбречна дисфункция. Пациенти с увредена

бъбречна функция следва да бъдат по-внимателно проследявани във връзка с риск от развитие на анемия. Липсват данни относно корекция на дозата при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане.

Креатининов клирънс	Доза Rebetol (дневно)
30 до 50 ml/минута	Редуване на дозите, 200 mg и 400 mg през ден
Под 30 ml/минута	200 mg дневно
Хемодиализа (ESRD)	200 mg дневно

Чернодробно увреждане

Чернодробната функция не води до промени във фармакокинетиката на Rebetol (вж. точка 5.2). За употреба при пациенти с декомпенсирана цироза вижте съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol.

Начин на приложение

Rebetol трябва да се прилага перорално с храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.3). При жени с детероден потенциал не трябва да се започва лечение с Rebetol, ако непосредствено преди това не е получен отрицателен резултат от тест за бременност.
- Кърмене.
- Анамнеза за тежко съществуващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване през последните шест месеца (вж. точка 4.4).
- Хемоглобинопатии (напр. таласемия, сърповодно-клетъчна анемия).

Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, относно противопоказания, специфични за тези продукти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Rebetol трябва да се прилага в комбинация с други лекарствени продукти (вж. точка 5.1).

Моля, консултирайте се с КХП на (пег)интерферон алфа за подробности относно препоръките за наблюдение и овладяване на нежеланите реакции, изброени по-долу, и относно други предпазни мерки, свързани с (пег)интерферон алфа, преди да започнете лечението.

Налице са няколко сериозни нежелани реакции, свързани с комбинираното лечение на Rebetol с (пег)интерферон алфа. Те включват:

- Тежки психични нарушения и нарушения на централната нервна система (като депресия, суицидна идеация, суицидни опити и агресивно поведение, и т.н)
- Инхибиране на растежа при деца и юноши, което може да е необратимо при някои пациенти
- Повишени нива на тиреостимулиращия хормон (thyroid stimulating hormone, TSH) при деца и юноши
- Тежки очни заболявания
- Дентални и пародонтални заболявания.

Педиатрична популация

При взимането на решение да не се отлага комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b до зряла възраст, е важно да се вземе предвид, че тази комбинирана терапия води до инхибиране на растежа, което може да бъде необратимо при някои пациенти. Решението за лечение трябва да се взема за всеки отделен случай.

Хемолиза

При клиничните изпитвания при 14 % от възрастните пациенти и 7 % от децата и юношите, лекувани с Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, е наблюдавано понижаване на хемоглобина до $< 10 \text{ g/dl}$. Макар Rebetol да няма директни нежелани реакции от страна на сърдечно-съдовата система, свързаната с Rebetol анемия може да доведе до влошаване на сърдечната функция, екзацербация на симптомите на коронарна болест, или и двете. Поради това Rebetol трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със съпътстващо сърдечно заболяване (вж. точка 4.3). Преди започване на лечението сърдечният статус трябва да бъде оценен, а по време на лечението трябва да бъде следен клинично; в случай на влошаване лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.2).

Сърдечно-съдова система

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или предходни или текущи аритмични нарушения, трябва да бъдат под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващи сърдечни заболявания преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларни) обикновено се повлияват добре от стандартна терапия, но може да налагат прекратяване на лечението. Няма данни при деца или юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Тератогенен риск

Преди началото на лечението с Rebetol лекарят трябва изчерпателно да информира както мъжете, така и жените, относно тератогенния риск, свързан с приема на Rebetol, за необходимостта от ефективна и продължителна контрацепция, за вероятността контрацептивните методи да са неуспешни и за възможните последици от бременност, настъпила по време на или след лечението с Rebetol (вж. точка 4.6). За информация относно лабораторно проследяване на бременността, моля, вижте Лабораторни изследвания.

Остра свръхчувствителност

При развитие на реакция на остра свръхчувствителност (уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия), терапията с Rebetol трябва да се спре веднага и да се започне необходимото според случая лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Чернодробна функция

Всички пациенти, при които в хода на лечението се развият значими нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат под строг контрол. Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, за препоръки относно преустановяване на приема или корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните свойства на Rebetol са различни при пациентите с бъбречна дисфункция поради понижения привиден клирънс при тези пациенти. Поради това се препоръчва да се прави оценка на бъбречната функция на всички пациенти, преди да започне приема на Rebetol. Поради значимо повишаване на плазмените концентрации на рибаварин при пациенти с

умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, се препоръчва корекция на дозата Rebetol при възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/минута. Липсват данни относно корекция на дозата при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2). Концентрациите на хемоглобин трябва внимателно да се проследяват по време на лечението и да се направи корекция, ако е необходимо (вж. точка 4.2).

Възможност за екзацербация на имunosупресията

В литературата се съобщава за панцитопения и потискане на костния мозък, проявяващи се 3 до 7 седмици след приложение на пегинтерферон и Rebetol едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е обратима в рамките на 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн, и не се проявява отново при подновяване на самостоятелното лечение с всяко от лекарствата (вж. точка 4.5).

HCV/HIV коинфекция

Митохондриална токсичност и лактатна ацидоза:

При HIV-положителни пациенти, които са коинфектирани с HCV и се лекуват с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI, особено ddI и d4T), трябва да се подхожда с повишено внимание, ако при тях се провежда и лечение с интерферон алфа/рибавирин. При HIV-позитивните пациенти, особено тези на включваща NRTI схема, при съвместен прием на Rebetol, лекарят трябва внимателно да следи за белези на митохондриална токсичност и лактатна ацидоза. За повече подробности вижте точка 4.5.

Чернодробна декомпенсация при пациенти с HCV/HIV коинфекция с напреднала цироза

Пациентите с коинфекция и напреднала цироза, които са на комбинирана антиретровирусна терапия (combined anti-retroviral therapy, cART), може да са с повишен риск от чернодробна декомпенсация и смърт. Други изходни фактори при пациенти с коинфекция, които могат да са свързани с повишен риск от чернодробна декомпенсация, са лечение с диданозин и повишени серумни концентрации на билирубин.

Пациентите с коинфекция, които са на лечение с антиретровирусни (antiretroviral, ARV) и анти-HCV лекарствени продукти, трябва да бъдат под строг контрол, като се следи скорът им по Child-Pugh по време на лечението. Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, за препоръки относно преустановяване на приема или корекция на дозата. При пациентите, които развиват чернодробна декомпенсация, анти-HCV лечението трябва да се прекрати незабавно, а ARV терапията да се преразгледа.

Хематологични нарушения при пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HCV/HIV коинфекция, които са на лечение с пегинтерферон алфа-2b/рибавирин и cART, може да има повишен риск от развитие на хематологични нарушения (като неутропения, тромбоцитопения и анемия) в сравнение с пациенти с моноинфекция с HCV. Макар че болшинството от тях могат да се овладяват с намаляване на дозата, в тази популация от пациенти хематологичните показатели трябва да се проследяват стриктно (вж. точка 4.2, “Лабораторни изследвания” по-долу и точка 4.8).

При пациенти, лекувани с Rebetol и зидовудин, има повишен риск от развитие на анемия; затова не се препоръчва едновременната употреба на Rebetol и зидовудин (вж. точка 4.5).

Пациенти с нисък CD4-брой

При пациенти с HCV/HIV коинфекция с CD4-брой под 200 клетки/ μ l (N = 25), данните за ефикасността и безопасността са ограничени. Поради това при лечение на пациенти с нисък CD4-брой се препоръчва да се подхожда с повишено внимание.

Моля, консултирайте се със съответната КХП на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще бъдат приемани едновременно с анти-HCV-терапията, по отношение на очакваните

специфични за всеки един лекарствен продукт нежелани реакции и тяхното лечение, както и по отношение на риска от припокриване на профилите на токсичност на тези лекарства с Rebetol.

Лабораторни изследвания

Преди започване на лечението при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични, биохимични изследвания (пълна кръвна картина [ПКК] с диференциално броење, тромбоцитен брой, електролити, серумен креатинин, чернодробни ензими, пикочна киселина) и тестове за бременност. Следните стойности могат да се приемат като препоръчителни гранични стойности при започване на лечението с Rebetol:

- Хемоглобин Възрастни: ≥ 12 g/dl (жени); ≥ 13 g/dl (мъже)
Деца и юноши: ≥ 11 g/dl (момичета); ≥ 12 g/dl (момчета)

Лабораторни изследвания трябва да се правят на 2-ата и 4-ата седмица от началото на лечението, след което – по клинични показания. Периодично трябва да се измерват нивата на HCV-RНК (вж. точка 4.2).

Поради хемолиза, по време на лечението с Rebetol може да се повиши пикочната киселина; ето защо предразположените към развитие на подагра пациенти трябва да се следят внимателно.

Лактоза

Във всяка капсула Rebetol се съдържат 40 mg лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Резултатите от *in vitro* изследвания с микрозомални препарати от черен дроб както от човек, така и от плъх, не показват, че метаболизмът на Rebetol се медира от цитохром P450 ензима. Rebetol не инхибира ензимите на цитохром P450 системата. От проучванията за токсичност няма данни, че Rebetol индуцира чернодробните ензими. Следователно потенциалът за P450 ензимни взаимодействия е минимален.

Поради инхибиращото действие върху инозинмонофосфат дехидрогеназата, Rebetol може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-MTIMP), което е свързано с миелотоксичност при пациентите, лекувани с азатиоприн. Трябва да се избягва употребата на пегилирани интерферони алфа и Rebetol едновременно с азатиоприн. В отделни случаи, когато ползата от едновременното приложение на Rebetol с азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременна употреба с азатиоприн, за да се идентифицират признаците на миелотоксичност, като тогава лечението с тези лекарства трябва да се спре (вж. точка 4.4).

Няма проучвания за взаимодействията на Rebetol с други лекарствени продукти, освен с пегинтерферон алфа-2b, интерферон алфа-2b и антиациди.

При фармакокинетично проучване с многократни дози не са установени фармакокинетични взаимодействия между Rebetol и пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b.

Антиациди

При едновременно приложение на 600 mg Rebetol с антиациди, съдържащи магнезий, алуминий и симетикон, бионаличността на Rebetol намалява; AUC_{0-24} намалява с 14 %. Възможно е намалението на бионаличността при това проучване да е било в резултат на забавената резорбция на Rebetol или промяната на pH. Това взаимодействие не се смята за клинично значимо.

Нуклеозидни аналози

Приемът на нуклеозидни аналози, самостоятелно или в комбинация с други нуклеозиди, може да доведе до развитие на лактатна ацидоза. От фармакологична гледна точка, *in vivo* Rebetol повишава нивата на фосфорилираните метаболити на пуриновите нуклеозиди. Това може да повиши риска от развитие на лактатна ацидоза, индуцирана от аналози на пуриновите нуклеозиди (напр. диданозин или абакавир). Съвместният прием на Rebetol и диданозин не се препоръчва. Има данни за митохондриална токсичност, в частност лактатна ацидоза и панкреатит, като някои от случаите са били фатални (вж. точка 4.4). Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на Rebetol, когато зидовудин е част от схемата, използвана за лечение на HIV, въпреки че точният механизъм предстои да бъде изяснен. Едновременната употреба на Rebetol и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). При вече установена анемия трябва да се обмисли замяна на зидовудин в схемата на комбинираната антиретровирусна терапия (АРТ). Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

Лекарствени взаимодействия са възможни до 2 месеца (5 полуживота на Rebetol) след спиране на лечението с Rebetol поради дългия му полуживот (вж. точка 5.2).

Няма данни, че Rebetol взаимодейства с не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза или с протеазни инхибитори.

В литературата са докладвани противоречиви резултати за едновременния прием на абакавир и Rebetol. Някои данни предполагат, че при пациентите с HIV/HCV коинфекция, които са на АРТ с абакавир съществува риск от понижен отговор при лечението с пегилиран интерферон/Rebetol. Необходимо е повишено внимание при едновременното прилагане на двете лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жени

Rebetol не трябва да се използва по време на бременност (вж. точки 4.3 и 5.3). При жени трябва да се вземат всички възможни предпазни мерки за предотвратяване на забременяване (вж. точка 5.3). Лечението с Rebetol не трябва да се започва, ако непосредствено преди началото на лечението не е получен отрицателен резултат от тест за бременност. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на и девет месеца след лечението; през този период всеки месец трябва да се прави рутинен тест за бременност. Ако по време на лечението или в рамките на девет месеца след края му жената забременее, тя трябва да бъде уведомена за значимия тератогенен риск за плода при Rebetol (вж. точка 4.4).

Мъже и техните партньорки

Трябва да се вземат всички възможни предпазни мерки за предотвратяване на забременяването на партньорките на мъже, приемащи Rebetol (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.3). Rebetol кумулира интрацелуларно и изчистването на организма от него става много бавно. Не е известно дали съдържащият се в спермата Rebetol упражнява тератогенните или генотоксичните си ефекти върху човешкия ембрион/фетус. Макар данните от 300 проспективно проследени бременности,

при които бащата е приемал Rebetol, да не са показали повишен риск от малформации в сравнение с общата популация, нито пък развитието на някакъв специфичен тип малформации, пациентите мъже или техните партньорки в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни методи за контрацепция по време на и шест месеца след края на лечението с Rebetol. През този период трябва да се правят рутинни ежемесечни тестове за бременност. Мъжете, чиито партньорки са бременни, трябва да бъдат посъветвани да използват презерватив, за да се намали контактът на партньорката им с Rebetol.

Бременност

Rebetol е противопоказан по време на бременност. В хода на предклинични проучвания Rebetol е показал тератогенност и генотоксичност (вж. точки 4.4 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали Rebetol се излъчва в кърмата. Поради риска от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечение кърменето трябва да се спре.

Фертилитет

Предклинични данни

- Фертилитет: при проучвания при животни е установено, че ефектите на Rebetol върху сперматогенезата са обратими (вж. точка 5.3).
- Тератогенност: при всички подходящи проучвания на Rebetol при животни е установен значителен тератогенен и/или ембриоциден потенциал при всички животински видове, и то в дози 1/20 от препоръчаната за хора (вж. точка 5.3).
- Генотоксичност: Rebetol индуцира генотоксичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rebetol не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини; обаче прилаганите едновременно с него други лекарствени продукти може да влияят. Поради това пациенти, при които се появи уморяемост, сомнолентност или обърканост по време на лечението, трябва да бъдат предупредени да избягват шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Същественият проблем с безопасността на Rebetol е хемолитична анемия, която възниква в първите седмици от началото на терапията. Свързаната с приема на Rebetol хемолитична анемия може да доведе до нарушение на сърдечната дейност и/или влошаване на съществуващо сърдечно заболяване. При някои пациенти се наблюдават също повишаване стойностите на пикочната киселина и индиректния билирубин, свързани с хемолиза.

Информацията относно нежеланите реакции, изброени в тази точка, е получена предимно в хода на клинични изпитвания и/или са използвани данни от спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции при употребата на Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b или петинтерферон алфа-2b.

Употреба на рибавирин в комбинация с директно действащи антивирусни средства (direct antiviral agents, DAA)

Въз основа на прегледа на данните за безопасност, получени от клинични проучвания при възрастни с DAA в комбинация с рибавирин, най-честите нежелани реакции, установени като свързани с рибавирин са анемия, гадене, повръщане, астения, умора, безсъние, кашлица,

диспнея, пруритус и обрив. С изключение на анемия, по-голямата част от тези нежелани реакции не са сериозни и отзвучават без прекъсване на лечението.

Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, за допълнителна информация относно нежеланите реакции, съобщавани при приема на тези продукти.

Възрастни

Двойна терапия с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b

Безопасността на Rebetol капсули е оценена въз основа на данните от четири клинични изпитвания при пациенти, нелекувани преди това с интерферон: в две от тях е проучван Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b, а в две – Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b.

Има вероятност профилът на безопасност да е по-добър при пациентите, лекувани с интерферон алфа-2b и Rebetol след рецидив или лекуваните за по-кратък период, в сравнение с описания по-долу профил на безопасност.

Табличен списък на нежеланите реакции при възрастни

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 5**, са систематизирани въз основа на опита от клинични изпитвания при нелекувани преди това възрастни пациенти, лекувани в продължение на 1 година, както и въз основа на постмаркетинговите данни. В **Таблица 5** са изброени и определен брой нежелани реакции, обикновено приписвани на лечението с интерферон, но съобщавани при лечение на хепатит С (в комбинация с Rebetol). Направете справка и с КХП на пегинтерферон алфа-2b и интерферон алфа-2b, за нежелани реакции, които могат да бъдат приписани на монотерапията с интерферони. В рамките на системо-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5 Нежелани реакции, съобщени в клинични изпитвания или от постмаркетинговото приложение на Rebetol в комбинация с пегилиран интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b	
Системо-органни класове	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести:	Вирусна инфекция, фарингит
Чести:	Бактериална инфекция (включително сепсис), гъбична инфекция, грип, инфекция на дихателните пътища, бронхит, херпес симплекс, синусит, отит на средното ухо, ринит, инфекция на пикочните пътища
Нечести:	Инфекция на долните дихателни пътища
Редки:	Пневмония*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести:	Неоплазми – неопределени
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, неутропения
Чести:	Хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения
Много редки:	Апластична анемия*
С неизвестна честота:	Аплазия на еритроцитния ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура

Таблица 5 Нежелани реакции, съобщени в клинични изпитвания или от постмаркетинговото приложение на Rebetol в комбинация с пегилиран интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b	
Системо-органични класове	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Свръхчувствителност към лекарството
Редки:	Саркоидоза*, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ)
С неизвестна честота:	Синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, системен лупус еритематозус, васкулит, остри реакции на свръхчувствителност, включително уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипергликемия, хиперурикемия, хипокалциемия, дехидратация, повишен апетит
Нечести:	Захарен диабет, хипертрилицеридемия*
Психични нарушения	
Много чести:	Депресия, тревожност, емоционална лабилност, безсъние
Чести:	Суицидни мисли, психоза, агресивно поведение, объркване, възбуда, гняв, промени в настроението, необичайно поведение, нервност, нарушения на съня, понижено либидо, апатия, необичайни сънища, плач
Нечести:	Опити за самоубийство, пристъп на паника, халюцинации
Редки:	Биполярно разстройство*
Много редки:	Самоубийство*
С неизвестна честота:	Хомицидна идеация*, мания*, промяна в умственото състояние
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие, замайване, сухота в устата, нарушена концентрация
Чести:	Амнезия, нарушение на паметта, синкоп, мигрена, атаксия, парестезия, дисфония, загуба на вкус, хипоестезия, хиперестезия, хипертония, сомнолентност, нарушение на вниманието, тремор, дисгеузия
Нечести:	Невропатия, периферна невропатия
Редки:	Гърчове (конвулсии)*
Много редки:	Цереброваскуларна хеморагия*, цереброваскуларна исхемия*, енцефалопатия*, полиневропатия*
С неизвестна честота:	Фациална парализа, невропатии
Нарушения на очите	
Чести:	Смушения в зрението, замъглено зрение, конюнктивит, дразнене на очите, болка в очите, нарушено зрение, нарушения на слъзните жлези, сухота в очите

Таблица 5 Нежелани реакции, съобщени в клинични изпитвания или от постмаркетинговото приложение на Rebetol в комбинация с пегилиран интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b	
Системо-органични класове	Нежелани реакции
Редки:	Кръвоизливи в ретината*, ретинопатии (включително оток на макулата)*, ретинална артериална оклузия*, ретинална венозна оклузия*, неврит на зрителния нерв*, оток на папилата*, загуба на зрителна острота или стесняване на зрителното поле*, ретинални ексудати*
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Вертиго, нарушения/загуба на слуха, тинитус, болка в ушите
Сърдечни нарушения	
Чести:	Палпитации, тахикардия
Нечести:	Инфаркт на миокарда
Редки:	Кардиомиопатия, аритмия*
Много редки:	Сърдечна исхемия*
С неизвестна честота:	Перикарден излив*, перикардит*
Съдови нарушения	
Чести:	Хипотония, хипергония, зачервяване на лицето
Редки:	Васкулит
Много редки:	Периферна исхемия*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести:	Диспнея, кашлица
Чести:	Епистаксис, респираторни нарушения, конгестия на дихателните пътища, конгестия на синусите, назална конгестия, ринорея, повишена секреция на горните дихателни пътища, фаринголарингеална болка, суха кашлица
Много редки:	Белодробни инфилтрати*, пневмонит*, интерстициален пневмонит*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема
Чести:	Улцерозен стоматит, стоматит, улцерации в устата, колит, болка в дясното подребрие, диспепсия, гастроезофагеален рефлукс*, глосит, хейлит, абдоминална дистензия, кървене от венците, гингивит, диарийни изпражнения, нарушения на зъбите, констипация, флатуленция
Нечести:	Панкреатит, болка в устата
Редки:	Исхемичен колит
Много редки:	Улцерозен колит*
С неизвестна честота:	Нарушения на периодонциума, нарушения на зъбите, пигментиране на езика
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	Хепатомегалия, жълтеница, хипербилирубинемия*
Много редки:	Хепатотоксичност (включително случаи с летален изход)*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Алоpecia, пруритус, суха кожа, обрив

Таблица 5 Нежелани реакции, съобщени в клинични изпитвания или от постмаркетинговото приложение на Rebetol в комбинация с пегилиран интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b	
Системо-органични класове	Нежелани реакции
Чести:	Псориазис, влошаване на псориазис, екзема, реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, нощно изпотяване, хиперхидроза, дерматит, акне, фурункул, еритем, уртикария, нарушения на кожата, хематоми, повишено потене, нарушена структура на косъма, нарушения на ноктите*
Редки:	Кожна саркоидоза
Много редки:	Синдром на Stevens-Johnson*, токсична епидермална некролиза*, еритема мултиформе*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетна болка
Чести:	Артрит, болка в гърба, мускулни спазми, болка в крайниците
Нечести:	Болка в костите, мускулна слабост
Редки:	Рабдомиолиза*, миозит*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Микционни нарушения, полиурия, отклонения в показателите на урината
Редки:	Бъбречна недостатъчност, бъбречни нарушения*
Много редки:	Нефротичен синдром*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	Жени: аменорея, менорагия, менструални нарушения, дисменорея, болка в гърдите, нарушения на яйчиците, вагинални нарушения. Мъже: импотентност, простатит, еректилна дисфункция, Сексуална дисфункция (неуточнена)*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора, втрисане, пирексия, грипоподобно състояние, астения, раздразнителност
Чести:	Гръдна болка, гръден дискомфорт, периферни отоци, неразположение, необичайни усещания, жажда
Нечести:	Оток на лицето
Изследвания	
Много чести:	Намаляване на теглото
Чести:	Сърдечен шум

*Тъй като Rebetol винаги е предписван в комбинация с алфа интерферон, а изброените по-горе нежелани реакции отразяват постмаркетинговия опит, няма възможност за точно определяне на честотата – дадената честота е взета от клинични изпитвания на Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b (пегилиран или непегилиран).

Описание на избрани нежелани реакции

При 30 % от пациентите, лекувани с Rebetol и пегинтерферон алфа-2b, и 37 % от пациентите, лекувани с Rebetol и интерферон алфа-2b, е наблюдаван спад на хемоглобина с > 4 g/dl. При 14 % от възрастните пациенти и 7 % от децата и юношите, лекувани с Rebetol и пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, хемоглобинът е спаднал под 10 g/dl.

В повечето случаи анемията, неутропенията и тромбоцитопенията са били леки (1 или 2 степен по СЗО). При пациенти, лекувани с Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b, е имало няколко случая на по-тежки неутропении (3 степен по СЗО: 39 от 186 пациенти [21 %];

4-а степен по СЗО: 13 от 186 пациенти [7 %]); има съобщения за левкопения 3 степен по СЗО при 7 % от тази група пациенти.

По време на клиничните изпитвания при някои пациенти, лекувани с Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, е наблюдавано повишение на стойностите на пикочната киселина и индиректния билирубин, свързано с хемолизата, но стойностите са се върнали до изходните в рамките на четири седмици след края на лечението. От пациентите, при които е наблюдавано повишение на стойностите на пикочната киселина, много малко са развили клинична подагра и при нито един не е била необходима корекция на дозата или прекратяване на участието им в клиничните изпитвания.

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HCV/HIV коинфекция, които са на лечение с Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b, има други нежелани реакции (за каквито няма съобщения при пациенти с моноинфекция), които са докладвани при проучванията с честота > 5 %: орална кандидоза (14 %), придобита липодистрофия (13 %), понижаване на броя на CD4-лимфоцитите (8 %), понижен апетит (8 %), повишаване на гама-глутамилтрансферазата (9 %), болка в гърба (5 %), повишаване на амилазата в кръвта (6 %), повишаване на млечна киселина в кръвта (5 %), цитолитичен хепатит (6 %), повишаване на липазата (6 %) и болки в крайниците (6 %).

Митохондриална токсичност

При HIV-положителни пациенти на лечение с NRTI и Rebetol за коинфекция с HCV, има съобщения за развитие на митохондриална токсичност и лактатна ацидоза (вж. точка 4.4).

Лабораторни стойности при пациенти с HCV/HIV коинфекция

Макар при пациенти с HCV/HIV коинфекция по-често да се наблюдава хематологична токсичност (неутропения, тромбоцитопения и анемия), в повечето случаи тя може да се овладее с корекция на дозата и рядко налага прекратяване на лечението (вж. точка 4.4). При пациенти на лечение с Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b съобщенията за хематологични нарушения са по-чести, отколкото при пациенти на лечение с Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b. При проучване 1 (вж. точка 5.1) е наблюдавано понижаване на абсолютния брой на неутрофилите под 500 клетки/mm³ при 4 % (8/194) и понижаване на броя на тромбоцитите под 50,000/mm³ при 4 % (8/194) от пациентите на лечение с Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b. Има съобщения за анемия (хемоглобин < 9,4 g/dl) при 12 % (23/194) от пациентите на лечение с Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b.

Понижаване на броя на CD4-лимфоцитите

Лечението с Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b е свързано с понижаване на абсолютния брой на CD4⁺ клетките през първите 4 седмици без понижаване на процента на CD4⁺ клетките. Понижаването на броя на CD4⁺ клетките е обратимо и броят им се възстановява при намаляване на дозата или след спиране на лечението. Приложението на Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b не предизвиква забележим отрицателен ефект по отношение на контрола на HIV-виремията по време на терапевтичния курс или през периода на проследяване. Данните за безопасност при пациенти с коинфекция и CD4⁺ клетки < 200/μl (N = 25) са ограничени (вж. точка 4.4).

Моля, консултирайте се със съответната КХП на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще бъдат приемани едновременно с анти-HCV-терапията, по отношение на очакваните специфични за всеки един лекарствен продукт нежелани реакции и тяхното лечение, както и по отношение на риска от припокриващи се профили на токсичност на тези лекарства с Rebetol в комбинация с други лекарствени продукти.

Педиатрична популация

В комбинация с пегинтерферон алфа-2b

В клинично изпитване със 107 деца и юноши (на възраст от 3 до 17 години), лекувани с комбинация от пегинтерферон алфа-2b и Rebetol, корекция на дозата се е наложила при 25 % от пациентите, най-често заради анемия, неутропения и загуба на тегло. Най-общо профилът на нежеланите реакции при деца и юноши е сходен с наблюденията при възрастни, макар да съществува и специфичният за педиатричната популация проблем със забавяне на растежа. По време на комбинирано лечение с пегилиран интерферон алфа-2b и Rebetol с продължителност до 48 седмици е наблюдавано изоставане в растежа, което е довело до нисък ръст при някои пациенти (вж. точка 4.4). По време на лечението често са наблюдавани загуба на тегло и изоставане в растежа (в края на лечението средното понижаване на теглото и на ръста в сравнение с изходните стойности е съответно с 15 персентила и с 8 персентила), като е наблюдавано и забавяне на скоростта на растеж ($< 3^{\text{и}}$ персентил при 70 % от пациентите).

В края на 24-седмичното проследяване след приключване на лечението средното понижаване на теглото и на ръста в сравнение с изходните стойности е все още 3 персентила и 7 персентила съответно, като при 20 % от децата забавянето в растежа е продължило (скорост на растеж $< 3^{\text{и}}$ персентил). Деведесет и четири от 107 деца са участвали в 5-годишното дългосрочно проследяващо проучване. Ефектите върху растежа са били по-слаби при децата, които са били на лечение 24 седмици, отколкото при тези, лекувани 48 седмици. От фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване при децата, лекувани 24 или 48 седмици, ръстът за възрастта в персентили е понижен съответно с 1,3 и 9,0 персентила. 24% от децата (11/46), лекувани 24 седмици, и 40% от децата (19/48), лекувани 48 седмици, са имали понижаване на ръста за възрастта в персентили с > 15 персентила от фазата преди лечение до края на 5-годишното дългосрочно проследяване в сравнение с изходните персентили във фазата преди лечение. При 11% от децата (5/46), лекувани 24 седмици и 13% от децата (6/48), лекувани 48 седмици, до края на 5-годишното дългосрочно проследяване е наблюдавано понижаване на ръста за възрастта в персентили с > 30 персентила от изходните стойности преди лечението. По отношение на теглото, от фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване, теглото за възрастта в персентили се е понижало с 1,3 и 5,5 персентила при децата, лекувани съответно 24 седмици или 48 седмици. По отношение на индекса на телесната маса (ИТМ), от фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване, ИТМ за възрастта в персентили се е понижил с 1,8 и 7,5 персентила при децата, лекувани съответно 24 седмици или 48 седмици. Понижаването на ръста в персентили на края на първата година от дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета. Понижаването на ръста, теглото и ИТМ Z скоростите, наблюдавано по време на фазата с лечение, в сравнение с нормалната популация, не се възстановява изцяло в края на дългосрочното проследяване при деца на лечение 48 седмици (вж. точка 4.4).

По време на фазата на лечение на това проучване най-честите нежелани реакции при всички пациенти са били нирексия (80 %), главоболие (62 %), неутропения (33 %), умора (30 %), анорексия (29 %) и еритем на мястото на инжектиране (29 %). Само 1 пациент е отпаднал от лечението в резултат на нежелана реакция (тромбоцитопения). По тежест повечето нежелани реакции, за които има съобщения в изпитването, са били леки до умерено тежки. Съобщения за тежки нежелани реакции има при 7 % (8/107) от всички пациенти, като включват болка на мястото на инжектиране (1 %), болка в крайниците (1 %), главоболие (1 %), неутропения (1 %) и нирексия (4 %). Важни нежелани реакции, свързани с лечението и развили се в тази популация пациенти, са били нервност (8 %), агресивност (3 %), гняв (2 %), депресия/потиснато настроение (4 %) и хипотиреоидизъм (3 %), като 5 пациенти са получавали лечение с левотироксин за хипотиреоидизъм/повишен TSH.

В комбинация с интерферон алфа-2b

При клинично проучване, в което са участвали 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, на комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и Rebetol при 6 % се е наложило спиране на лечението поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции при

ограничената популация от деца и юноши е бил сходен с наблюдавания при възрастни, макар че съществува и специфичен за педиатричната популация проблем със забавянето на растежа, изразено като понижаване в перцентилите на ръста (средно забавяне с 9 перцентила), и перцентилите на тегло (средно понижаване с 13 перцентила), които са наблюдавани по време на лечението. През 5-годишния период на проследяване след лечението средният ръст на децата е бил около 44-ия перцентил, което е под средното за нормативната популация и по-ниско от средния им изходен ръст (48-и перцентил). Двадесет (21 %) от 97-те деца са били с понижаване > 15 перцентила на ръста, като 10 от 20-те деца са били с понижаване > 30 перцентила на ръста от началото на лечението до края на периода на дългосрочното проследяване (до 5 години). Крайният ръст в зряла възраст е бил известен за 14 от тези деца и е показал, че 12 от тях са продължили да показват изоставане в ръста > 15 перцентила 10 до 12 години след края на лечението. По време на комбинирано лечение с продължителност до 48 седмици с интерферон алфа-2b и Rebetol е било наблюдавано изоставане в растежа, което е довело до нисък ръст в зряла възраст при някои пациенти. В частност средното понижаване на ръста в перцентили от изходната стойност до края на дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета (вж. точка 4.4).

Освен това при деца съобщенията за суицидни мисли по време на лечението и по време на 6-месечния период на проследяване са по-чести, отколкото при възрастни пациенти (2,4 % срещу 1 %). Както при възрастни пациенти, така и при деца и юноши са наблюдавани и други психични нежелани реакции (напр. депресия, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение някои нарушения като нарушения на мястото на приложение, пирексия, анорексия, повръщане и емоционална лабилност са били по-чести при деца и юноши в сравнение с възрастни. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, обикновено заради анемия и неутропения.

Табличен списък на нежеланите реакции при педиатрични пациенти

В **Таблица 6** са изброени нежелани реакции, съобщени от двете многоцентрови клинични изпитвания при деца и юноши, лекувани с Rebetol и интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b. В рамките на системно-органичните класове нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 6 Нежелани реакции, за които има много чести, чести и нечести съобщения от клиничните изпитвания на Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b при деца и юноши	
Системо-органични класове	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести:	Вирусна инфекция, фарингит
Чести:	Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, назофарингит, стрептококов фарингит, отит на средното ухо, синусит, зъбни абсцеси, грип, орален херпес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Нечести:	Пневмония, аскаридоза, ентеробиоза, херпес зостер, целулит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести:	Неоплазми - неопределени
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, неутропения
Чести:	Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система	

Таблица 6 Нежелани реакции, за които има много чести, чести и нечести съобщения от клиничните изпитвания на Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b при деца и юноши	
Системо-органични класове	Нежелани реакции
Много чести:	Хипотиреоидизъм
Чести:	Хипертиреоидизъм, вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия, повишен апетит, понижен апетит
Чести:	Хипертриглицеридемия, хиперурикемия
Психични нарушения	
Много чести:	Депресия, безсъние, емоционална лабилност
Чести:	Суицидни мисли, агресия, объркване, склонност към афективни разстройства, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, тревожност, промени в настроението, безпокойство, нервност, нарушения на съня, необичайни сънища, апатия
Нечести:	Необичайно поведение, потиснато настроение, емоционални разстройства, страхове, кошмари
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие, замайване
Чести:	Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестезии, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност, нарушение на вниманието, лош сън
Нечести:	Невралгия, летаргия, психомоторна хиперактивност
Нарушения на очите	
Чести:	Конюнктивит, болка в очите, нарушено зрение, нарушения на слъзните жлези
Нечести:	Конюнктивален кръвоизлив, сърбеж в очите, кератит, замъглено зрение, фотофобия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Вертиго
Сърдечни нарушения	
Чести:	Тахикардия, палпитации
Съдови нарушения	
Чести:	Бледост, зачервяване на лицето
Нечести:	Хипотензия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане, фаринголарингеална болка
Нечести:	Хрипове, дискомфорт в носа
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Болка в корема, болка в епигастриума, повръщане, диария, гадене
Чести:	Улцерации в устата, улцерозен стоматит, стоматит, афтозен стоматит, диспепсия, хейлоза, глосит, гастроезофагеален рефлукс, нарушения в ректума, стомашно-чревни нарушения, запек, диарийни изпражнения, болки в зъбите, нарушения на зъбите, стомашен дискомфорт, болка в устата
Нечести:	Гингивит
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	Нарушена чернодробна функция
Нечести:	Хепатомегалия

Таблица 6 Нежелани реакции, за които има много чести, чести и нечести съобщения от клиничните изпитвания на Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b при деца и юноши	
Системо-органични класове	Нежелани реакции
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Алопеция, обрив
Чести:	Пруритус, реакция на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, хиперхидроза, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, кожна депигментация, суха кожа, еритем, хематоми
Нечести:	Нарушения на пигментацията, atopичен дерматит, кожни ексфолиации
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетна болка
Чести:	Болка в крайниците, болка в гърба, мускулни контрактури
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция, протеинурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	<u>Жени:</u> аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения, <u>Мъже:</u> болки в тестисите
Нечести:	<u>Жени:</u> дисменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора, втрисане, пирексия, грипоподобно състояние, астения, неразположение, раздразнителност
Чести:	Гръдна болка, отоци, болка, чувство за студ
Нечести:	Гръден дискомфорт, болка в лицето
Изследвания	
Много чести:	Забавяне на растежа (по-ниско за съответната възраст тегло и/или ръст)
Чести:	Повишаване на нивото на тиреостимулиращия хормон в кръвта, повишаване на нивото на тиреоглобулина
Нечести:	Позитивиране на антиуреидни антитела
Наранявания, отравяния и нарушения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести:	Кожни лацерации
Нечести:	Контузия

В клиничните изпитвания на Rebetol/пегинтерферон алфа-2b по-голяма част от промените в лабораторните показатели са били леки до умерени. Понижаването на хемоглобина, белите кръвни клетки, тромбоцитите и неутрофилите, и повишаването на билирубина може да налагат намаляване на дозата или трайно спиране на лечението (вж. точка 4.2). Въпреки че в клиничното изпитване на Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b при някои пациенти са наблюдавани промени в лабораторните показатели, в рамките на няколко седмици след спиране на лечението стойностите са се върнали в норма.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

По време на клиничните изпитвания на Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, най-голямата приета доза Rebetol е 10 g (50 капсули от 200 mg) и 39 MIU интерферон алфа-2b (13 подкожни инжекции от 3 MIU), приети в един и същи ден от пациент при опит за самоубийство. Пациентът е оставен под наблюдение в спешно отделение в продължение на два дни, като през този период не са наблюдавани никакви нежелани реакции в резултат на предозирането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системна употреба, антивирусни средства за лечение на HCV инфекции, АТС код: J05AP01.

Механизъм на действие

Рибавирин (Rebetol) е синтетичен нуклеозиден аналог, с доказана *in vitro* активност срещу някои РНК и ДНК вируси. Механизмът, по който Rebetol, в комбинация с други лекарствени продукти, осъществява действието си срещу HCV, не е известен. При няколко клинични изпитвания са изследвани перорални препарати Rebetol като монотерапия за хроничен хепатит С. Резултатите от тези проучвания показват, че монотерапията с Rebetol е неефикасна по отношение на елиминиране на хепатитния вирус (HCV-РНК) или подобряване на чернодробната хистология след 6 до 12 месеца лечение и 6 месеца проследяване.

Клинична ефикасност и безопасност

Rebetol в комбинация с директно действащо антивирусно средство (DAA):
Моля, консултирайте се с КХП на съответния DAA за пълно описание на клиничните данни при такава комбинация.

В настоящата КХП е представено описание единствено на приложението на Rebetol от първоначалното разработване в комбинация с (пег)интерферон алфа-2b.

Двойна терапия с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b:

Приложението на Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b е оценено в няколко клинични проучвания. Критериите за включване на пациентите в тези проучвания са: пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез положителен резултат от полимеразна верижна реакция (PCR) за HCV РНК (> 30 IU/ml), чернодробна биопсия с хистологични данни за хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишени стойности на АЛАТ в серума.

Нелекувани пациенти

Приложението на интерферон при нелекувани пациенти е оценено в 3 клинични проучвания – две на комбинация Rebetol и интерферон алфа-2b (C95-132 и I95-143) и едно на Rebetol и пегинтерферон алфа-2b (C/I98-580). Във всички случаи лечението продължава една година с шестмесечен период на проследяване. Добавянето на Rebetol към лечението с интерферон алфа-2b води до значително повишение на процента на траен отговор в края на периода на проследяване (41 % срещу 16 %, $p < 0,001$).

Резултатите от клинични проучвания C95-132 и I95-143, доказват, че комбинираната терапия Rebetol + интерферон алфа-2b е сигнификантно по-ефикасна от монотерапията с интерферон алфа-2b (удвояване на процента на траен отговор). При комбинираната терапия е понижена и честотата на рецидиви. Това важи за всички генотипи на HCV, особено за генотип 1, при който честотата на рецидивите е намаляла с 30 % в сравнение с монотерапията с интерферон алфа-2b.

В клинично проучване C/I98-580 1 530 нелекувани пациенти са лекувани в продължение на една година по една от следните схеми:

- Rebetol (800 mg/ден) + пегинтерферон алфа-2b (1,5 микрограма/kg/седмица) (n = 511).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/ден) + пегинтерферон алфа-2b (1,5 микрограма/kg/седмица в продължение на един месец, след което 0,5 микрограма/kg/седмица в продължение на 11 месеца) (n = 514).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/ден) + интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) (n = 505).

В това проучване комбинацията Rebetol и пегинтерферон алфа-2b (1,5 микрограма/kg/седмица) е значително по-ефикасна от комбинацията Rebetol и интерферон алфа-2b, в частност при пациентите, инфектирани с генотип 1. Постигането на траен отговор е оценено въз основа на отговора на шестия месец след спиране на лечението.

HCV генотипът и изходното вирусно натоварване са прогностични фактори, за които се знае, че влияят върху отговора. В това проучване, обаче, беше показано, че отговорът зависи и от дозата на Rebetol, приложен в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b. При пациентите, получили > 10,6 mg/kg Rebetol (доза от 800 mg за пациент с тегло 75 kg), процентът на отговор на лечението е значително по-висок в сравнение с пациентите, получили ≤ 10,6 mg/kg Rebetol, без значение от генотипа и вирусното натоварване (Таблица 7), а при доза > 13,2 mg/kg Rebetol процентът на отговорилите пациенти е дори по-висок.

HCV генотип	Доза Rebetol (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Всички генотипи	Всички	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Генотип 1	Всички	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Генотип 1 ≤ 600 000 IU/ml	Всички	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Генотип 1 > 600 000 IU/ml	Всички	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	Всички	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Rebetol (800 mg) + пегинтерферон алфа-2b (1,5 микрограма/kg)

P0,5/R Rebetol (1 000/1 200 mg) + пегинтерферон алфа-2b (1,5, след което 0,5 микрограма/kg)

I/R Rebetol (1 000/1 200 mg) + интерферон алфа-2b (3 MIU)

В отделно проучване 224 пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3 HCV, са лекувани с пегинтерферон алфа-2b, 1,5 микрограма/kg подкожно еднократно седмично в комбинация с рибавирин 800 mg – 1 400 mg перорално в продължение на шест месеца (дозирани въз основа на телесното тегло, като само трима пациенти са с тегло > 105 kg и приемаха доза от 1 400 mg) (Таблица 8). Двадесет и четири % са с мостова фиброза или цироза (3/4 степен по Knodell).

Таблица 8. Вирусологичен отговор в края на лечението, траен вирусологичен отговор и рецидив според HCV-генотипа и вирусното натоварване*

	Rebetol 800-1 400 mg/ден плюс пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg веднъж седмично		
	Отговор в края на лечението	Траен вирусологичен отговор	Рецидив
Всички пациенти	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Всеки пациент с неоткриваеми стойности на HCV-РНК при визитата на 12-а седмица от проследяването и липсващи данни от визитата на 24-а седмица от проследяването се смяташе за трайно отговорил. Всеки пациент с липсващи данни на и след визитата на 12-а седмица от проследяването се смяташе за неотговорил към 24-а седмица.

При това проучване шестмесечната продължителност се понася по-добре от едногодишната продължителност на пилотното проучване на комбинираното лечение – прекъсване на лечението 5 % срещу 14 %, необходимост от корекция на дозата 18 % срещу 49 %.

В несравнително клинично проучване 235 пациенти, инфектирани с генотип 1 и ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml) са лекувани с пегинтерферон алфа-2b 1,5 микрограма/kg подкожно, еднократно седмично, в комбинация с Rebetol, дозиран според телесното тегло. Общият траен отговор след 24-седмично лечение е 50 %. 41 % от пациентите (97/235) са с неоткриваеми стойности на HCV-РНК на 4-а и 24-а седмица от лечението. В тази подгрупа трайният вирусологичен отговор е 92 % (89/97). Високият процент на траен вирусологичен отговор в тази подгрупа пациенти е доказан при междинен анализ (n=49) и е потвърден проспективно (n=48).

Ограничените исторически данни показват, че 48-седмичното лечение може да е свързано с по-висока честота на трайния вирусологичен отговор (11/11) и с по-нисък риск от рецидив (0/11 в сравнение със 7/96 след 24-седмично лечение).

В голямо рандомизирано изпитване при 3 070 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С генотип 1 е сравнена безопасността и ефективността на 48-седмично лечение с две схеми на приложение на пегинтерферон алфа-2b/Rebetol [подкожно приложение веднъж седмично на 1,5 µg/kg и 1 µg/kg пегинтерферон алфа-2b и двете в комбинация с Rebetol 800 до 1 400 mg перорално дневно (в две разделени дози)] и 180 µg пегинтерферон алфа-2a, приложен подкожно, веднъж седмично в комбинация с 1 000 до 1 200 mg перорално дневно рибавирин (в две разделени дози). Отговорът на лечението е оценен чрез трайния вирусологичен отговор (ТВО), дефиниран като неоткриваема HCV-РНК 24 седмици след края на лечението (вж. Таблица 9).

Таблица 9 Вирусологичен отговор на 12-а седмица от лечението, отговор в края на лечението, честота на рецидивите* и траен вирусологичен отговор (ТВО)

Група на лечение	% (брой) пациенти		
	пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	пегинтерферон алфа-2b 1 µg/kg + Rebetol	пегинтерферон алфа-2a 180 µg + рибавирин
Неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от лечението	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Отговор в края на лечението*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Рецидив*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
ТВО*	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
ТВО при пациенти с неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от лечението	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-РНК PCR с долна граница на количествено определяне от 27 IU/ml

Критерий за прекратяване на лечението е бил липса на ранен вирусологичен отговор на 12-а седмица от лечението (откриваеми нива на HCV-РНК, с понижение от $< 2 \log_{10}$ от изходните стойности).

И в трите групи на лечение трайният вирусологичен отговор е бил сходен. При пациенти от афро-американски произход (за които е известно, че са със слаб прогностичен фактор за HCV ерадикация), комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b (1,5 µg/kg)/Rebetol води до по-висок траен вирусологичен отговор в сравнение с доза от 1 µg/kg пегинтерферон алфа-2b. При пациенти с цироза, пациенти с нормални нива на АЛТ, пациенти с изходно вирусно натоварване $> 600\,000$ IU/ml и при пациенти над 40-годишна възраст трайният вирусологичен отговор при доза 1,5 µg/kg пегинтерферон алфа-2b и Rebetol е по-нисък. Пациентите от европеидната раса са с по-висок траен вирусологичен отговор в сравнение с тези от афро-американски произход. Честотата на рецидивите сред пациентите с неоткриваема HCV-РНК в края на лечението е 24 %.

Предиктабилност на траен вирусологичен отговор при нелекувани пациенти

Вирусологичен отговор на 12-а седмица се дефинира като намаление с поне 2-log на вирусното натоварване или неоткриваеми нива на HCV-РНК. Вирусологичен отговор на 4-а седмица се дефинира като намаление на вирусното натоварване с поне 1-log или неоткриваеми нива на HCV-РНК. Тези контроли (седмица 4 от лечението и седмица 12) са доказан прогностичен критерий за траен отговор. (Таблица 10).

Таблица 10 Прогностична стойност на вирусологичния отговор по време на комбинирано лечение с пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800 - 1 400 mg						
	Негативна			Позитивна		
	Липса на отговор на седмица от лечението	Липса на траен отговор	Прогностична стойност	Отговор на седмица от лечението	Траен отговор	Прогностична стойност
Генотип 1*						
На 4-а седмица*** (n=950)						
HCV-РНК негативни	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)

Таблица 10 Прогностична стойност на вирусологичния отговор по време на комбинирано лечение с пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800 - 1 400 mg						
	Негативна			Позитивна		
	Липса на отговор на седмица от лечението	Липса на траен отговор	Прогностична стойност	Отговор на седмица от лечението	Траен отговор	Прогностична стойност
НСV-РНК негативни или понижение с $\geq 1 \log$ на вирусното натоварване	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
На 12-а седмица*** (n=915)						
НСV-РНК негативни	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
НСV-РНК негативни или понижение с $\geq 2 \log$ на вирусното натоварване	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Генотип 2, 3**						
На 12-а седмица (n=215)						
НСV-РНК негативни или понижение с $\geq 2 \log$ на вирусното натоварване	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Генотип 1 получава 48-седмичен курс на лечение

** Генотип 2, 3 получават 24-седмичен курс на лечение

*** Получените резултати са отчетени в конкретен момент. Възможно е на 4-а или 12-а седмица да липсва отчетен резултат при някой пациент или да има отчетен различен резултат.

† Тези критерии са използвани в протокола: При пациенти, НСV-РНК позитивни на седмица 12 и с понижение $< 2 \log_{10}$ от изходните стойности, лечението трябва да бъде прекратено. Ако са НСV-РНК позитивни и с понижение $\geq 2 \log_{10}$ от изходните стойности на седмица 12, тогава е необходим повторен НСV-РНК тест на седмица 24 и ако е позитивен, лечението трябва да бъде прекратено.

Пациенти с НСV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV и НСV коинфекция са проведени две клинични проучвания. Отговорът на лечението при двете клинични проучвания е представен в **Таблица 11**. Проучване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово проучване, в което са включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или Rebetol (800 mg/ден) плюс пегинтерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмица), или Rebetol (800 mg/ден) плюс интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Проучване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично проучване, в което са включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или Rebetol (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло) плюс пегинтерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмица – в зависимост от телесното тегло), или Rebetol (800-1200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло) плюс интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично). Продължителността на терапевтичния курс е

48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипи 2 или 3 и вирусно натоварване < 800 000 IU/ml (Amplacor), при които терапевтичният курс е 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 11 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b при пациенти с HCV/HIV коинфекция

	Проучване 1 ¹			Проучване 2 ²		
	Rebetol (800 mg/ден) + пегинтерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмица)	Rebetol (800 mg/ден) + интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично)	p-стойност ^a	Rebetol(800-1200 mg/ден) ^d + пегинтерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмица)	Rebetol (800-1200 mg/ден) ^d + интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично)	p-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: p-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: p-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациенти с телесно тегло < 75 kg, получавали 100 µg/седмица пегинтерферон алфа-2b, а пациенти с телесно тегло ≥ 75 kg, получавали пегинтерферон алфа-2b в доза 150 µg/седмица.

d: дозировката на Rebetol е 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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(18): F27-F36.

Хистологичен отговор

В Проучване 1 при 210 от общо 412-те пациенти (51 %) са направени чернодробни биопсии преди началото и след края на лечението. При пациентите, лекувани с Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b, се понижават както METAVIR скората, така и степента по Ishak. При отговорилите на лечението това понижение беше сигнификантно (-0,3 за METAVIR и -1,2 за Ishak) и стабилно (-0,1 за METAVIR и -0,2 за Ishak) при неотговорилите. По отношение на активността, при около една трета от трайно отговорилите се установява подобрене, а влошаване не се установява при нито един. В това проучване не се установява подобрене по отношение на фиброзата. При пациентите, инфектирани с HCV Генотип 3, се установява сигнификантно подобрене по отношение на стеатозата.

Пациенти с предшестващо лечение

- Повторен терапевтичен курс при пациенти с неуспех от предшестващо лечение с пегинтерферон алфа-2b в комбинация с Rebetol (пациенти с релапс или липса на повлияване): В несравнително проучване са включени 2 293 пациенти с умерена до тежка фиброза, с неуспех от предшестващо лечение с комбинация алфа интерферон/рибавирин, при които е проведен повторен терапевтичен курс на лечение с пегинтерферон алфа-2b 1,5 микрограма/kg подкожно, веднъж седмично, в комбинация с Rebetol, адаптиран според телесното тегло. Неуспехът на предшестващия терапевтичен курс е дефиниран като релапс или липса на повлияване (HCV-РНК позитивни в края на минимум 12-седмично лечение).

При пациенти, които са HCV-РНК негативни на 12-а седмица от началото на лечението, лечението е продължило 48 седмици, последвано от 24-седмично наблюдение. Повлияване на 12-а седмица е дефинирано като неоткриване на HCV-РНК след 12-седмично лечение. Траен вирусологичен отговор (ТВО) се дефинира като неоткриваема HCV-РНК 24 седмици след края на лечението (Таблица 12).

Таблица 12 Степен на повлияване от повторно лечение при пациенти с неуспех от предшестващо лечение

	Пациенти с неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от началото на терапията и ТВО от повторно лечение				
	интерферон алфа/рибавирин		пегинтерферон алфа/рибавирин		Обща популация*
	Повлияване на 12-а седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	Повлияване на 12-а седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	ТВО % (n/N) 99 % CI
Общо	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549); 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Предшестващо повлияване					
Рецидив	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
Генотип 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
Генотип 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
Липса на повлияване	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 (188/1 385) 11,2; 15,9
Генотип 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 (123/1 242) 7,7; 12,1
Генотип 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
Генотип					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 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
Скор на фиброза по METAVIR					
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

Таблица 12 Степен на повлияване от повторно лечение при пациенти с неуспех от предшестващо лечение

	Пациенти с неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от началото на терапията и ТВО от повторно лечение				Обща популация*
	интерферон алфа/рибавирин		пегинтерферон алфа/рибавирин		
	Повлияване на 12-а седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	Повлияване на 12-а седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	
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
Исходно вирусно натоварване					
Високо вирусно натоварване (> 600 000 IU/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 (239/1 441) 14,1; 19,1
Ниско вирусно натоварване (≤ 600 000 IU/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

Липсата на повлияване е дефинирана като наличие на HCV-РНК в серум/плазма в края на минимум 12-седмично лечение.

HCV-РНК в плазмата е измервана с количествен PCR анализ за изследователски цели в централна лаборатория.

* Intent to treat популацията включва 7 пациенти, при които не е било възможно да се потвърди поне 12 седмици предшестващо лечение.

Общо при приблизително 36 % (821/2 286) от пациентите на 12-а седмица от започване на лечението с използван за изследователски цели тест (граница на откриване 125 IU/ml) в плазмата не се открива HCV-РНК. В тази подгрупа трайният вирусологичен отговор е бил 56 % (463/823). При пациентите с предшестващ неуспех от лечението с непегилиран или пегилиран интерферон и отрицателни на 12-а седмица, трайният отговор е бил съответно 59 % и 50 %. От общо 480 пациенти, при които на 12-а седмица времето е намаляла с > 2 log, но вирусът се открива, 188 са продължили лечението. При тези пациенти трайният вирусологичен отговор е 12 %.

Неотговорилите на предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа/рибавирин са с по-малка вероятност за повлияване на 12-а седмица при повторен терапевтичен курс в сравнение с неотговорилите на лечение с непегилиран интерферон алфа/рибавирин (12,4 % срещу 28,6 %). Въпреки това, при постигнат отговор на 12-а седмица, разликата в трайното повлияване, независимо от предшестващо лечение или предшестващо повлияване, е била малка.

Повторен терапевтичен курс с комбинация Rebetol и интерферон алфа-2b при релапсирани пациенти

Комбинираното лечение с Rebetol и интерферон алфа-2b е проучено при две клинични проучвания за лечение на релапсирани пациенти (C95-144 и I95-145); 345 пациенти с хроничен хепатит и релапс след предшестващо лечение с интерферон бяха лекувани в продължение на 6 месеца с 6-месечен период на проследяване. Комбинираното лечение с Rebetol и интерферон алфа-2b доведе до 10 пъти по-висок траен вирусологичен отговор в сравнение с постигнатия с

монотерапия с интерферон алфа-2b (49 % срещу 5 %, $p < 0,0001$). Това предимство не зависи от стандартните прогностични фактори за отговор на лечението с интерферон алфа-2b като вирусно натоварване, HCV генотип и хистологичен стадий.

Данни за дългосрочна ефикасност – Възрастни

В две мащабни изпитвания с проследяване са били включени 1 071 пациенти и 567 пациенти, лекувани преди това в изпитвания, съответно с непегилиран интерферон алфа-2b (със или без Rebetol) и пегилиран интерферон алфа-2b (със или без Rebetol). Целта на изпитванията е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и влиянието на продължителния негативизиран вирусологичен отговор върху клиничните резултати. Осъществено е поне 5-годишно проследяване при съответно 462-ма и 327 пациенти. Съответно дванадесет от 492-ма пациенти с траен отговор и само 3 от 366 пациенти с траен отговор, са получили рецидив в хода на проучванията.

Според анализа на Kaplan-Meier очакваният траен отговор за период от 5 години е 97 % (95 % доверителен интервал: 95-99 %) за пациенти на лечение с непегилиран интерферон алфа-2b (със или без Rebetol), и 99 % (95 % CI: 98-100 %) за пациенти на лечение с пегилиран интерферон алфа-2b (със или без Rebetol).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с интерферон алфа-2b (пегилиран или непегилиран, със или без Rebetol) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „излекуване” от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Педиатрична популация

Клинична ефикасност и безопасност

Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b

В многоцентрово изпитване са били включвани деца и юноши на възраст от 3 до 17 години с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV-RНК и са били лекувани с Rebetol 15 mg/kg дневно плюс пегилиран интерферон алфа-2b 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ еднократно седмично в продължение на 24 или 48 седмици в зависимост от HCV-генотипа и изходното вирусно натоварване. Предвиждало се е всички да бъдат проследявани в продължение на 24 седмици след края на лечението. Лекувани са 107 пациенти, от които 52 % от женски пол, 89 % от европеидната раса, 67 % с HCV-генотип 1 и 63 % < 12-годишна възраст. Включената популация се е състояла предимно от деца с лек до умерено тежък хепатит С. Поради липсата на данни при деца с бърза прогресия на болестта и риск от развитие на нежелани реакции, за тази популация съотношението полза/риск от комбинираното лечение с Rebetol и пегилиран интерферон алфа-2b трябва да бъде оценено внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8). Резултатите от изпитването са резюмирани в **Таблица 13**.

Таблица 13 Траен вирусологичен отговор ($n^{a,b}$ (%)) при нелекувани преди това деца и юноши в зависимост от генотипа и продължителността на лечението – всички пациенти $n = 107$		
	24 седмици	48 седмици
Всички генотипи	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Генотип 1	-	38/72 (53 %)
Генотип 2	14/15 (93 %)	-
Генотип 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)

Таблица 13 Траен вирусологичен отговор ($n^{a,b}$ (%)) при нелекувани преди това деца и юноши в зависимост от генотипа и продължителността на лечението – всички пациенти $n = 107$		
Генотип 4	-	4/5 (80 %)

a: Отговорът на лечението е дефиниран като неоткриваема HCV РНК 24 седмици след края на лечението при долна граница на откриване 125 IU/ml.

b: n = брой отговорили/брой пациенти с даден генотип и определена продължителност на лечението.

c: При пациентите с генотип 3 и ниско вирусно натоварване ($< 600\,000$ IU/ml) се е предвиждало 24-седмично лечение, докато при пациентите с генотип 3 и високо вирусно натоварване ($\geq 600\,000$ IU/ml) – 48-седмично лечение.

Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b

В две многоцентрови проучвания бяха включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV РНК (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, за изследователски цели), като получаваха Rebetol 15 mg/kg дневно плюс интерферон алфа-2b 3 MIU/m² три пъти седмично в продължение на 1 година с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Бяха включени общо 118 пациенти: 57 % момчета, 80 % от европейска раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % \leq 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти бяха с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши в двете многоцентрови изпитвания беше сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни от тези две многоцентрови изпитвания за деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8). Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 14**.

Таблица 14 Траен вирусологичен отговор: нелекувани деца и юноши	
	Rebetol 15 mg/kg/ден + интерферон алфа-2b 3 MIU/m² 3 пъти седмично
Общ отговор ^a ($n = 118$)	54 (46 %)*
Генотип 1 ($n = 92$)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 ($n = 26$)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

a. Дефиниран като HCV-РНК подграницата на откриване с RT-PCR анализ за изследователски цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

Данни за дългосрочна ефикасност

Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b

В петгодишно дългосрочно обсервационно проследяващо проучване са били включени 94 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С след лечение в многоцентрово изпитване. Шестдесет и трима от тях са били с траен отговор. Целта на проучването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайните негативни вирусологични резултати върху клиничния изход при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 24 или 48 седмици с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин. В края на 5-годишния период, 85% (80/94) от всички участници и 86% (54/63) от тези с траен отговор са завършили проучването. По време на 5-годишното проследяване не е имало рецидив при педиатрични пациенти с ТВО.

Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b

В 5-годишно дългосрочно обсервационно проследяващо изпитване са били включени 97 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С, лекувани в двете споменати по-горе

многоцентрови изпитвания. Седемдесет процента (68/97) от всички включени пациенти са завършили това изпитване, като 75 % от тях (42/56) са били с траен отговор. Целта на изпитването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайния вирусологичен негативитет върху клиничния резултат при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 48 седмици с интерферон алфа-2b и рибавирин. Оценката по Kaplan-Meier за продължителен траен отговор за 5 години е 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] за педиатричните пациенти, лекувани с интерферон алфа- 2b и рибавирин. Освен това при 98-те процента (51/52) с нормални стойности на АЛАТ на седмица 24 от проследяването, АЛАТ е останал в референтни граници до последната визита.

ТВО след лечение за хроничен хепатит С с непегилиран интерферон алфа-2b и Rebetal води до дългосрочно очистване от вируса, позволяващо ликвидиране на вирусната инфекция и клинично „излекуване” на хроничния хепатит С. Все пак това не изключва възможността за развитие на чернодробни усложнения при пациентите с цироза (включително и развитие на хепатоцелуларен карцином).

5.2 Фармакокинетични свойства

В кръстосано проучване с еднократна доза рибавирин при здрави възрастни участници е установена биоеквивалентност между лекарствените форми капсула и перорален разтвор.

Абсорбция

След перорален прием на единична доза, рибавирин се абсорбира бързо (средно $T_{max} = 1,5$ часа), последвано от бърза фаза на разпределение и удължена фаза на елиминиране (времената на полурезорбция, полуразпределение и полуелиминиране на единична доза са съответно 0,05, 3,73 и 79 часа). Абсорбира се във висок процент, като приблизително 10 % от маркираната с изотоп доза се екскретира с фецеса. Въпреки това, абсолютната бионаличност е приблизително 45 %-65 %, което изглежда се дължи на *first pass* метаболизъм. Между дозата и $AUC_{0-\infty}$ след единична доза от 200 до 1 200 mg рибавирин има линейна зависимост. Обемът на разпределение е приблизително 5 000 литра. Рибавирин не се свързва с плазмените протеини.

Разпределение

Транспортът на рибавирин в деплазменния компартмент е проучен най-подробно при еритроцитите и е установено, че се осъществява основно от равновесен нуклеозиден преносител от e_3 -тип. Този вид преносител се експресира на практика върху всички клетки и може би е отговорен за големия обем на разпределение на рибавирин. Съотношението между концентрациите му в кръвта и плазмата е приблизително 60:1; по-голямото количество в кръвта се дължи на намиращия се в еритроцитите рибавирин под формата на рибавиринови нуклеотиди.

Биотрансформация

Рибавирин се метаболизира по два пътя: 1) чрез обратимо фосфорилиране; 2) чрез разграждане, което включва дерибозилиране и amidна хидролиза, при което като метаболит се получава триазолна карбоксилна киселина. И рибавиринът, и неговите метаболити – карбоксамид и триазолната карбоксилна киселина, се екскретират чрез бъбреците.

При рибавирин е доказана голяма фармакокинетична вариабилност след прием на единична перорална доза, както между отделните индивиди, така и при един и същи индивид (приблизително 30 % вариации на AUC и C_{max} при един и същи индивид), което може да се дължи на интензивен *first pass* метаболизъм и на преминаването както в, така и извън кръвния компартмент.

Елиминиране

При многократно дозиране рибавиринът кумулира в плазмата, като AUC_{12hr} при многократно дозиране е шест пъти по-голяма, отколкото при еднократен прием. След перорален прием на 600 mg два пъти дневно, стационарно състояние се достига след приблизително 4 седмици, със средни стационарни плазмени концентрации приблизително 2 200 ng/ml. След прекратяване на приема полуживотът му е приблизително 298 часа, което вероятно се дължи на бавното елиминиране от извънплазменния компартмент.

Преминаване в семенната течност

Преминаването на рибавирин в семенната течност е изследвано. Концентрацията на рибавирин в семенната течност е приблизително два пъти по-висока в сравнение с тази в серума. Все пак, системната експозиция на партньорката след полов контакт с лекуван пациент е оценена и остава крайно ограничена в сравнение с терапевтичната плазмена концентрация на рибавирин.

Въздействие на храната

Бионаличността след прием на единична перорална доза рибавирин се повишава при приемането ѝ с богата на мазнини храна (AUC_{0-12h} и C_{max} се увеличават със 70 %). Възможно е увеличената бионаличност при това проучване да се дължи на по-бавната абсорбция на рибавирин или на промененото рН. Клиничното значение на резултатите от това проучване на прием на единична доза не е изяснено. При пилотно клинично проучване на клиничната ефикасност пациентите бяха инструктирани да приемат рибавирин с храната, за да се постигне максимална плазмена концентрация.

Бъбречна функция

Публикувани данни сочат, че при пациенти с нарушена бъбречна функция фармакокинетиката на рибавирин след еднократен перорален прием е различна (увеличени AUC_{0-12h} и C_{max}) в сравнение с фармакокинетиката при здравите контроли (креатининов клирънс > 90 ml/минута). Средното AUC_{0-12h} е три пъти по-високо при участници с креатининов клирънс между 10 и 30 ml/минута, в сравнение с контролирани участници. При участници с креатининов клирънс между 30 и 50 ml/минута, AUC_{0-12h} е два пъти по-високо в сравнение с контролирани участници. Това изглежда се дължи на намалението на общия телесен клирънс при тези пациенти. Концентрациите на рибавирин на практика не се влияят от хемодиализа.

Чернодробна функция

Фармакокинетиката на рибавирин след еднократен прием при пациенти с лека, умерена или тежка чернодробна недостатъчност (съответно клас А, В и С по Child-Pugh) са сходни с тези при здрави контроли.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не е правена специална оценка на фармакокинетиката при пациенти в напреднала възраст. Все пак, в популяционно проучване е установено, че възрастта не е ключов фактор в кинетиката на рибавирин; определящият фактор е бъбречната функция.

Популяционен фармакокинетичен анализ беше направен въз основа на концентрациите в случайно взети проби от серум от четири клинични проучвания. Създаденият модел на клирънс показва, че основните променливи са телесното тегло, полът, възрастта и серумният креатинин. При мъже клирънсът беше с около 20 % по-висок, отколкото при жени. Клирънсът се увеличава като функция от телесното тегло и при възраст над 40 години намалява. Ефектите на тези променливи върху клирънса на рибавирин изглежда са от ограничено клинично значение поради значителната остатъчна вариабилност, която моделът не взема предвид.

Педиатрична популация

Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b

Фармакокинетичните свойства при многократен прием на Rebetol с пегинтерферон алфа-2b при деца и юноши с хроничен хепатит С са изследвани в клинично изпитване.

При деца и юноши на лечение с пегинтерферон алфа-2b в доза според телесната повърхност - 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /седмица, логаритмично-трансформираното съотношение за оценка на експозицията по време на дозовия интервал дава предвиждане, че ще е с 58 % (90 % CI: 141-177 %) по-висока от наблюдаваната при пациенти на лечение в доза 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /седмица. В това изпитване фармакокинетиката на Rebetol (стандартизирана спрямо дозата) е била сходна със съобщената от предшестващо изпитване на лечение с Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b при деца и юноши и при възрастни пациенти.

Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b

Фармакокинетичните свойства при многократен прием на Rebetol капсули и интерферон алфа-2b при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в **Таблица 15**. Фармакокинетиката на Rebetol и интерферон алфа-2b (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 15 Средни (% CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на интерферон алфа-2b и Rebetol капсули при педиатрични пациенти с хроничен хепатит С		
Параметър	Rebetol 15 mg/kg/ден, разделен на 2 приема (n = 17)	Интерферон алфа-2b 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Общ телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за Rebetol; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за интерферон алфа-2b

5.3 Предклинични данни за безопасност

Рибавирин

При всички животински видове, при които са правени проучвания, рибавирин е показал ембриотоксични и/или тератогенни ефекти при дози, значително по-ниски от препоръчаните за хора дози. Наблюдавани са малформации на черепа, небцето, очите, челюстта, крайниците, скелета и стомашно-чревния тракт. Честотата и тежестта на тератогенните ефекти се повишават с повишаване на дозата, а преживяемостта на зародишите и новородените намалява.

При проучване за ювенилна токсичност, проведено с новородени плъхове, получавали от 7-и до 63-и ден след раждането си по 10, 25 и 50 mg/kg рибавирин, е установено доза-зависимо забавяне на темпа на растеж, което впоследствие води до малко по-ниско телесно тегло, по-малка дължина на тялото и по-малка дължина на костите. В края на възстановителния период преценените по тибията и фемора разлики са били минимални, но общо взето статистически значими в сравнение с контролните екземпляри – за мъжки при всички дози, а при женски - при получавалите двете най-високи дози. Не са наблюдавани хистопатологични промени на костите. Не е установено въздействие на рибавирин върху невроповеденческото развитие, и половото съзряване. Постигнатите при новородени плъхове плазмени концентрации са по-ниски от плазмената концентрация при хора в терапевтична доза.

При животни основният токсичен ефект на рибавирин е върху еритроцитите. Скоро след началото на приложението се развива анемия, която обаче отзвучава бързо след прекратяване на приложението.

При 3- и 6-месечни проучвания при мишки за изследване на индуцираните от рибавирин ефекти върху тестисите и спермата, отклонения от страна на спермата бяха установени при дози от 15 mg/kg и по-големи. При животни подобна доза води до системна експозиция, значително по-ниска от тази при хора при терапевтична доза. При спиране на приложението на рибавирин на практика пълно възстановяване от рибавирин-индуцираната тестикуларна токсичност се наблюдава след един или два цикъла на сперматогенеза (вж. точка 4.6).

Изследванията на генотоксичността са показали, че рибавирин има известна генотоксична активност. При трансформационно изследване с клетъчна линия Balb/3T3 рибавирин показва *in vitro* активност. Генотоксична активност е установена с миша лимфомна клетъчна линия и при дози от 20 до 200 mg/kg при микронуклеарен тест при мишки. Доминантният леталният тест при плъхове е отрицателен, което говори, че ако възникнат при плъхове мутации, те не се предават чрез мъжката гамета.

Стандартните проучвания за канцерогенност при гризачи при ниска експозиция в сравнение с експозицията при хора при терапевтични дози (фактор 0,1 за плъхове и 1 за мишки) не показват канцерогенност на рибавирин. В допълнение, при 26-седмично проучване на канцерогенността при хетерозиготна по p53(+/-) миша линия, рибавирин не води до развитието на тумори при максималната толерирана доза от 300 mg/kg (фактор на плазмена експозиция приблизително 2,5 в сравнение с експозицията при хора). Тези проучвания показват, че е малко вероятно рибавирин да има канцерогенен ефект при хора.

Рибавирин плюс интерферон

При приложение в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, рибавирин не дава нежелани реакции, които не са наблюдавани преди това при самостоятелно приложение на която и да е от двете активни съставки. Основната свързана с лечението промяна е обратима лека до умерена анемия, чиято тежест е по-голяма в сравнение с предизвиканата при самостоятелно приложение на която и да е от двете активни съставки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Обвивка на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (E 171)

Надпис върху капсулата

Шеллак
Пропиленгликол (E 1520)
Амониев хидроксид
Оцветител (E 132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Rebetol капсули са опаковани в блистери от поливинилхлорид (PVC)/полиетилен (PE)/поливинилиденхлорид (PVdC).

Опаковки от 84, 112, 140 и 168 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/107/001	84 твърди капсули
EU/1/99/107/005	112 твърди капсули
EU/1/99/107/002	140 твърди капсули
EU/1/99/107/003	168 твърди капсули

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07 май 1999 г.

Дата на последно подновяване: 23 април 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebetol 40 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от пероралния разтвор съдържа 40 mg рибавирин (ribavirin).

Помощни вещества с известно действие

Rebetol съдържа 0,5 mg бензилов алкохол (E 1519) на ml.

Rebetol съдържа 100,3 mg пропиленгликол (E 1520) на ml.

Rebetol съдържа 1,4 mg натрий на ml.

Rebetol съдържа 1 mg натриев бензоат (E 211) на ml.

Rebetol съдържа 142 mg сорбитол (E 420) на ml.

Rebetol съдържа 300 mg захароза на ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Пероралният разтвор е бистър, безцветен или светложълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rebetol, в комбинация с други лекарствени продукти, е показан за лечение на хроничен хепатит С (chronic hepatitis C, СНС) при педиатрични пациенти (деца на възраст 3 години и по-големи, и юноши), без предходно лечение и без чернодробна декомпенсация (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се проследява от лекар с опит в лечението на хроничен хепатит С.

Дозировка

Rebetol трябва да се използва в комбинирана терапия, както е описано в точка 4.1. Моля, консултирайте се със съответната Кратка характеристика (КХП) на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, за допълнителна информация относно предписването на този продукт и за допълнителни препоръки относно дозировката при едновременно приложение с Rebetol.

Rebetol перорален разтвор е с концентрация на рибавирин 40 mg/ml.

Rebetol перорален разтвор се прилага перорално в два отделни приема (сутрин и вечер) с храна.

Педиатрична популация

Липсват данни при деца на възраст под 3 години.

При деца и юноши дозата Rebetol се определя в зависимост от телесното тегло на пациента. Например дозирането в зависимост от телесното тегло, прилагано при комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b, е показано в **Таблица 1**. Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, тъй като някои комбинирани схеми не се придържат към ръководството за дозиране, предоставено в **Таблица 1**.

В клиничните проучвания при тази популация е използван Rebetol в дози съответно 15 mg/kg/ден (**Таблица 1**).

Таблица 1 Rebetol перорален разтвор – дозиране при деца и юноши, прилагано с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b	
Телесно тегло (kg)	Доза (Сутрин / Вечер)
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

Пациенти с телесно тегло > 47 kg, които не могат да погълчат капсулите, могат да приемат еквивалентна на рибавирин 200 mg капсули доза, разделена на два приема (вж. КХП на Rebetol капсули).

Корекция на дозата при нежелани реакции

Намаляването на дозата Rebetol зависи от първоначалната дозировка Rebetol, която зависи от лекарствения продукт, прилаган в комбинация с Rebetol.

Ако пациент има сериозна нежелана реакция, вероятно свързана с Rebetol, дозата Rebetol трябва да се промени или приемът да се преустанови, ако е приложимо, до отзвучаване на нежеланата реакция или до намаляване на тежестта.

В **Таблица 2** са представени препоръки за корекции на дозата и преустановяване на приема в зависимост от концентрацията на хемоглобин и концентрацията на индиректен билирубин на пациента.

Липсват данни за педиатрични пациенти със сърдечно заболяване (вж. точка 4.4).

Таблица 2 Овладяване на нежелани реакции		
Лабораторни стойности	Намалете дозата Rebetol*, ако:	Преустановете приема на Rebetol, ако:
Хемоглобин при пациенти без сърдечно заболяване	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Билирубин - индиректен	-	> 5 mg/dl (за > 4 седмици) (деца и юноши, лекувани с интерферон алфа-2b), или > 4 mg/dl (за > 4 седмици) (деца и юноши, лекувани с пегинтерферон алфа-2b)

* При деца и юноши, лекувани с Rebetol плюс пегинтерферон алфа-2b, 1-то намаляване на дозата Rebetol е до 12 mg/kg/ден, 2-то намаляване на дозата Rebetol е до 8 mg/kg/ден. При деца и юноши, лекувани с Rebetol плюс интерферон алфа-2b, намалете дозата Rebetol до 7,5 mg/kg/ден.

В случай на сериозна нежелана реакция, вероятно свързана с лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, се консултирайте с КХП на тези лекарствени продукти, тъй като някои комбинирани схеми не се придържат към ръководствата за корекция на дозата и/или преустановяване на приема, описани в **Таблица 2**.

Специални популации

Педиатрични пациенти (деца на възраст 3 години и по-големи, и юноши)

Rebetol може да се използва в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b (вж. точка 4.4). Изборът на лекарствената форма на Rebetol зависи от индивидуалните особености на пациента.

Безопасността и ефикасността на рибавирин, прилаган едновременно с директно действащи антивирусни средства при тези пациенти, не са установени. Липсват данни.

Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, за допълнителни препоръки относно дозирането при едновременно приложение.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна дисфункция фармакокинетиката на Rebetol е променена поради намалението на общия телесен клирънс (вж. точка 5.2). Поради тази причина се препоръчва, за всички пациенти, бъбречната функция да се оцени преди започване на лечението с Rebetol.

Възрастни пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/минута) трябва да приемат редуващи се дневни дози от 200 mg и 400 mg. Възрастни пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс от < 30 ml/минута) и пациенти с терминален стадий на бъбречна недостатъчност (End Stage Renal Disease, ESRD) или на хемодиализа трябва да приемат Rebetol 200 mg/дневно. В **Таблица 3** са представени препоръки за корекция на дозата при пациенти с бъбречна дисфункция. Пациенти с увредена бъбречна функция следва да бъдат по-внимателно проследявани във връзка с риск от развитие на анемия. Липсват данни относно корекция на дозата при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане.

Таблица 3 Промяна на дозата в случай на бъбречно увреждане при възрастни пациенти	
Креатининов клирънс	Доза Rebetol (дневно)
30 до 50 ml/минута	Редуване на дозите, 200 mg и 400 mg през ден
Под 30 ml/минута	200 mg дневно
Хемодиализа (ESRD)	200 mg дневно

Чернодробно увреждане

Чернодробната функция не води до промени във фармакокинетиката на Rebeto1 (вж. точка 5.2). За употреба при пациенти с декомпенсирана цироза вижте съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebeto1.

Начин на приложение

Rebeto1 трябва да се прилага перорално с храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.3). При жени в детеродна възраст не трябва да се започва лечение с Rebeto1, ако непосредствено преди това не е получен отрицателен резултат от тест за бременност.
- Кърмене.
- Анамнеза за тежко съществуващо сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване през последните 6 месеца (вж. точка 4.4).
- Хемоглобинопатии (напр. таласемия, сърповидноклетъчна анемия).

Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebeto1, относно противопоказания, специфични за тези продукти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Rebeto1 трябва да се прилага в комбинация с други лекарствени продукти (вж. точка 5.1).

Моля, консултирайте се с КХП на (пег)интерферон алфа за подробности относно препоръките за наблюдение и овладяване на нежеланите реакции, изброени по-долу, и относно други предпазни мерки, свързани с (пег)интерферон алфа, преди да започнете лечението.

Налице са няколко сериозни нежелани реакции, свързани с комбинираното лечение на Rebeto1 с (пег)интерферон алфа. Те включват:

- Тежки психични нарушения и нарушения на централната нервна система (като депресия, суицидна идеация, суицидни опити и агресивно поведение, и т.н)
- Инхибиране на растежа при деца и юноши, което може да е необратимо при някои пациенти
- Повишени нива на тиреостимулиращия хормон (thyroid stimulating hormone, TSH) при деца и юноши
- Тежки очни заболявания
- Дентални и пародонтални заболявания.

Педиатрична популация

При взимането на решение да не се отлага комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b до зряла възраст, е важно да се вземе предвид, че тази комбинирана терапия води до инхибиране на растежа, което може да бъде необратимо при някои пациенти. Решението за лечение трябва да се взема за всеки отделен случай.

Хемолиза

При клиничните изпитвания при 14 % от възрастните пациенти и 7 % от децата и юношите, лекувани с Rebeto1 в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, е наблюдавано понижаване на хемоглобина до < 10 g/dl. Макар Rebeto1 да няма директни нежелани реакции от страна на сърдечно-съдовата система, свързаната с Rebeto1 анемия може да доведе до

влошаване на сърдечната функция, екзацербация на симптомите на коронарна болест, или и двете. Поради това Rebetol трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със съпътстващо сърдечно заболяване (вж. точка 4.3). Преди започване на лечението сърдечният статус трябва да бъде оценен, а по време на лечението трябва да бъде следен клинично; в случай на влошаване лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.2).

Сърдечно-съдова система

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или предходни или текущи аритмични нарушения, трябва да бъдат под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшествващи сърдечни заболявания преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларни) обикновено се повлияват добре от стандартна терапия, но може да налагат прекратяване на лечението. Няма данни при деца или юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Тератогенен риск

Преди началото на лечението с Rebetol лекарят трябва изчерпателно да информира както мъжете, така и жените, относно тератогенния риск, свързан с приема на Rebetol, за необходимостта от ефективна и продължителна контрацепция, за вероятността контрацептивните методи да са неуспешни и за възможните последици от бременност, настъпила по време на или след лечението с Rebetol (вж. точка 4.6). За информация относно лабораторно проследяване на бременността, моля, вижте Лабораторни изследвания.

Остра свръхчувствителност

При развитие на реакция на остра свръхчувствителност (уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия), терапията с Rebetol трябва да се спре веднага и да се започне необходимото според случая лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Чернодробна функция

Всички пациенти, при които в хода на лечението се развият значими нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат под строг контрол. Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, за препоръки относно преустановяване на приема или корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните свойства на Rebetol са различни при пациентите с бъбречна дисфункция поради понижения привиден клирънс при тези пациенти. Поради това се препоръчва да се прави оценка на бъбречната функция на всички пациенти, преди да започне приема на Rebetol. Поради значимо повишаване на плазмените концентрации на рибаварин при пациенти с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, се препоръчва корекция на дозата Rebetol при възрастни пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/минута. Липсват данни относно корекция на дозата при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2). Концентрациите на хемоглобин трябва внимателно да се проследяват по време на лечението и да се направи корекция, ако е необходимо (вж. точка 4.2).

Възможност за екзацербация на имunosупресията

В литературата се съобщава за панцитопения и потискане на костния мозък, проявяващи се 3 до 7 седмици след приложение на пегинтерферон и Rebetol едновременно с азатиоприн. Тази миелотоксичност е обратима в рамките на 4 до 6 седмици след преустановяване на HCV антивирусната терапия и едновременното приложение на азатиоприн и не се проявява отново при подновяване на самостоятелното лечение с всяко от лекарствата (вж. точка 4.5).

HCV/HIV коинфекция

Митохондриална токсичност и лактатна ацидоза:

При HIV-положителни пациенти, които са коинфектирани с HCV и се лекуват с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI, особено ddI и d4T), трябва да се подхожда с повишено внимание, ако при тях се провежда и лечение с интерферон алфа/рибавирин. При HIV-позитивните пациенти, особено тези на включваща NRTI схема, при съвместен прием на Rebetol, лекарят трябва внимателно да следи за белези на митохондриална токсичност и лактатна ацидоза. За повече подробности вижте точка 4.5.

Чернодробна декомпенсация при пациенти с HCV/HIV коинфекция с напреднала цироза

При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на комбинирана антиретровирусна терапия (combined anti-retroviral therapy, cART), може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Други изходни фактори при пациенти с коинфекция, които могат да са свързани с повишен риск от чернодробна декомпенсация, са лечение с диданозин и повишени серумни концентрации на билирубин.

Пациентите с коинфекция, които са на лечение с антиретровирусни (antiretroviral, ARV) и анти-HCV лекарствени продукти, трябва да бъдат под строг контрол, като се следи скорът им по Child-Pugh по време на лечението. Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, за препоръки относно преустановяване на приема или корекция на дозата. При пациентите, които развиват чернодробна декомпенсация, анти-HCV лечението трябва да се прекрати незабавно, а ARV терапията да се преразгледа.

Хематологични нарушения при пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HCV/HIV коинфекция, които са на лечение с пегинтерферон алфа-2b/рибавирин и cART, може да има повишен риск от развитие на хематологични нарушения (като неутропения, тромбоцитопения и анемия) в сравнение с пациенти с моноинфекция с HCV. Макар че болшинството от тях могат да се овладяват с намаляване на дозата, в тази популация от пациенти хематологичните показатели трябва да се проследяват стриктно (вж. точка 4.2, “Лабораторни изследвания” по-долу и точка 4.8).

При пациенти, лекувани с Rebetol и зидовудин, има повишен риск от развитие на анемия; затова не се препоръчва едновременната употреба на Rebetol и зидовудин (вж. точка 4.5).

Пациенти с нисък CD4-брой

При пациенти с HCV/HIV коинфекция с CD4-брой под 200 клетки/ μ l (N = 25), данните за ефикасността и безопасността са ограничени. Поради това, при лечение на пациенти с нисък CD4-брой се препоръчва да се подхожда с повишено внимание.

Моля, консултирайте се със съответната КХП на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще бъдат приемани едновременно с анти-HCV-терапията, по отношение на очакваните специфични за всеки един лекарствен продукт нежелани реакции и тяхното лечение, както и по отношение на риска от припокриване на профилите на токсичност на тези лекарства с Rebetol.

Лабораторни изследвания

Преди започване на лечението при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични, биохимични изследвания (пълна кръвна картина [ПКК] с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, серумен креатинин, чернодробни ензими, пикочна киселина) и тестове за бременност. Следните стойности могат да се приемат като препоръчителни гранични стойности при започване на лечението с Rebetol при деца и юноши:

- Хемоглобин ≥ 11 g/dl (момичета); ≥ 12 g/dl (момчета)

Лабораторни изследвания трябва да се правят на 2-ата и 4-ата седмица от началото на лечението, след което – по клинични показания. Периодично трябва да се измерват нивата на HCV-РНК (вж. точка 4.2).

Поради хемолиза, по време на лечението с Rebetol може да се повиши пикочната киселина; ето защо предразположените към развитие на подагра пациенти трябва да се следят внимателно.

Бензилов алкохол

Бензиловият алкохол може да причини анафилактоидни реакции. Големи количества бензилов алкохол може да причинят метаболитна ацидоза. Когато се предписва Rebetol на пациенти с чернодробни или бъбречни заболявания, трябва да се вземат специални предпазни мерки.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа до 23,8 mg натрий на дневна доза (вж. точка 4.2, Таблица 1), които са еквивалентни на 1,19 % от препоръчителния максимален дневен прием на натрий от 2 g на СЗО за възрастен.

Сорбитол

Сорбитолът може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо. Сорбитолът е източник на фруктоза; този лекарствен продукт не трябва да се приема от/прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

Захароза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство. Захарозата може да увреди зъбите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Резултатите от *in vitro* изследвания с микрозомални препарати от черен дроб както от човек, така и от плъх, не показват, че метаболизмът на Rebetol се медира от цитохром P450 ензима. Rebetol не инхибира ензимите на цитохром P450 системата. От проучванията за токсичност няма данни, че Rebetol индуцира чернодробните ензими. Следователно потенциалът за P450 ензимни взаимодействия е минимален.

Поради инхибиращото действие върху инозинмонофосфат дехидрогеназата, Rebetol може да повлияе метаболизма на азатиоприн, което може да доведе до кумулиране на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-MTIMP), което е свързано с миелотоксичност при пациентите, лекувани с азатиоприн. Трябва да се избягва употребата на пегилирани интерферони алфа и Rebetol едновременно с азатиоприн. В отделни случаи, когато ползата от едновременното приложение на Rebetol с азатиоприн оправдава потенциалния риск, се препоръчва внимателно наблюдение на хематологичните показатели по време на едновременна употреба с азатиоприн, за да се идентифицират признаците на миелотоксичност, като тогава лечението с тези лекарства трябва да се спре (вж. точка 4.4).

Няма проучвания за взаимодействията на Rebetol с други лекарствени продукти, освен с интерферон алфа-2b и антиациди.

При фармакокинетично проучване с многократни дози не са установени фармакокинетични взаимодействия между Rebetol и интерферон алфа-2b.

Антиациди

При едновременно приложение на 600 mg Rebetol с антиациди, съдържащи магнезий, алуминий и симетикон, бионаличността на Rebetol намалява; AUC_{0-24} намалява с 14 %. Възможно е намалението на бионаличността при това проучване да е било в резултат на забавената резорбция на Rebetol или промяната на pH. Това взаимодействие не се смята за клинично значимо.

Нуклеозидни аналози

Приемът на нуклеозидни аналози, самостоятелно или в комбинация с други нуклеозиди, може да доведе до развитие на лактатна ацидоза. От фармакологична гледна точка, *in vitro* Rebetol повишава нивата на фосфорилираните метаболити на пуриновите нуклеозиди. Това може да повиши риска от развитие на лактатна ацидоза, индуцирана от аналози на пуриновите нуклеозиди (напр. диданозин или абакавир). Съвместният прием на Rebetol и диданозин не се препоръчва. Има данни за митохондриална токсичност, в частност лактатна ацидоза и панкреатит, като някои от случаите са били фатални (вж. точка 4.4). Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на Rebetol, когато зидовудин е част от схемата, използвана за лечение на HIV, въпреки че точният механизъм предстои да бъде изяснен. Едновременната употреба на Rebetol и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). При вече установена анемия трябва да се обмисли замяна на зидовудин в схемата на комбинираната антиретровирусна терапия (АРТ). Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

Лекарствени взаимодействия са възможни до два месеца (5 полуживота на Rebetol) след спиране на лечението с Rebetol поради дългия му полуживот (вж. точка 5.2).

Няма данни, че Rebetol взаимодейства с не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза или с протеазни инхибитори.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жени

Rebetol не трябва да се използва по време на бременност (вж. точки 4.3 и 5.3). При жени трябва да се вземат всички възможни предпазни мерки за предотвратяване на забременяване (вж. точка 5.3). Лечението с Rebetol не трябва да се започва, ако непосредствено преди началото на лечението не е получен отрицателен резултат от тест за бременност. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на и девет месеца след лечението; през този период всеки месец трябва да се прави рутинен тест за бременност. Ако по време на лечението или в рамките на девет месеца след края му жената забременее, тя трябва да бъде уведомена за значимия тератогенен риск за плода при Rebetol (вж. точка 4.4).

Мъже и техните партньорки

Трябва да се вземат всички възможни предпазни мерки за предотвратяване на забременяването на партньорките на мъже, приемащи Rebetol (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.3). Rebetol кумулира интрацелуларно и изчистването на организма от него става много бавно. Не е известно дали съдържащият се в спермата Rebetol упражнява тератогенните или генотоксичните си ефекти върху човешкия ембрион/фетус. Макар данните от 300 проспективно проследени бременности, при които бащата е приемал Rebetol, да не са показали повишен риск от малформации в сравнение с общата популация, нито пък развитието на някакъв специфичен тип малформации, пациентите мъже или техните партньорки в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни методи за контрацепция по време на и шест месеца след края на лечението с Rebetol. През този период трябва да се правят рутинни ежемесечни тестове за

бременност. Мъжете, чиито партньорки са бременни, трябва да бъдат посъветвани да използват презерватив, за да се намали контактът на партньорката им с Rebetol.

Бременност

Rebetol е противопоказан по време на бременност. В хода на предклинични проучвания Rebetol е показал тератогенност и генотоксичност (вж. точки 4.4 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали Rebetol се излъчва в кърмата. Поради риска от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечение кърменето трябва да се спре.

Фертилитет

Предклинични данни

- Фертилитет: При проучвания при животни е установено, че ефектите на Rebetol върху сперматогенезата са обратими (вж. точка 5.3).
- Тератогенност: При всички подходящи проучвания на Rebetol при животни е установен значителен тератогенен и/или ембриоциден потенциал при всички животински видове, и то в дози 1/20 от препоръчаната за хора (вж. точка 5.3).
- Генотоксичност: Rebetol индуцира генотоксичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rebetol не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини; обаче прилаганите едновременно с него други лекарствени продукти може да повлият. Поради това пациенти, при които се появи уморяемост, сомнолентност или обърканост по време на лечението, трябва да бъдат предупредени да избягват шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Същественият проблем с безопасността на Rebetol е хемолитична анемия, която възниква в първите седмици от началото на терапията. Свързаната с приема на Rebetol хемолитична анемия може да доведе до нарушение на сърдечната дейност и/или влошаване на съществуващо сърдечно заболяване. При някои пациенти се наблюдават също повишаване стойностите на пикочната киселина и индиректния билирубин, свързани с хемолиза.

Информацията относно нежеланите реакции, изброени в тази точка, е получена предимно в хода на клинични изпитвания и/или са използвани данни от спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции при употребата на Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b.

Моля, консултирайте се със съответната КХП на лекарствените продукти, прилагани в комбинация с Rebetol, за допълнителна информация относно нежеланите реакции, съобщавани при приема на тези продукти.

Педиатрична популация

В комбинация с пегинтерферон алфа-2b

В клинично изпитване със 107 деца и юноши (на възраст от 3 до 17 години), лекувани с комбинация от пегинтерферон алфа-2b и Rebetol, корекция на дозата се е наложила при 25 % от пациентите, най-често заради анемия, неутропения и загуба на тегло. Най-общо профилът на нежеланите реакции при деца и юноши е сходен с наблюденията при възрастни, макар да съществува и специфичният за педиатричната популация проблем със забавяне на растежа. По време на комбинирано лечение с пегилиран интерферон алфа-2b и Rebetol с продължителност до 48 седмици е наблюдавано изоставане в растежа, което е довело до нисък ръст при някои пациенти (вж. точка 4.4). По време на лечението често са наблюдавани загуба на тегло и изоставане в растежа (в края на лечението средното понижаване на теглото и на ръста в сравнение с изходните стойности е съответно с 15 персентила и с 8 персентила), като е наблюдавано и забавяне на скоростта на растеж ($< 3^{\text{и}}$ персентил при 70 % от пациентите).

В края на 24-седмичното проследяване след приключване на лечението средното понижаване на ръста и на теглото в сравнение с изходните стойности е все още 3 персентила и 7 персентила съответно, като при 20 % от децата забавянето в растежа е продължило (скорост на растеж $< 3^{\text{и}}$ персентил). Деведесет и четири от 107 деца са участвали в 5-годишното дългосрочно проследяващо проучване. Ефектите върху растежа са били по-слаби при децата, които са били на лечение 24 седмици, отколкото при тези, лекувани 48 седмици. От фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване при децата, лекувани 24 или 48 седмици, ръстът за възрастта в персентили е понижен съответно с 1,3 и 9,0 персентила. 24% от децата (11/46), лекувани 24 седмици, и 40% от децата (19/48), лекувани 48 седмици, са имали понижаване на ръста за възрастта в персентили с > 15 персентила от фазата преди лечение до края на 5-годишното дългосрочно проследяване в сравнение с изходните персентили във фазата преди лечение. При 11% от децата (5/46), лекувани 24 седмици и 13% от децата (6/48), лекувани 48 седмици, до края на 5-годишното дългосрочно проследяване е наблюдавано понижаване на ръста за възрастта в персентили с > 30 персентила от изходните стойности преди лечението. По отношение на теглото, от фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване, теглото за възрастта в персентили се е понижало с 1,3 и 5,5 персентила при децата, лекувани съответно 24 седмици или 48 седмици. По отношение на индекса на телесната маса (ИТМ), от фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване, ИТМ за възрастта в персентили се е понижил с 1,8 и 7,5 персентила при децата, лекувани съответно 24 седмици или 48 седмици. Понижаването на ръста в персентили на края на първата година от дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета. Понижаването на ръста, теглото и ИТМ Z скоростите, наблюдавано по време на фазата с лечение, в сравнение с нормалната популация, не се възстановява изцяло в края на дългосрочното проследяване при деца на лечение 48 седмици (вж. точка 4.4).

По време на фазата на лечение на това проучване най-честите нежелани реакции при всички пациенти са били нирексия (80 %), главоболие (62 %), неутропения (33 %), умора (30 %), анорексия (29 %) и еритем на мястото на инжектиране (29 %). Само 1 пациент е отпаднал от лечението в резултат на нежелана реакция (тромбоцитопения). По тежест повечето нежелани реакции, за които има съобщения в изпитването, са били леки до умерено тежки. Съобщения за тежки нежелани реакции има при 7 % (8/107) от всички пациенти, като включват болка на мястото на инжектиране (1 %), болка в крайниците (1 %), главоболие (1 %), неутропения (1 %) и нирексия (4 %). Важни нежелани реакции, свързани с лечението и развили се в тази популация пациенти, са били нервност (8 %), агресивност (3 %), гняв (2 %), депресия/потиснато настроение (4 %) и хипотиреоидизъм (3 %), като 5 пациенти са получавали лечение с левотироксин за хипотиреоидизъм/повишен TSH.

В комбинация с интерферон алфа-2b

При клинично проучване, в което са участвали 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, на комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и Rebetol при 6 % се е наложило спиране на лечението поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции при

ограничената популация от деца и юноши е бил сходен с наблюдавания при възрастни, макар че съществува и специфичен за педиатричната популация проблем със забавянето на растежа, изразено като понижаване в перцентилите на ръста (средно забавяне с 9 перцентила), и перцентилите на тегло (средно понижаване с 13 перцентила), които са наблюдавани по време на лечението. През 5-годишния период на проследяване след лечението средният ръст на децата е бил около 44-ия перцентил, което е под средното за нормативната популация и по-ниско от средния им изходен ръст (48-и перцентил). Двадесет (21 %) от 97-те деца са били с понижаване > 15 перцентила на ръста, като 10 от 20-те деца са били с понижаване > 30 перцентила на ръста от началото на лечението до края на периода на дългосрочното проследяване (до 5 години). Крайният ръст в зряла възраст е бил известен за 14 от тези деца и е показал, че 12 от тях са продължили да показват изоставане в ръста > 15 перцентила 10 до 12 години след края на лечението. По време на комбинирано лечение с продължителност до 48 седмици с интерферон алфа-2b и Rebetol е било наблюдавано изоставане в растежа, което е довело до нисък ръст в зряла възраст при някои пациенти. В частност средното понижаване на ръста в перцентили от изходната стойност до края на дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета (вж. точка 4.4).

Освен това при деца съобщенията за суицидни мисли по време на лечението и по време на 6-месечния период на проследяване са по-чести, отколкото при възрастни пациенти (2,4 % срещу 1 %). Както при възрастни пациенти, така и при деца и юноши са наблюдавани и други психични нежелани събития (напр. депресия, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение някои нарушения като нарушения на мястото на приложение, пирексия, анорексия, повръщане и емоционална лабилност са били по-чести при деца и юноши в сравнение с възрастни. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, обикновено заради анемия и неутропения.

Табличен списък на нежеланите реакции при педиатрични пациенти

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 4**, са систематизирани въз основа на опита от двете многоцентрови клинични изпитвания при деца и юноши, лекувани с Rebetol и интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b. В рамките на системно-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4 Нежелани реакции, за които има много чести, чести и нечести съобщения от клиничните изпитвания на Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b при деца и юноши	
Системо-органни класове	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести:	Вирусна инфекция, фарингит
Чести:	Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, назофарингит, стрептококов фарингит, отит на средното ухо, синусит, зъбни абсцеси, грип, орален херпес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Нечести:	Пневмония, аскаридоза, ентеробиоза, херпес зостер, целулит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести:	Неоплазми – неопределени
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, неутропения
Чести:	Тромбоцитопения, лимфаденопатия

Таблица 4 Нежелани реакции, за които има много чести, чести и нечести съобщения от клиничните изпитвания на Rebeto1 в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b при деца и юноши	
Системо-органични класове	Нежелани реакции
Нарушения на ендокринната система	
Много чести:	Хипотиреоидизъм
Чести:	Хипертиреоидизъм, вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия, повишен апетит, понижен апетит
Чести:	Хипертриглицеридемия, хиперурикемия
Психични нарушения	
Много чести:	Депресия, безсъние, емоционална лабилност
Чести:	Суицидни мисли, агресия, объркване, склонност към афективни разстройства, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, тревожност, промени в настроението, безпокойство, нервност, нарушения на съня, необичайни сънища, апатия
Нечести:	Необичайно поведение, потиснато настроение, емоционални разстройства, страхове, кошмари
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие, замаяване
Чести:	Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестезии, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност, нарушения на вниманието, лош сън
Нечести:	Невропатия, летаргия, психомоторна хиперактивност
Нарушения на очите	
Чести:	Конюнктивит, болка в очите, нарушено зрение, нарушения на слъзните жлези
Нечести:	Конюнктивален кръвоизлив, сърбеж в очите, кератит, замъглено зрение, фотофобия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Вертиго
Сърдечни нарушения	
Чести:	Тахикардия, палпитации
Съдови нарушения	
Чести:	Бледост, зачервяване на лицето
Нечести:	Хипотензия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане, фаринголарингеална болка
Нечести:	Хрипове, дискомфорт в носа
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Болка в корема, болка в епигастриума, повръщане, диария, гадене
Чести:	Улцерации в устата, улцерозен стоматит, стоматит, афтозен стоматит, диспепсия, хейлоза, глосит, гастроэзофагеален рефлукс, нарушения в ректума, стомашно-чревни нарушения, запек, диарийни изпражнения, болки в зъбите, нарушения на зъбите, стомашен дискомфорт, болка в устата

Таблица 4 Нежелани реакции, за които има много чести, чести и нечести съобщения от клиничните изпитвания на Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b при деца и юноши	
Системо-органични класове	Нежелани реакции
Нечести:	Гингивит
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	Нарушена чернодробна функция
Нечести:	Хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Алопеция, обрив
Чести:	Пруритус, реакция на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, хиперхидроза, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, кожна депигментация, суха кожа, еритем, хематоми
Нечести:	Нарушения на пигментацията, атопичен дерматит, кожни ексфолиации
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Чести:	Болка в крайниците, болка в гърба, мускулни контрактури
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция, протеинурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	<u>Жени</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения; <u>Мъже</u> : болки в тестисите
Нечести:	<u>Жени</u> : дисменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора, втрисане, пирексия, грипopodobно състояние, астения, неразположение, раздразнителност
Чести:	Гръдна болка, отоци, болка, чувство за студ
Нечести:	Тежест в гърдите, болка в лицето
Изследвания	
Много чести:	Забавяне на растежа (по-ниски за съответната възраст тегло и/или ръст)
Чести:	Повишаване на нивото на тиреостимулиращия хормон в кръвта, повишаване на нивото на тиреоглобулина
Нечести:	Позитивиране на антиуреодни антитела
Наранявания, отравяния и нарушения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести:	Кожни лацерации
Нечести:	Контузия

В клиничните изпитвания на Rebetol/пегинтерферон алфа-2b по-голяма част от промените в лабораторните показатели са били леки до умерени. Понижаването на хемоглобина, белите кръвни клетки, тромбоцитите и неутрофилите, и повишаването на билирубина може да налагат намаляване на дозата или трайно спиране на лечението (вж. точка 4.2). Въпреки че в клиничното изпитване на Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b при някои пациенти са наблюдавани промени в лабораторните показатели, в рамките на няколко седмици след спиране на лечението стойностите са се върнали в норма.

Възрастни

Нежелани лекарствени реакции, за които има съобщения с честота > 10 % при възрастни пациенти, лекувани с Rebetol капсули в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b в продължение на една година, са също така съобщавани при деца и юноши. Профилът на нежеланите събития е сходен и при ниските честоти.

Употреба на рибавирин в комбинация с директно действащи антивирусни средства (direct antiviral agents, DAA)

Въз основа на прегледа на данните за безопасност, получени от клинични проучвания при възрастни с DAA в комбинация с рибавирин, най-честите нежелани реакции, установени като свързани с рибавирин са анемия, гадене, повръщане, астения, умора, безсъние, кашлица, диспнея, пруритус и обрив. С изключение на анемия, по-голямата част от тези нежелани реакции не са сериозни и отзвучават без прекъсване на лечението.

Табличен списък на нежеланите реакции при възрастни

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 5**, са систематизирани въз основа на опита от клинични изпитвания при нелекувани преди това възрастни пациенти, лекувани в продължение на 1 година, както и въз основа на постмаркетинговите данни. В **Таблица 5** са изброени и определен брой нежелани реакции, обикновено приписвани на лечението с интерферон, но съобщавани при лечение на хепатит С (в комбинация с Rebetol). Направете справка и с КХП на пегинтерферон алфа-2b и интерферон алфа-2b, за нежелани реакции, които могат да бъдат приписани на монотерапията с интерферони. В рамките на системно-органните класове, нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5 Нежелани реакции, съобщени в клинични изпитвания или от постмаркетинговото приложение на Rebetol в комбинация с пегилиран интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b	
Системо-органни класове	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести:	Вирусна инфекция, фарингит
Чести:	Бактериална инфекция (включително сепсис), гъбична инфекция, грип, инфекция на дихателните пътища, бронхит, херпес симплекс, синусит, отит на средното ухо, ринит, инфекция на пикочните пътища
Нечести:	Инфекция на долните дихателни пътища
Редки:	Пневмония*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести:	Неоплазми – неопределени
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, неутропения
Чести:	Хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения
Много редки:	Апластична анемия*
С неизвестна честота:	Аплазия на еритроцитния ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Свръхчувствителност към лекарството
Редки:	Саркоидоза*, ревматоиден артрит (ново появил се или влошаване на вече съществуващ)

Таблица 5 Нежелани реакции, съобщени в клинични изпитвания или от постмаркетинговото приложение на Rebetol в комбинация с пегилиран интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b	
Системо-органични класове	Нежелани реакции
С неизвестна честота:	Синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, системен лупус еритематозус, васкулит, остри реакции на свръхчувствителност, включително уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм, анафилаксия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипергликемия, хиперурикемия, хипокалциемия, дехидратация, повишен апетит
Нечести:	Захарен диабет, хипертриглицеридемия*
Психични нарушения	
Много чести:	Депресия, тревожност, емоционална лабилност, безсъние
Чести:	Суицидни мисли, психоза, агресивно поведение, объркване, възбуда, гняв, промени в настроението, необичайно поведение, нервност, нарушения на съня, понижено либидо, апатия, необичайни сънища, плач
Нечести:	Опити за самоубийство, пристъп на паника, халюцинации
Редки:	Биполярно разстройство*
Много редки:	Самоубийство*
С неизвестна честота:	Хомицидна идеация*, мания*, промяна в умственото състояние
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие, замайване, сухота в устата, нарушена концентрация
Чести:	Амнезия, нарушение на паметта, синкоп, мигрена, атаксия, парестезия, дисфония, загуба на вкус, хипоестезия, хиперестезия, хипертония, сомнолентност, нарушение на вниманието, тремор, дисгеузия
Нечести:	Невропатия, периферна невропатия
Редки:	Гърчове (конвулсии)*
Много редки:	Цереброваскуларна хеморагия*, цереброваскуларна исхемия*, енцефалопатия*, полиневропатия*
С неизвестна честота:	Фациална парализа, невропатии
Нарушения на очите	
Чести:	Смушения в зрението, замъглено зрение, конюнктивит, дразнене на очите, болка в очите, нарушено зрение, нарушения на слъзните жлези, сухота в очите
Редки:	Кръвоизливи в ретината*, ретинопатии (включително оток на макулата)*, ретинална артериална оклузия*, ретинална венозна оклузия*, неврит на зрителния нерв*, оток на папилата*, загуба на зрителна острота или стесняване на зрителното поле*, ретинални ексудати*
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Вертиго, нарушения/загуба на слуха, тинитус, болка в ушите

Таблица 5 Нежелани реакции, съобщени в клинични изпитвания или от постмаркетинговото приложение на Rebetol в комбинация с пегилиран интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b	
Системо-органични класове	Нежелани реакции
Сърдечни нарушения	
Чести:	Палпитации, тахикардия
Нечести:	Инфаркт на миокарда
Редки:	Кардиомиопатия, аритмия*
Много редки:	Сърдечна исхемия*
С неизвестна честота:	Перикарден излив*, перикардит*
Съдови нарушения	
Чести:	Хипотония, хипертония, зачервяване на лицето
Редки:	Васкулит
Много редки:	Периферна исхемия*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести:	Диспнея, кашлица
Чести:	Епистаксис, респираторни нарушения, конгестия на дихателните пътища, конгестия на синусите, назална конгестия, ринорея, повишена секреция на горните дихателни пътища, фаринголарингеална болка, суха кашлица
Много редки:	Белодробни инфилтрати*, пневмонит*, интерстициален пневмонит*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема
Чести:	Улцерозен стоматит, стоматит, улцерации в устата, колит, болка в дясното подребрие, диспепсия, гастроэзофагеален рефлукс*, глосит, хейлит, абдоминална дистензия, кървене от венците, гингивит, диарийни изпражнения, нарушения на зъбите, констипация, флатуленция
Нечести:	Панкреатит, болка в устата
Редки:	Исхемичен колит
Много редки:	Улцерозен колит*
С неизвестна честота:	Нарушения на периодонциума, нарушения на зъбите, пигментиране на езика
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	Хепатомегалия, жълтеница, хипербилирубинемия*
Много редки:	Хепатотоксичност (включително случаи с летален изход)*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Алоpecia, пруритус, суха кожа, обрив
Чести:	Псориазис, влошаване на псориазис, екзема, реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, нощно изпотяване, хиперхидроза, дерматит, акне, фурункул, еритем, уртикария, нарушения на кожата, хематоми, повишено потене, нарушена структура на косъма, нарушения на ноктите*
Редки:	Кожна саркоидоза
Много редки:	Синдром на Stevens-Johnson*, токсична епидермална некролиза*, еритема мултиформе*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетна болка

Таблица 5 Нежелани реакции, съобщени в клинични изпитвания или от постмаркетинговото приложение на Rebetol в комбинация с пегилиран интерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b	
Системо-органични класове	Нежелани реакции
Чести:	Артрит, болка в гърба, мускулни спазми, болка в крайниците
Нечести:	Болка в костите, мускулна слабост
Редки:	Рабдомиолиза*, миозит*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Микционни нарушения, полиурия, отклонения в показателите на урината
Редки:	Бъбречна недостатъчност, бъбречни нарушения*
Много редки:	Нефротичен синдром*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	<u>Жени:</u> аменорея, менорагия, менструални нарушения, дисменорея, болка в гърдите, нарушения на яйчниците, вагинални нарушения. <u>Мъже:</u> импотентност, простатит, еректилна дисфункция, Сексуална дисфункция (неуточнена)*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора, втрисане, пирексия, грипозно състояние, астения, раздразнителност
Чести:	Гръдна болка, гръден дискомфорт, периферни отоци, неразположение, необичайни усещания, жажда
Нечести:	Оток на лицето
Изследвания	
Много чести:	Намаляване на телното
Чести:	Сърдечен шум

*Тъй като Rebetol винаги е предписван в комбинация с алфа интерферон, а изброените по-горе нежелани реакции отразяват постмаркетинговия опит, няма възможност за точно определяне на честотата – дадената честота е взета от клинични изпитвания на Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b (пегилиран или непегилиран).

Описание на избрани нежелани реакции

При някои пациенти, лекувани с Rebetol и интерферон алфа-2b в хода на клинични проучвания, е установено повишаване на пикочната киселина и индиректния билирубин, свързано с хемолизата, но стойностите им са се върнали до изходните в рамките на четири седмици след края на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

По време на клиничните изпитвания на Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b най-голямата приета доза Rebetol е била 10 g (50 капсули от 200 mg), приети заедно с 39 MIU интерферон алфа-2b (13 подкожни инжекции от 3 MIU), приети в един и същи ден от пациент при опит за самоубийство. Пациентът е оставен под наблюдение в спешно отделение в продължение на два дни, като през този период не са наблюдавани никакви нежелани реакции в резултат на предозирането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системна употреба, антивирусни средства за лечение на HCV инфекции, АТС код: J05AP01.

Механизъм на действие

Рибавирин (Rebetol) е синтетичен нуклеозиден аналог, с доказана *in vitro* активност срещу някои РНК и ДНК вируси. Механизмът, по който Rebetol в комбинация с други лекарствени продукти осъществява действието си срещу HCV, не е известен. При няколко клинични изпитвания са изследвани перорални препарати Rebetol като монотерапия за хроничен хепатит С. Резултатите от тези проучвания показват, че монотерапията с Rebetol е неефекасна по отношение на елиминиране на хепатитния вирус (HCV-РНК) или подобряване на чернодробната хистология след 6 до 12 месеца лечение и 6 месеца проследяване.

Клинична ефикасност и безопасност

В настоящата КХП е представено описание единствено на приложението на Rebetol от първоначалното разработване в комбинация с (пег)интерферон алфа-2b.

Педиатрична популация

Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b

В многоцентрово изпитване са включени деца и юноши на възраст от 3 до 17 години с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV-РНК и са лекувани с Rebetol 15 mg/kg дневно плюс пегилиран интерферон алфа-2b 60 µg/m² еднократно седмично в продължение на 24 или 48 седмици в зависимост от HCV-генотипа и изходното вирусно натоварване. Предвидено е всички да бъдат проследявани в продължение на 24 седмици след края на лечението. Лекувани са 107 пациенти, от които 52 % от женски пол, 89 % от европейската раса, 67 % с HCV-генотип 1 и 63 % < 12-годишна възраст. Включената популация се състои предимно от деца с лек до умерено тежък хепатит С. Поради липсата на данни при деца с бърза прогресия на болестта и риск от развитие на нежелани реакции, за тази популация съотношението полза/риск от комбинираното лечение с Rebetol и пегилиран интерферон алфа-2b трябва да бъде оценено внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8). Резултатите от изпитването са резюмирани в **Таблица 6**.

Таблица 6 Траен вирусологичен отговор (n ^{a,b} (%)) при нелекувани преди това деца и юноши в зависимост от генотипа и продължителността на лечението – всички пациенти n = 107		
	24 седмици	48 седмици
Всички генотипи	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Генотип 1	-	38/72 (53 %)
Генотип 2	14/15 (93 %)	-
Генотип 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (6 7%)
Генотип 4	-	4/5 (80 %)

a: Отговорът на лечението е дефиниран като неоткриваема HCV-РНК 24 седмици след края на лечението при граница на откриване 125 IU/ml.

b: n = брой отговорили/брой пациенти с даден генотип и определена продължителност на лечението.

c: При пациентите с генотип 3 и ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml) се е предвиждало 24-седмично лечение, докато при пациентите с генотип 3 и високо вирусно натоварване (≥ 600 000 IU/ml) – 48-седмично лечение.

Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b

В две многоцентрови проучвания са включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV РНК (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време за изследователски цели), като получаваха Rebetol 15 mg/kg дневно плюс интерферон алфа-2b 3 MIU/m² три пъти седмично в продължение на 1 година с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Бяха включени общо 118 пациенти: 57% момчета, 80% от европейската раса, 78% инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Популацията основно се състоеше от деца с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши в двете многоцентрови изпитвания беше сходен с този при възрастни. (вж. **Таблица 7**). Поради липсата на данни от тези две многоцентрови изпитвания за деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази популация съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се преоцени (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8). Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 7**.

Таблица 7 Траен вирусологичен отговор: нелекувани деца и юноши	
	Rebetol 15 mg/kg/ден + интерферон алфа-2b 3 MIU/m² 3 пъти седмично
Общ отговор ^a (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

a Дефиниран като HCV-РНК под границата на откриване с RT-PCR анализ за изследователски цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

Данни за дългосрочна ефикасност

Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b

В петгодишно дългосрочно наблюдателно проследяващо проучване са включени 97 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С след лечение в многоцентрово изпитване. Шестдесет и трима от тях са били с траен отговор. Целта на проучването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайните негативни вирусологични резултати върху клиничния изход при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 24 или

48 седмици с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин. В края на 5-годишния период, 85% (80/94) от всички участници и 86% (54/63) от тези с траен отговор са завършили проучването. По време на 5-годишното проследяване не е имало рецидив при педиатрични пациенти с ТВО.

Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b

В 5-годишно дългосрочно обсервационно проследяващо проучване са включени 97 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С, лекувани в двете споменати по-горе многоцентрови изпитвания. Седемдесет процента (68/97) от всички включени пациенти са завършили това проучване, като 75 % от тях (42/56) са били с траен отговор. Целта на изпитването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайния вирусологичен негативитет върху клиничния резултат при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 48 седмици с интерферон алфа-2b и рибавирин. Оценката по Kaplan-Meier за продължителен траен отговор за 5 години е 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] за педиатричните пациенти, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин. Освен това при 98-те процента (51/52) с нормални стойности на АЛАТ на седмица 24 от проследяването, АЛАТ е останал в референтни граници до последната визита.

ТВО след лечение за хроничен хепатит С с непегилиран интерферон алфа-2b и Rebetol води до дългосрочно очистване от вируса, позволяващо ликвидиране на вирусната инфекция и клинично „излекуване“ на хроничния хепатит С. Все пак това не изключва възможността за развитие на чернодробни усложнения при пациентите с цироза (включително и развитие на хепатоцелуларен карцином).

5.2 Фармакокинетични свойства

В кръстосано проучване с еднократна доза рибавирин при здрави възрастни участници е установена биоеквивалентност между лекарствените форми капсула и перорален разтвор.

Абсорбция

След перорален прием на единична доза, рибавирин се абсорбира бързо (средно $T_{max} = 1,5$ часа), последвано от бърза фаза на разпределение и удължена фаза на елиминиране (времената на полурезорбция, полуразпределение и полуелиминиране на единична доза са съответно 0,05, 3,73 и 79 часа). Абсорбира се във висок процент, като приблизително 10 % от маркираната с изотоп доза се екскретира с фецеса. Въпреки това, абсолютната бионаличност е приблизително 45 %-65 %, което изглежда се дължи на *first pass* метаболизъм. Между дозата и $AUC_{0-\infty}$ след единична доза от 200 до 1 200 mg рибавирин има линейна зависимост. Обемът на разпределение е приблизително 5 000 литра. Рибавирин не се свързва с плазмените протеини.

Разпределение

Транспортът на рибавирин в неплазмения компартмент е проучен най-подробно при еритроцитите и е установено, че се осъществява основно от равновесен нуклеозиден преносител от e_s -тип. Този вид преносител се експресира на практика върху всички клетки и може би е отговорен за големия обем на разпределение на рибавирин. Съотношението между концентрациите му в кръвта и плазмата е приблизително 60:1; по-голямото количество в кръвта се дължи на намиращия се в еритроцитите рибавирин под формата на рибавиринови нуклеотиди.

Биотрансформация

Рибавиринът се метаболизира по два пътя: 1) чрез обратимо фосфорилиране; 2) чрез разграждане, което включва дерибозилиране и amidна хидролиза, при което като метаболит се получава триазолна карбоксилна киселина. И рибавиринът, и неговите метаболити – карбоксамид и триазолната карбоксилна киселина, се екскретират чрез бъбреците.

При рибавирин е доказана голяма фармакокинетична вариабилност след прием на единична перорална доза, както между отделните индивиди, така и при един и същи индивид (приблизително 30 % вариации на AUC и C_{\max} при един и същи индивид), което може да се дължи на интензивен *first pass* метаболизъм и на преминаването както в, така и извън кръвния компартимент.

Елиминиране

При многократно дозиране рибавиринът кумулира в плазмата, като AUC_{12hr} при многократно дозиране е шест пъти по-голяма, отколкото при еднократен прием. След перорален прием на 600 mg два пъти дневно, стационарно състояние се достига след приблизително 4 седмици, със средни стационарни плазмени концентрации приблизително 2 200 ng/ml. След прекратяване на приема полуживотът му е приблизително 298 часа, което вероятно се дължи на бавното елиминиране от извънплазменния компартимент.

Преминаване в семенната течност

Преминаването на рибавирин в семенната течност е изследвано. Концентрацията на рибавирин в семенната течност е приблизително два пъти по-висока в сравнение с тази в серума. Все пак, системната експозиция на партньорката след полов контакт с лекуван пациент е оценена и остава крайно ограничена в сравнение с терапевтичната плазмена концентрация на рибавирин.

Въздействие на храната

Бионаличността след прием на единична перорална доза рибавирин се повишава при приемането ѝ с богата на мазнини храна (AUC_{0-12h} и C_{\max} се увеличават със 70 %). Възможно е увеличената бионаличност при това проучване да се дължи на по-бавната абсорбция на рибавирин или на промененото pH. Клиничното значение на резултатите от това проучване на прием на единична доза не е изяснено. При пилотно клинично проучване на клиничната ефикасност пациентите бяха инструктирани да приемат рибавирин с храната, за да се постигне максимална плазмена концентрация.

Бъбречна функция

Публикувани данни сочат, че при пациенти с нарушена бъбречна функция фармакокинетиката на рибавирин след еднократен перорален прием е различна (увеличени AUC_{0-12h} и C_{\max}) в сравнение с фармакокинетиката при здравите контроли (креатининов клирънс > 90 ml/минута). Средното AUC_{0-12h} е три пъти по-високо при участници с креатининов клирънс между 10 и 30 ml/минута, в сравнение с контролирани участници. При участници с креатининов клирънс между 30 и 50 ml/минута, AUC_{0-12h} е два пъти по-високо в сравнение с контролирани участници. Това изглежда се дължи на намаляването на общия телесен клирънс при тези пациенти. Концентрациите на рибавирин на практика не се влияят от хемодиализа.

Чернодробна функция

Фармакокинетиката на рибавирин след еднократен прием при пациенти с лека, умерена или тежка чернодробна недостатъчност (съответно клас A, B и C по Child-Pugh) са сходни с тези при здрави контроли.

Педиатрична популация

Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2b

Фармакокинетичните свойства при многократно прием на Rebetol с пегинтерферон алфа-2b при деца и юноши с хроничен хепатит C са изследвани в клинично изпитване.

При деца и юноши на лечение с пегинтерферон алфа-2b в доза според телесната повърхност - 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /седмица, логаритмично-трансформираното съотношение за оценка на експозицията по време на дозовия интервал дава предвиждане, че ще е с 58 % (90 % CI: 141-177 %) по-висока от наблюдаваната при пациенти на лечение в доза 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /седмица. В това изпитване фармакокинетиката на Rebetol (стандартизирана спрямо дозата) е била сходна

със съобщената от предшестващо изпитване на лечение с Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b при деца и юноши и при възрастни пациенти.

Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2b

Фармакокинетичните свойства при многократен прием на Rebetol капсули и интерферон алфа-2b при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в **Таблица 8**. Фармакокинетиката на Rebetol и интерферон алфа-2b (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 8 Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на интерферон алфа-2b и Rebetol капсули при педиатрични пациенти с хроничен хепатит С		
Параметър	Rebetol 15 mg/kg/ден, разделен на 2 приема (n = 17)	Интерферон алфа-2b 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Общ телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за Rebetol; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за интерферон алфа-2b

5.3 Предклинични данни за безопасност

Рибавирин

При всички животински видове, при които са правени проучвания, рибавирин е показал ембриотоксични или тератогенни ефекти при дози, значително по-ниски от препоръчаните за хора дози. Наблюдавани са малформации на черепа, небцето, очите, челюстта, крайниците, скелета и гастроинтестиналния тракт. Честотата и тежестта на тератогенните ефекти се повишават с повишаване на дозата, а преживяемостта на зародишите и новородените намалява.

При проучване за ювенилна токсичност, проведено с новородени плъхове, получавали от 7-и до 63-и ден след раждането си по 10, 25 и 50 mg/kg рибавирин, е установено доза-зависимо забавяне на темпа на растеж, което впоследствие води до малко по-ниско телесно тегло, по-малка дължина на тялото и по-малка дължина на костите. В края на възстановителния период преценените по тибията и фемора разлики са били минимални, но общо взето статистически значими в сравнение с контролните екземпляри – за мъжки при всички дози, а при женски - при получаваните двете най-високи дози. Не са наблюдавани хистопатологични промени на костите. Не е установено въздействие на рибавирин върху невроповеденческото развитие и половото съзряване. Постигнатите при новородени плъхове плазмени концентрации са по-ниски от плазмената концентрация при хора в терапевтична доза.

При животни основният токсичен ефект на рибавирин е върху еритроцитите. Скоро след началото на приложението се развива анемия, която обаче отзвучава бързо след прекратяване на приложението.

При 3- и 6-месечни проучвания при мишки за изследване на индуцираните от рибавирин ефекти върху тестисите и спермата, отклонения от страна на спермата бяха установени при дози от 15 mg/kg и по-големи. При животни подобна доза води до системна експозиция значително по-ниска от тази при хора при терапевтична доза. При спиране на приложението на рибавирин на практика пълно възстановяване от рибавирин-индуцираната тестикуларна токсичност се наблюдава след един или два цикъла на сперматогенеза (вж. точка 4.6).

Изследванията на генотоксичността са показали, че рибавирин има известна генотоксична активност. При трансформационно изследване с клетъчна линия Valb/3T3 рибавирин показва *in vitro* активност. Генотоксична активност е установена с миша лимфомна клетъчна линия и при

доза от 20 до 200 mg/kg при микронуклеарен тест при мишки. Доминантният летален тест при плъхове е отрицателен, което говори, че ако възникнат при плъхове мутации, те не се предават чрез мъжката гамета.

Стандартните проучвания за канцерогенност при гризачи при ниска експозиция в сравнение с експозицията при хора при терапевтични дози (фактор 0,1 за плъхове и 1 за мишки) не показват канцерогенност на рибавирин. В допълнение, при 26-седмично проучване на канцерогенността при хетерозиготна по p53(+/-) миша линия, рибавирин не води до развитието на тумори при максималната толерирана доза от 300 mg/kg (фактор на плазмена експозиция приблизително 2,5 в сравнение с експозицията при хора). Тези проучвания показват, че е малко вероятно рибавирин да има канцерогенен ефект при хора.

Рибавирин плюс интерферон

При приложение в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, рибавирин не дава нежелани реакции, които не са наблюдавани преди това при самостоятелно приложение на която и да е от двете активни съставки. Основната свързана с лечението промяна е обратима лека до умерена анемия, чиято тежест е по-голяма в сравнение с предизвиканата при самостоятелно приложение на която и да е от двете активни съставки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат

Лимонената киселина, безводна

Натриев бензоат (E 211)

Глицерол

Захароза

Течен сорбитол (кристализиращ) (E 420)

Пропиленгликол (E 1520)

Пречистена вода

Естествени и изкуствени ароматизатори на дъвка, съдържащи бензилов алкохол (E 1519) и пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

След първоначалното отваряне лекарственият продукт може да се използва в рамките на един месец.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Rebetol перорален разтвор 100 ml се предлага в бутилки от тъмно стъкло с обем 118 ml (Оцветени стъклени бутилки IV тип, Ph Eur).

Защитената от деца капачка има външна и вътрешна обвивка от полипропилен.

10-милилитровата спринцовка за дозиране на пероралния разтвор се състои от полиетиленов цилиндър с бяло полистиреново бутало. Маркировката е през 0,5 ml, като започва от 1,5 ml и свършва на 10 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/107/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 януари 2005 г.
Дата на последно подновяване: 23 април 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите твърди капсули

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите перорален разтвор

Cenexi HSC
2, rue Louis Pasteur
14200 Hérrouville-Saint-Clair
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 4.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

REBETOL – 84, 112, 140, 168 твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebetol 200 mg твърди капсули
рибавирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 200 mg рибавирин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 твърди капсули
112 твърди капсули
140 твърди капсули
168 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/107/001 (84 твърди капсули)
EU/1/99/107/005 (112 твърди капсули)
EU/1/99/107/002 (140 твърди капсули)
EU/1/99/107/003 (168 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rebetol 200 mg капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN
NN

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Първична опаковка (фолио на блистера)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebetol 200 mg капсули
рибавирин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Rebetol перорален разтвор 40 mg/ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebetol 40 mg/ml перорален разтвор
рибавирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от пероралния разтвор съдържа 40 mg рибавирин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: бензилов алкохол, пропиленгликол, натриев бензоат, натрий, течен сорбитол (кристализиращ), захароза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

перорален разтвор

1 бутилка от 100 ml

10 ml дозираща спринцовка за перорални форми

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/107/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rebetol 40 mg/ml перорален разтвор

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуйзмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Rebetol перорален разтвор 40 mg/ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebetol 40 mg/ml перорален разтвор
рибавирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от пероралния разтвор съдържа 40 mg рибавирин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: бензилов алкохол, пропиленгликол, натриев бензоат, натрий, течен сорбитол (кристализиращ), захароза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

перорален разтвор
100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/107/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Rebetol 200 mg твърди капсули рибавирин (ribavirin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rebetol и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebetol
3. Как да използвате Rebetol
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rebetol
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rebetol и за какво се използва

Rebetol съдържа активното вещество рибавирин. Това лекарство спира размножаването на вируса на хепатит С. Rebetol не трябва да се приема самостоятелно.

В зависимост от генотипа на вируса на хепатит С, който имате, Вашият лекар може да реши да Ви лекува с комбинация от това лекарство с други лекарства. Може да се наложат някои допълнителни ограничения на лечението, ако преди това сте били или не сте били лекувани за инфекция с хроничен хепатит С. Вашият лекар ще Ви препоръча най-добрия курс на лечение.

Rebetol, в комбинация с други лекарства, се използва за лечение на възрастни пациенти с хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV).

Rebetol може да се прилага при педиатрични пациенти (деца на възраст 3 години и по-големи, и юноши), които не са лекувани досега и нямат тежко чернодробно заболяване.

За педиатрични пациенти (деца и юноши) с телесно тегло под 47 kg, лекарството се предлага под формата на разтвор.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebetol

Не приемайте Rebetol

Не приемайте Rebetol, ако нещо от изброеното по-долу се отнася за Вас или детето, за което се грижите.

Ако не сте сигурни, **говорете с Вашия лекар** или **фармацевт**, преди да приемете Rebetol.

- Вие сте **алергични** към рибавирин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- Вие сте **бременна или възнамерявате да забременеете** (вижте точка „Бременност и кърмене“).
- **кърмите.**
- през последните 6 месеца сте имали сериозен **сърдечен** проблем.
- имате някакви **заболявания на кръвта**, като анемия (понижен брой на кръвните клетки), таласемия, сърповидно-клетъчна анемия.

Напомняне: Моля, прочетете точка „Не приемайте“ в Листовката за пациента на другите лекарства, прилагани в комбинация с това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Има няколко сериозни нежелани реакции, свързани с комбинираното лечение на рибаварин с (пег)интерферон алфа. Те включват:

- Психични нарушения и нарушения на централната нервна система (като депресия, мисли за самоубийство, опити за самоубийство и агресивно поведение, и др.). Непременно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите, че ставате потиснати или имате мисли за самоубийство, или поведението Ви се променя. Може да помолите член на семейството или близък приятел да Ви помогне, ако забележи признаци на депресия или промени в поведението Ви.
- Тежки очни заболявания
- Нарушения на зъбите и венците: има съобщения за нарушения на зъбите и венците при пациенти, получаващи Rebetol в комбинация с (пег)интерферон алфа-2b. Трябва да измивате зъбите си старателно два пъти дневно и редовно да преглеждате зъбите си при зъболекар. Освен това, някои пациенти могат да имат повръщане. Ако имате такава реакция, уверете се, че старателно сте изплакнали устата си след това
- При някои деца и юноши може да се наблюдава невъзможност за достигане на пълния ръст в зряла възраст
- Повишени стойности на хормона, свързан с щитовидната жлеза (ТСХ) при деца и юноши

Педиатрична популация

Ако се грижите за дете и лекарят Ви реши да не отлага комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b до зрелостта, важно е да разберете, че това комбинирано лечение води до забавяне на растежа, което може да е необратимо при някои пациенти.

В допълнение, при пациенти, лекувани с Rebetol, са наблюдавани следните събития:

Хемолиза: Rebetol може да доведе до разрушаване на червените кръвни клетки, водещо до анемия, която може да увреди дейността на сърцето Ви или да влоши симптомите на сърдечно заболяване.

Панцитопения: Rebetol, прилаган в комбинация с пегинтерферон, може да доведе до намаляване броя на тромбоцитите и на червените и белите кръвни клетки.

Ще Ви бъдат правени **стандартни кръвни изследвания** за проследяване на кръвта, функцията на бъбреците и черния Ви дроб.

- Редовно ще Ви правят кръвни изследвания, което ще помогне на Вашия лекар да прецени дали лечението е ефективно.

В зависимост от резултатите от тези изследвания, Вашият лекар може да промени/коригира броя твърди капсули, които Вие или детето, за което се грижите, приемате, и да Ви предпише друг вид опаковка от това лекарство и/или да промени продължителността на лечението.

- Ако имате или развиете тежки проблеми с бъбреците или черния дроб, лечението ще бъде прекратено.

Незабавно потърсете медицинска помощ, ако по време на лечението развиете симптоми на тежка алергична реакция (например задух, хрипове или копривна треска).

Говорете с Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите:

- сте жена в **детеродна** възраст (вижте точка „Бременност и кърмене“).
- сте **мъж** и партньорката Ви е в детеродна възраст (вижте точка „Бременност и кърмене“).
- имате предшестващо **сърдечно** заболяване или проблем със сърцето.
- имате друго заболяване на **черния дроб**, в допълнение към инфекцията с хепатит С.
- имате проблеми с **бъбреците**.
- имате **ХИВ** (човешки имунодефицитен вирус) или сте имали други проблеми с имунната система.

Моля, прочетете Листовката на (пег)интерферон алфа за повече информация относно тези проблеми с безопасността.

Напомняне: Моля, прочетете точка „Предупреждения и предпазни мерки“ в листовката за пациента на другите лекарства, прилагани в комбинация с Rebetol, преди да започнете комбинирано лечение.

Употреба при деца и юноши

Ако детето тежи по-малко от 47 kg или не е в състояние да преглъща, Rebetol се предлага като перорален разтвор.

Други лекарства и Rebetol

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето, за което се грижите, приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете:

- азатиоприн, лекарство, което потиска имунната система, прилагането му в комбинация с Rebetol, може да повиши риска от развитие на тежки нарушения на кръвта.
- лекарства против човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) [нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (**НИОТ**) и/или комбинирана антиретровирусна терапия (**кАРТ**):
 - Приемът на това лекарство в комбинация с алфа интерферон и лекарство против ХИВ може да увеличи риска от лактатна ацидоза, чернодробна недостатъчност и поява на отклонения в кръвните показатели (намаляване на броя на червените кръвни клетки, които доставят кислород, на някои бели кръвни клетки, които се борят с причинителите на инфекции, и на тромбоцитите - кръвните клетки, които участват в съсирването на кръвта).
 - Със **зидовудин** или **ставудин**, не е сигурно дали това лекарство няма да повлияе действието на тези лекарства. Поради това редовно ще Ви правят кръвни изследвания, за да е сигурно, че ХИВ инфекцията не прогресира. Ако прогресира, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да се промени лечението Ви с Rebetol. Освен това пациентите, лекувани със **зидовудин** и **рибавирин** в комбинация с **алфа интерферон**, може да са с повишен риск от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки). Затова използването на зидовудин и рибавирин в комбинация с алфа интерферон не се препоръчва.
 - Поради риска от развитие на лактатна ацидоза (натрупване на млечна киселина в тялото) и панкреатит, използването на **рибавирин** и **диданозин** не се препоръчва, а употребата на **рибавирин** и **ставудин** трябва да се избягва. Пациентите с коинфекция и напреднала чернодробна болест, които са на кАРТ, може да са с повишен риск от влошаване на функцията на черния дроб. Добавяне на самостоятелно лечение с алфа интерферон или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази подгрупа пациенти.

Напомняне: Моля, прочетете точка „Други лекарства“ в листовката за пациента на другите лекарства, прилагани в комбинация с Rebetol, преди да започнете комбинирано лечение с това лекарство.

Бременност и кърмене

Ако сте **бременна**, не трябва да приемате това лекарство. Това лекарство може да причини тежки увреждания на нероденото Ви дете (плода).

Както жените, така и мъжете трябва да вземат **специални предпазни мерки** при полов контакт, ако съществува каквато и да е възможност за забременяване:

- **Момиче** или **жена** в детородна възраст:

Необходимо е да имате отрицателен резултат от тест за бременност преди началото на лечението, всеки месец по време на лечението и в продължение на 9 месеца след края на лечението. Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на Вашето лечение и в продължение на 9 месеца след последната доза. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

- **Мъже:**

Не трябва да имате полов контакт с бременна жена, освен ако не използвате **презерватив**. Това ще намали възможността за навлизане на рибавирин в организма ѝ. Ако Вашата партньорка не е бременна, но е в детородна възраст, всеки месец по време на лечението и в продължение на 6 месеца след края му тя трябва да си прави тест за бременност. Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефективни методи за контрацепция по време на лечението Ви с Rebetol и в продължение на 6 месеца след края на лечението. Трябва да обсъдите това с лекаря си (вижте точка „Не приемайте Rebetol“).

Ако сте жена, която **кърми**, не трябва да приемате това лекарство. Спрете кърменето, преди да започнете да се лекувате с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не нарушава способността Ви за шофиране или работа с машини; други лекарства обаче, прилагани в комбинация с Rebetol, могат да повлияят способността Ви за шофиране и работа с машини. Затова не шофирайте и не работете с машини, ако усетите умора, сънливост или объркване в резултат на това лечение.

Rebetol съдържа лактоза

Във всяка капсула се съдържа малко количество **лактоза**.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате **непоносимост към някои захари**, посъветвайте се с него, преди да приемете това лекарство.

Rebetol съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Rebetol

Обща информация за това как да приемате това лекарство:

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не приемайте по-висока доза от препоръчаната и не приемайте лекарството по-дълго от предписания период на лечение.

Вашият лекар ще определи точната доза на това лекарство, която трябва да приемате, въз основа на Вашето телесно тегло или теглото на детето, за което се грижите.

Възрастни

Препоръчителната доза и продължителността на приема на Rebetol зависят от теглото на пациента и от лекарствата, които се приемат в комбинация.

Употреба при деца и юноши

Определянето на дозата при деца на възраст над 3 години и юноши зависи от теглото на пациента и от лекарствата, които се приемат в комбинация. Препоръчителната доза Rebetol, в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b, е показана в таблицата по-долу.

Доза Rebetol, базирана на телесното тегло, прилагана в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b при деца на възраст над 3 години и юноши		
Ако детето/юношата тежи (kg)	Обичайна дневна доза Rebetol	Брой капсули 200 mg
47 - 49	600 mg	1 капсула сутринта и 2 капсули вечерта
50 - 65	800 mg	2 капсули сутринта и 2 капсули вечерта
> 65	Вижте дозата за възрастни	

Приемете предписаната Ви доза през устата с вода и по време на хранене. Не дъвчете твърдите капсули. За деца или юноши, които не могат да преглъщат твърди капсули, това лекарство се предлага под формата на перорален разтвор.

Напомняне: Това лекарство се прилага в комбинация с други лекарства при инфекция с вируса на хепатит С. За по-пълна информация прочетете точка „Как да използвате” в листовката за пациента на другите лекарства, прилагани в комбинация с Rebetol.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rebetol
Веднага уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Rebetol

Приемете/приложете пропуснатата доза възможно най-скоро същия ден. Ако е изминал цял ден, посъветвайте се с Вашия лекар. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство, в комбинация с други лекарства, може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички изброени нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага лечение.

Нежеланите реакции, изброени в тази точка са наблюдавани предимно когато рибавирин се използва в комбинация с продукти, съдържащи интерферон.

В клинични проучвания при възрастни, когато това лекарство се използва в комбинация с други лекарства за лечение на хепатит С, (наричани още директно действащи антивирусни средства), най-често съобщаваните нежелани реакции свързани с това лекарство са анемия (намален брой червени кръвни клетки), гадене, повръщане, отпадналост, умора, безсъние (затруднение при заспиване), кашлица, затруднено дишане, сърбеж и обрив.

За информация относно нежеланите реакции на тези продукти можете да проверите и в листовките на други лекарства, които се използват в комбинация с рибавирин.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако по време на комбинираното лечение с други лекарства забележите някоя от следните нежелани реакции:

- болка в гърдите или упорита кашлица; промяна в сърдечния Ви ритъм, припадъци,
- объркване, депресия, поява на мисли за самоубийство или агресивно поведение, опит за самоубийство, мисли за застрашаване живота на други хора,

- чувство за изтръпване или „мравучкане”,
- проблеми със съня, мисленето или концентрацията,
- силна болка в корема, черни или „катранени” изпражнения, поява на кръв в изпражненията или урината, болка в гърба или хълбоците,
- болезнено или затруднено уриниране,
- силен кръвоизлив от носа,
- температура или втрисане, появили се няколко седмици след началото на лечението,
- проблеми със зрението или слуха,
- тежък кожен обрив или зачервяване.

При комбинирано лечение с твърди капсули на това лекарство и лекарства с алфа интерферон **при възрастни**, се съобщава за следните нежелани реакции:

Много често съобщавани нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (което може да доведе до умора, задух, замаяване), намаляване на неутрофилите, определен тип бели кръвни клетки (което Ви прави по-податливи към развитие на различни инфекции),
- затруднена концентрация, чувство за тревожност или нервност, промени в настроението, потиснатост или раздразнимост, чувство на умора, трудно заспиване или поддържане на съня,
- кашлица, сухота в устата, фарингит (възпалено гърло),
- диария, замаяване, треска, грипоподобни симптоми, главоболие, гадене, втрисане, вирусна инфекция, повръщане, слабост,
- загуба на апетит, загуба на тегло, болка в корема,
- суха кожа, дразнене, косопад, сърбеж, болка в мускулите, болка в ставите и мускулите, обрив.

Често съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- намаляване на броя на кръвните клетки, наречени тромбоцити, участващи в процеса на съсирване на кръвта, което може да доведе до лесно образуване на кръвонасядания и спонтанно кървене, намаляване на броя на определен тип бели кръвни клетки, наречени лимфоцити, които се борят с причинителите на инфекции, понижена функция на щитовидната жлеза (която може да се изрази в умора, потиснатост, повишена чувствителност към студ и други симптоми), повишаване на нивото на кръвната захар или пикочната киселина (като при подагра), понижаване на нивото на калция в кръвта, тежка анемия,
- гъбични или бактериални инфекции, плач, тревожност, амнезия, нарушение на паметта, нервност, необичайно поведение, агресивно поведение, гняв, чувство на обърканост, незаинтересованост, умствено нарушение, промени в настроението, необичайни сънища, желание за самоанаряване, сънливост, трудно поддържане на съня, сексуална незаинтересованост или нарушена сексуална активност, световъртеж (виене на свят),
- замъглено или необичайно зрение, дразнене на очите или болка или инфекция, сухота в очите или сълзене от очите, промени в слуха или гласа, шум в ушите, ушна инфекция, болка в ушите, херпес симплекс, промяна във вкуса, загуба на вкуса, кървене от венците или афти в устата, усещане за парене на езика, възпаление на езика, възпалени венци, проблеми със зъбите, мигрена, инфекции на дихателните пътища, синусит, кървене от носа, суха кашлица, ускорено или затруднено дишане, запушен нос или хрема, жажда, нарушение на зъбите,
- сърдечен шум (необичайни сърдечни тонове), гръдна болка или дискомфорт, отпадналост, неразположение, зачервяване на лицето, повишено потене, непоносимост към топлина усилено потене, понижаване или повишаване на кръвното налягане, сърцебиене, ускорена сърдечна дейност,
- подуване, запек, лошо храносмилане, газове, повишен апетит, раздразнено дебело черво, възпаление на простатата, жълтеница (пожълтяване на кожата), редки изпражнения, болка в дясното подребрие, увеличен черен дроб, „разстроен” стомах, честа нужда от уриниране,

отделяне на повече урина от обичайното, инфекция на пикочните пътища, промяна на урината,

- болезнена, нередовна менструация или липса на такава, необичайно тежка или продължителна менструация, болезнена менструация, нарушения на яйчниците или на вагината, болка в гърдите, проблем с ерекцията,
- промяна в структурата на космите, акне, артрит, кръвонасядания, екзема (възпалена, зачервена, сърбяща и суха кожа, евентуално – със секретирани лезии), копривна треска, повишена или понижена чувствителност при допир, нарушения на ноктите, мускулни спазми, изтръпване или чувство за „мравучкане”, болка в крайниците, болки в ставите, треперене на ръцете, псориазис, отоци на дланите и глезените, чувствителност към слънчевата светлина, надигнат петнист обрив, зачервяване или други проблеми с кожата, подуване на жлезите (подуване на лимфните възли), напрежение в мускулите, тумор (неуточнен), нестабилна походка, нарушения на водно-електролитния баланс.

Нечесто съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- чуване на несъществуващи звуци или виждане на несъществуващи образи,
- сърдечен удар, пристъп на паника,
- реакция на свръхчувствителност към лекарството,
- възпаление на панкреаса, болка в костите, захарен диабет,
- слабост в мускулите.

Рядко съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- гърчове (конвулсии),
- пневмония,
- ревматоиден артрит, проблеми с бъбреците,
- тъмни изпражнения или поява на кръв в изпражненията, силна коремна болка,
- саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли),
- васкулит.

Много рядко съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- самоубийство,
- инсулт (мозъчно-съдови инциденти).

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- мисли за застрашаване живота на други хора,
- мания (прекален или неоснован ентузиазъм),
- перикардит (възпаление на обвивката на сърцето), перикарден излив [събиране на течност между перикарда (обвивката на сърцето) и самото сърце],
- промяна в цвета на езика.

Нежелани лекарствени реакции при деца и юноши

При комбинирано лечение с това лекарство и лекарство с интерферон алфа-2b **при деца и юноши** се съобщава за следните нежелани реакции:

Много често съобщавани нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (което може да доведе до умора, задух, замаяване), намаляване на броя на неутрофилите (което Ви прави по-податливи към развитие на различни инфекции),
- понижена функция на щитовидната жлеза (която може да се изрази в умора, потиснатост, повишена чувствителност към студ и други симптоми),

- чувство за потиснатост или раздразнимост, гадене, неразположение, промяна в настроението, умора, трудно заспиване или поддържане на съня, вирусни инфекции, слабост,
- диария, замайване, треска, грипоподобни симптоми, главоболие, загуба или повишаване на апетита, загуба на тегло, забавяне в темпа на растеж (ръст и тегло), болка в дясното подребрие, фарингит (възпалено гърло), втрисане, болка в корема, повръщане,
- суха кожа, косопад, дразнене, сърбеж, болка в мускулите, болка в ставите и мускулите, обрив.

Често съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- намаляване на броя на кръвните клетки, наречени тромбоцити, участващи в процеса на съсирване на кръвта (което може да доведе до лесно образуване на кръвонасядания и спонтанно кървене),
- повишаване на нивото на триглицеридите в кръвта, повишаване на нивото на пикочната киселина в кръвта (като при подагра), повишена функция на щитовидната жлеза (която може да се изрази в нервност, непоносимост към топлина, повишено потене, загуба на тегло, сърцебиене, тремор),
- тревожност, гняв, агресивно поведение, поведенчески разстройства, затруднена концентрация, емоционална лабилност, припадъци, чувство на безпокойство или нервност, усещане за студ, усещане за обърканост, неспокойство, сънливост, липса на заинтересованост или внимание, промени в настроението, болка, нарушения на съня, ходене на сън, опит за самоубийство, трудно поддържане на съня, необичайни сънища, желание за самонараняване,
- бактериални инфекции, настинка, гъбични инфекции, нарушения на зрението, сухота в очите или повишено сълзене, ушна инфекция, дразнене на очите или болка или инфекция, промяна във вкуса, промяна в гласа, херпес, кашлица, възпаление на венците, кървене от носа, дразнене на носа, болка в устата, фарингит (възпалено гърло), учестено дишане, инфекции на дихателните пътища, напускане на устните и тъгълчетата на устата, задух, синусит, кихане, афти в устата, възпаление на езика, запушен нос или хрема, болка в гърлото, зъбобол, абсцеси на зъбите, заболявания на зъбите, световъртеж (виене на свят), слабост,
- гръдна болка, зачервяване на лицето, сърцебиене, ускорена сърдечна дейност,
- нарушена чернодробна функция,
- киселини, болка в гърба, нощно напикаване, запек, нарушения на хранопровода или дебелото черво, инконтиненция, повишен апетит, възпаление на лигавицата на стомаха и червата, „разстроен” стомах, редки изпражнения,
- нарушения на уринирането, инфекции на пикочните пътища,
- болезнена, нередовна менструация или липса на такава, необичайно тежка и продължителна менструация, вагинални нарушения, възпаление на вагината, болка в тестисите, развитие на вторични мъжки полови белези,
- акне, кръвонасядания, екзема (възпалена, зачервена, сърбяща и суха кожа с вероятни лезии), повишена или понижена чувствителност при допир, повишено потене, повишен мускулен тонус, напрежение в мускулите, болка в крайниците, нарушения на ноктите, изтръпване или „мравучкане”, бледа кожа, надигнат петнист обрив, треперене на ръцете, зачервяване на кожата и нарушения на кожата, промяна в цвета на кожата, чувствителност на кожата към слънчевата светлина, разраняване на кожата, поява на отоци в резултат на задържане на вода, подуване на жлезите (подуване на лимфните възли), тремор, тумор (неуточнен).

Нечесто съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- необичайно поведение, емоционално нарушение, страх, кошмари,
- кървене на лигавицата на вътрешната страна на клепачите, замъглено зрение, сънливост, непоносимост към светлина, сърбеж в очите, болка в лицето, възпаление на венците,
- гръден дискомфорт, затруднено дишане, инфекция на белите дробове, дискомфорт в носа, пневмония, хриптене,

- ниско кръвно налягане,
- увеличен черен дроб,
- болезнена менструация,
- сърбеж около ануса (глисти), обрив с образуване на мехури (херпес зостер), понижена чувствителност при допир, мускулни потрепвания, болезнена кожа, бледост, белене на кожата, зачервяване, подуване.

При възрастни, деца и юноши има също така съобщения за опит за самонараняване.

Това лекарство, в комбинация с алфа интерферон, може също да доведе до:

- апластична анемия, аплазия на червените кръвни клетки (заболяване, при което организмът спира или намалява производството на червени кръвни клетки); това води до тежка анемия, чиито симптоми включват необичайна умора и липса на енергия,
- халюцинации,
- инфекция на горните и долните дихателни пътища,
- възпаление на панкреаса,
- тежки обриви, които може да са свързани с образуване на мехури в устата, носа, очите и лигавиците на други органи (еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън), токсична епидермална некролиза (образуване на мехури и излющване на външния слой на кожата).

Следните други нежелани реакции също са били съобщени при комбинарането на това лекарство с лекарство с интерферон алфа:

- непривични мисли, чуване на несъществуващи звуци или виждане на несъществуващи образи, промяна в умственото състояние, дезориентация,
- ангиоедем (оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, който може да причини затруднения при преглъщане или дишане),
- синдром на Фогт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, засягащо очите, кожата, мембраните във вътрешното ухо и обвивките на главния и гръбначния мозък),
- бронхоспазъм и анафилаксия (тежка алергична реакция, засягаща целия организъм), непрестанна кашлица,
- проблеми с очите, включително увреждане на ретината, ретинална артериална оклузия, възпаление на зрителния нерв, подуване на окото и ретинални ексудати (бели отлагания върху ретината),
- увеличаване на обиколката на корема, киселини, затруднено изхождане или болезнено изхождане,
- остри реакции на свръхчувствителност, включително и уртикария (копривна треска), кръвонасядания, силна болка в крайниците, краката или бедрата, намален обем на движенията, скованост, саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли).

Това лекарство, в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, може също да доведе до поява на:

- тъмна, мътна или необичайно оцветена урина,
- затруднено дишане, промяна в сърдечната дейност, гръдна болка, болка в лявата ръка, болка в челюстта,
- загуба на съзнание,
- загуба на контрол, отпускане или загуба на сила на лицевите мускули, загуба на чувствителност,
- загуба на зрение.

Ако получите някоя от тези нежелани реакции, Вие или човекът, който се грижи за Вас, трябва незабавно да повикате лекар.

Ако Вие сте **възрастен пациент с HCV/ХИВ коинфекция, който получава лечение против ХИВ**, добавянето на това лекарство и пегинтерферон алфа може да увеличи риска от влошаване на чернодробната функция (при комбинирана антиретровирусна терапия (кАРТ)) и да увеличи риска от развитие на лактатна ацидоза, чернодробна недостатъчност и да доведе до отклонения в кръвните показатели (понижаване на броя на червените кръвни клетки, които пренасят кислород, на определени бели кръвни клетки, които се борят с причинителите на инфекции, както и на тромбоцитите – кръвни клетки, които участват в съсирването на кръвта) (НИОТ).

При едновременно приложение на Rebetol твърди капсули и пегинтерферон алфа-2b при пациенти с HCV/HIV коинфекция, които са на кАРТ, са наблюдавани и следните нежелани реакции (неописани по-горе в нежеланите реакции при възрастни):

- понижен апетит,
- болка в гърба,
- понижаване на броя на CD4 лимфоцитите,
- смущения в метаболизма на мазнините,
- хепатит,
- болка в крайниците,
- орална кандидоза (гъбички в устата),
- различни лабораторни отклонения в стойностите на кръвните показатели.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rebetol

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не използвайте това лекарство, без да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт, ако забележите промяна във външния вид на твърдите капсули.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rebetol

Активното вещество е рибавирин 200 mg.

- Другите съставки са микрокристална целулоза, лактоза монохидрат (40 mg), кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат. Обвивката на капсулите съдържа желатин, титанов диоксид (E 171). Надписът върху обвивката на капсулите съдържа шеллак, пропиленгликол (E 1520), амониев хидроксид, оцветител (E 132).

Как изглежда Rebetol и какво съдържа опаковката

Капсулите от това лекарство са бели, матови, твърди капсули с надпис със синьо мастило. Това лекарство се предлага в различни опаковки, съдържащи 84, 112, 140 или 168 капсули от 200 mg за прием през устата.

Възможно е не всички видове опаковки да бъдат пуснати в продажба.

Вашият лекар ще Ви предпише най-подходящата за Вас опаковка.

Притежател на разрешението за употреба:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител:

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +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
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
Tel: + 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 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.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

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
inform_pt@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 (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Rebetol 40 mg/ml перорален разтвор рибавирин (ribavirin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rebetol и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebetol
3. Как да използвате Rebetol
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rebetol
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Тази листовка за пациента съдържа информация за педиатричния пациент (дете или юноша, на възраст от 3 до 17 години), или за неговите родители или болногледач.

1. Какво представлява Rebetol и за какво се използва

Rebetol съдържа активното вещество рибавирин. Това лекарство спира размножаването на вируса на хепатит С. Rebetol не трябва да се приема самостоятелно.

Rebetol, в комбинация с други лекарства, се използва за лечение на пациенти с хронична инфекция с хепатит С (HCV).

Rebetol може да се прилага при педиатрични пациенти (деца на възраст 3 години и по-големи, и юноши), които не са лекувани досега и нямат тежко чернодробно заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebetol

Не приемайте Rebetol

Не приемайте Rebetol, ако нещо от изброеното по-долу се отнася за Вас или детето, за което се грижите.

Ако не сте сигурни, **говорете с Вашия лекар** или фармацевт, преди да приемете Rebetol.

- Вие сте **алергични** към рибавирин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Вие сте **бременна или възнамерявате да забременеете** (вижте точка „Бременност и кърмене”).
- **кърмите**.
- през последните 6 месеца сте имали сериозен **сърдечен** проблем.
- имате някакви **заболявания на кръвта**, като анемия (понижен брой на кръвните клетки), таласемия, сърповидно-клетъчна анемия.

Напомняне: Моля, прочетете точка „Не приемайте” в листовката за пациента на другите лекарства, прилагани в комбинация с това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Има няколко сериозни нежелани реакции, свързани с комбинираното лечение на рибавирин с (пег)интерферон алфа. Те включват:

- Психични нарушения и нарушения на централната нервна система (като депресия, мисли за самоубийство, опити за самоубийство и агресивно поведение, и др.). Непременно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите, че ставате потиснати или имате мисли за самоубийство, или поведението Ви се променя. Може да помолите член на семейството или близък приятел да Ви помогне, ако забележи признаци на депресия или промени в поведението Ви.
- Тежки очни заболявания
- Нарушения на зъбите и венците: има съобщения за нарушения на зъбите и венците при пациенти, получаващи Rebetol в комбинация с (пег)интерферон алфа-2b. Трябва да измивате зъбите си старателно два пъти дневно и редовно да преглеждате зъбите си при зъболекар. Освен това, някои пациенти могат да имат повръщане. Ако имате такава реакция, уверете се, че старателно сте изплакнали устата си след това
- При някои деца и юноши може да се наблюдава невъзможност за достигане на пълния ръст в зряла възраст
- Повишени стойности на хормона, свързан с щитовидната жлеза (ТСХ) при деца и юноши

Педиатрична популация

Ако се грижите за дете и лекарят Ви реши да не отлага комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b до зрелостта, важно е да разберете, че това комбинирано лечение води до забавяне на растежа, което може да е необратимо при някои пациенти.

В допълнение, при пациенти, лекувани с Rebetol, са наблюдавани следните събития:

Хемолиза: Rebetol може да доведе до разрушаване на червените кръвни клетки, причинявайки анемия, която може да увреди дейността на сърцето Ви или да влоши симптомите на сърдечно заболяване.

Панцитопения: Rebetol, прилаган в комбинация с пегинтерферон, може да доведе до намаляване броя на тромбоцитите и на червените и белите кръвни клетки.

Ще Ви бъдат правени **стандартни кръвни изследвания** за проследяване на кръвта, функцията на бъбреците и черния Ви дроб.

- Редовно ще Ви правят кръвни изследвания, което ще помогне на Вашия лекар да прецени дали лечението е ефективно.
- В зависимост от резултатите от тези изследвания, Вашият лекар може да промени/коригира броя твърди капсули, които Ви е или детето, за което се грижите, приемате, и да Ви предпише друг вид опаковка от това лекарство и/или да промени продължителността на лечението.
- Ако имате или развиете тежки проблеми с бъбреците или черния дроб, лечението ще бъде прекратено.

Незабавно потърсете медицинска помощ, ако по време на лечението развиете симптоми на тежка алергична реакция (например задух, хрипове или копривна треска).

Говорете с Вашия лекар, ако Ви е или детето, за което се грижите:

- сте жена в **детеродна** възраст (вижте точка „Бременност и кърмене”).
- сте **мъж** и партньорката Ви е в детеродна възраст (вижте точка „Бременност и кърмене”).
- имате предшестващо **сърдечно** заболяване или проблем със сърцето.
- имате друго заболяване на **черния дроб**, в допълнение към инфекцията с хепатит С.

- имате проблеми с **бъбреците**.
- имате **ХИВ** (човешки имуннодефицитен вирус) или сте имали други проблеми с имунната система.

Моля, прочетете Листовката на (пег)интерферон алфа за повече информация относно тези проблеми с безопасността.

Напомняне: Моля, прочетете точка „Предупреждения и предпазни мерки” в листовката за пациента на другите лекарства, прилагани в комбинация с Rebetol, преди да започнете комбинирано лечение.

Други лекарства и Rebetol

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето, за което се грижите, приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете:

- азатиоприн, лекарство, което потиска имунната система, прилагането му в комбинация с Rebetol, може да повиши риска от развитие на тежки нарушения на кръвта.
- лекарства против човешки имуннодефицитен вирус (ХИВ) [нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (**НИОТ**) и/или комбинирана антиретровирусна терапия (**кАРТ**)]:
 - Приемът на това лекарство в комбинация с алфа интерферон и лекарство против ХИВ може да увеличи риска от лактатна ацидоза, чернодробна недостатъчност и поява на отклонения в кръвните показатели (намаляване на броя на червените кръвни клетки, които доставят кислород, на някои бели кръвни клетки, които се борят с причинителите на инфекции, и на тромбоцитите - кръвните клетки, които участват в съсирването на кръвта).
 - Със **зидовудин** или **ставудин**, не е сигурно дали това лекарство няма да повлияе действието на тези лекарства. Поради това редовно ще Ви правят кръвни изследвания, за да е сигурно, че ХИВ инфекцията не прогресира. Ако прогресира, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да се промени лечението Ви с Rebetol. Освен това пациентите, лекувани със **зидовудин** и **рибавирин** в комбинация с **алфа интерферон**, може да са с повишен риск от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки). Затова използването на зидовудин и рибавирин в комбинация с алфа интерферони не се препоръчва.
 - Поради риска от развитие на лактатна ацидоза (натрупване на млечна киселина в тялото) и панкреатит, използването на **рибавирин** и **диданозин** не се препоръчва, а употребата на **рибавирин** и **ставудин** трябва да се избягва.
 - Пациентите с коинфекция и напреднала чернодробна болест, които са на кАРТ, може да са с повишен риск от влошаване на функцията на черния дроб. Добавяне на самостоятелно лечение с алфа интерферон или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази подгрупа пациенти.

Напомняне: Моля, прочетете точка „Други лекарства“ в листовката за пациента на другите лекарства, прилагани в комбинация с Rebetol, преди да започнете комбинирано лечение с това лекарство.

Бременност и кърмене

Ако сте **бременна**, не трябва да приемате това лекарство. Това лекарство може да причини тежки увреждания на нероденото Ви дете (плода).

Както жените, така и мъжете трябва да вземат **специални предпазни мерки** при полов контакт, ако съществува каквато и да е възможност за забременяване:

- **Момиче** или **жена** в детородна възраст:
Необходимо е да имате отрицателен резултат от тест за бременност преди началото на лечението, всеки месец по време на лечението и в продължение на 9 месеца след края на лечението. Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на Вашето лечение и

в продължение на 9 месеца след последната доза. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

- **Мъже:**

Не трябва да имате полов контакт с бременна жена, освен ако не използвате **презерватив**. Това ще намали възможността за навлизане на рибавирин в организма й. Ако Вашата партньорка не е бременна, но е в детородна възраст, всеки месец по време на лечението и в продължение на 6 месеца след края му тя трябва да си прави тест за бременност. Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефективни методи за контрацепция по време на лечението Ви с това лекарство и в продължение на 6 месеца след края на лечението. Трябва да обсъдите това с лекаря си (вижте точка „Не приемайте Rebetol“).

Ако сте жена, която **кърми**, не трябва да приемате това лекарство. Спрете кърменето, преди да започнете да се лекувате с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не нарушава способността Ви за шофиране или работа с машини; други лекарства обаче, прилагани в комбинация с Rebetol, могат да повлияят способността Ви за шофиране и работа с машини. Затова не шофирайте и не работете с машини, ако усетите умора, сънливост или объркване в резултат на това лечение.

Rebetol съдържа бензилов алкохол (E 1519)

Това лекарство съдържа 0,5 mg бензилов алкохол на ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции. Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет, ако имате заболяване на бъбреците или черния дроб, защото големи количества бензилов алкохол могат да се натрупат в организма Ви и може да причинят нежелана реакция (наречена „метаболитна ацидоза“).

Rebetol съдържа пропиленгликол (E 1520)

Това лекарство съдържа 100,3 mg пропиленгликол на всеки ml.

Rebetol съдържа натрий

Това лекарство съдържа до 23,8 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка дневна доза. Това количество е еквивалентно на 1,19 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Rebetol съдържа натриев бензоат (E 211)

Това лекарство съдържа 1 mg натриев бензоат на ml.

Rebetol съдържа сорбитол (E 420)

Това лекарство съдържа 142 mg сорбитол на всеки ml. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че Вие (или Вашето дете) имате непоносимост към някои захари или Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което хората не могат да разграждат фруктозата, говорете с Вашия лекар преди Вие (или Вашето дете) да приемете или да Ви бъде приложено това лекарство.

Rebetol съдържа захароза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате **непоносимост към някои захари**, свържете се с него, преди да приемете това лекарство. Захарозата може да увреди зъбите.

3. Как да използвате Rebetol

Обща информация за това как да приемате това лекарство:

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не приемайте по-висока доза от препоръчаната и не приемайте лекарството по-дълго от предписания период на лечение.

Вашият лекар ще определи точната доза това лекарство, която трябва да приемате, въз основа на Вашето телесно тегло или теглото на детето, за което се грижите.

Употреба при деца и юноши

Определянето на дозата при деца на възраст над 3 години и юноши зависи от теглото и от лекарствата, които се приемат в комбинация. Препоръчителната доза Rebetol, в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b, е показана в таблицата по-долу.

Rebetol перорален разтвор		
Обичайна дозировка, прилагана в комбинация с интерферон алфа-2b или пегинтерферон алфа-2b при деца на възраст над 3 години и юноши		
Телесно тегло на пациента в kg	Измерете и дайте тази доза	
	Сутрешна доза	Вечерна доза
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

1. Отмерете:

Можете да отмерите необходимата доза със спринцовката.

Пластмасовата дозаторна спринцовка за перорални форми се състои от две части – матов цилиндър и бяло бутало, което влиза в цилиндъра. Буталото е разграфено през 0,5 ml, като се започва от 1,5 ml (на самия връх на буталото) и стига до 10 ml.



А. Потопете сглобената дозаторна спринцовка в бутилката Rebetol перорален разтвор.



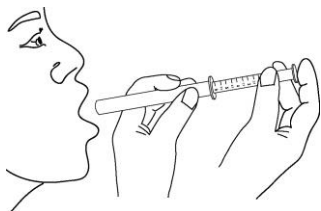
Б. Докато държите върха на спринцовката потопен, изтеглете буталото. Докато спринцовката се пълни, на буталото виждате количеството разтвор в нея – например 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml и т.н.

Напомняне: Възможно е Вашият лекар да е променил дозата на базата на последните резултати от изследвания.

В. Дърпайте буталото дотогава, докато не изтеглите в спринцовката количество, отговарящо на желаната доза.

Г. Извадете спринцовката и проверете дали се отчита необходимото количество разтвор в долния край на спринцовката. Ако сте изтеглили твърде малко или прекалено много, опитайте отново, докато не изтеглите необходимото количество.

2. Приложете:

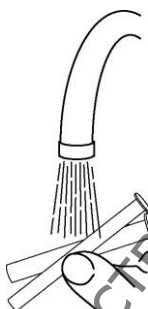


Постарайте се спринцовката да не влиза в контакт с вътрешната част на устата.

Задръжте спринцовката пред устата си и я изпразнете в устата си (или в устата на пациента, за когото се грижите) чрез натискане на буталото.

Преглътнете.

3. Изплакнете:



Ако спринцовката докосне устата, изплакнете я с вода, преди отново да я потопите в бутилката.

За да не лепне, след всяка употреба спринцовката трябва да се изплаква с вода.

4. Приемане на лекарството:

Приемайте или давайте предписаната доза сутрин и вечер през устата, с храна.

Напомняне: Това лекарство се прилага в комбинация с други лекарства за лечение на инфекция с вируса на хепатит С. За по-пълна информация прочетете точка „Как да използвате“ в листовката за пациента на другите лекарства, прилагани в комбинация с Rebetol.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rebetol

Веднага уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Rebetol

Приемете/приложете пропуснатата доза възможно най-скоро същия ден. Ако е изминал цял ден, посъветвайте се с Вашия лекар. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство в комбинация с други лекарства може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички изброени нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да наложи лечение.

Нежеланите реакции, изброени в тази точка са наблюдавани предимно когато рибавирин се използва в комбинация с продукти, съдържащи интерферон.

За информация относно нежеланите реакции на тези продукти можете да проверите и в листовките на други лекарства, които се използват в комбинация с рибавирин.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако по време на комбинираното лечение с други лекарства забележите някоя от следните нежелани реакции:

- болка в гърдите или упорита кашлица; промяна в сърдечния Ви ритъм, припадъци,
- объркване, депресия, поява на мисли за самоубийство или агресивно поведение, опит за самоубийство, мисли за застрашаване живота на други хора,
- чувство за изтръпване или „мравучкане”,
- проблеми със съня, мисленето или концентрацията,
- силна болка в корема, черни или „катрачени” изпражнения, поява на кръв в изпражненията или урината, болка в гърба или хълбоците,
- болезнено или затруднено уриниране,
- силен кръвоизлив от носа,
- температура или втрисане, появили се няколко седмици след началото на лечението,
- проблеми със зрението или слуха,
- тежък кожен обрив или зачервяване.

Деца и юноши

При комбинирано лечение с това лекарство и лекарство с интерферон алфа-2b **при деца и юноши** се съобщава за следните нежелани реакции:

Много често съобщавани нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (което може да доведе до умора, задух, замайване), намаляване на броя на неутрофилите, определен тип бели клетки (което Ви прави по-податливи към развитие на различни инфекции),
- понижена функция на щитовидната жлеза (която може да се изрази в умора, потиснатост, повишена чувствителност към студ и други симптоми),
- чувство за потиснатост или раздразнимост, гадене, неразположение, рязка смяна на настроенията, умора, трудно заспиване или поддържане на съня, вирусни инфекции, слабост,
- диария, замайване, треска, грипopodobни симптоми, главоболие, загуба или повишаване на апетита, загуба на тегло, забавяне в темпа на растеж (ръст и тегло), болка в дясното подребрие, фарингит (възпалено гърло), втрисане, болка в корема, повръщане,
- суха кожа, дразнене, косопад, сърбеж, болка в мускулите, болка в ставите и мускулите, обрив.

Често съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- намаляване на броя на кръвните клетки, наречени тромбоцити, участващи в процеса на съсирване на кръвта, което може да доведе до лесно образуване на кръвонасядания и спонтанно кървене,
- повишаване на нивото на триглицеридите в кръвта, повишаване на нивото на пикочната киселина в кръвта (като при подагра), повишена функция на щитовидната жлеза (която може да се изрази в нервност, непоносимост към топлина, повишено потене, загуба на тегло, сърцебиене, тремор),
- тревожност, гняв, агресивно поведение, поведенчески разстройства, затруднена концентрация, емоционална лабилност, припадъци, чувство на безпокойство или нервност, усещане за студ, усещане за обърканост, неспокойство, сънливост, липса на заинтересованост или внимание, промени в настроението, болка, нарушения на съня, ходене на сън, опит за самоубийство, трудно поддържане на съня, необичайни сънища, желание за самонараняване,
- бактериални инфекции, настинка, гъбични инфекции, нарушения на зрението, сухота в очите или повишено съзлене, ушна инфекция, дразнене на очите или болка или инфекция, промяна във вкуса, промяна в гласа, херпес, кашлица, възпаление на венците, кървене от носа, дразнене на носа, болка в устата, фарингит (възпалено гърло), учестено дишане, инфекции на дихателните пътища, напукване на устните и ъгълчетата на устата, задух, синусит, кихане, афти в устата, възпаление на езика, запушен нос или хрема, болка в гърлото, зъбобол, абсцеси на зъбите, заболявания на зъбите, световъртеж (виене на свят), слабост,
- гръдна болка, зачервяване на лицето, сърцебиене, ускорена сърдечна дейност,
- нарушена чернодробна функция,
- киселини, болка в гърба, нощно напикаване, запек, нарушения на хранопровода или дебелото черво, инконтиненция, повишен апетит, възпаление на лигавицата на стомаха и червата, „разстроен” стомах, редки изпражнения,
- нарушения на уринирането, инфекции на пикочните пътища,
- болезнена, нередовна менструация или липса на такава, необичайно тежка и продължителна менструация, вагинални нарушения, възпаление на вагината, болка в тестисите, развитие на вторични мъжки полови белези,
- акне, кръвонасядания, екзема (възпалена, зачервена, сърбяща и суха кожа с вероятни лезии), повишена или понижена чувствителност при допир, повишено потене, повишен мускулен тонус, напрежение в мускулите, болка в крайниците, нарушения на ноктите, изтръпване или „мравучкане”, бледа кожа, надигнат петнист обрив, треперене на ръцете, зачервяване на кожата и нарушения на кожата, промяна в цвета на кожата, чувствителност на кожата към слънчевата светлина, разраняване на кожата, поява на отоци в резултат на задържане на вода, подуване на жлезите (подуване на лимфните възли), тремор, тумор (неуточнен).

Нечесто съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- необичайно поведение, емоционално нарушение, страх, кошмари,
- кървене на лигавицата на вътрешната страна на клепачите, замъглено зрение, сънливост, непоносимост към светлина, сърбеж в очите, болка в лицето, възпаление на венците,
- гръден дискомфорт, затруднено дишане, инфекция на белите дробове, дискомфорт в носа, пневмония, хриптене,
- ниско кръвно налягане,
- увеличен черен дроб,
- болезнена менструация,
- сърбеж около ануса (глисти), обрив с образуване на мехури (херпес зостер), понижена чувствителност при допир, мускулни потрепвания, болезнена кожа, бледост, белене на кожата, зачервяване, подуване.

Възрастни

Когато Rebetol се използва в комбинация с директно действащи антивирусни средства:

В клинични проучвания при възрастни, когато това лекарство се използва в комбинация с други лекарства за лечение на хепатит С, (наричани още директно действащи антивирусни средства), най-често съобщаваните нежелани реакции свързани с това лекарство са анемия (намален брой червени кръвни клетки), гадене, повръщане, отпадналост, умора, безсъние (затруднение при заспиване), кашлица, затруднено дишане, сърбеж и обрив.

Следните нежелани реакции, *за които има чести съобщения* са наблюдавани при приложение на това лекарство в комбинация с алфа интерферон **при възрастни, но не и при деца:**

Често съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- понижаване в броя на някои бели кръвни клетки, наречени левкоцити, които се борят с причинителите на инфекции, повишаване на нивото на кръвната захар, понижаване на нивото на калция в кръвта,
- амнезия, плач, кървене на венците, чувство на слабост, гняв, нарушение на паметта, умствено нарушение,
- сърдечен шум (необичайни сърдечни тонове), задух, понижаване или повишаване на кръвното налягане,
- замъглено зрение, промяна на слуха, шум в ушите, болка в ушите, подуване, усещане за парене на езика, промяна на вкуса, загуба на вкус, сухота в устата, мигрена, суха кашлица, жажда,
- повишено отделяне на урина, отделяне на повече урина от обичайното,
- раздразване дебело черво, възпаление на простатата, газове,
- жълтеница (пожълтяване на кожата),
- нарушения на яйчниците, болки в гърдите, липса на интерес или невъзможност за осъществяване на сексуален контакт, проблем с ерекцията,
- промяна в структурата на космите, артрит, псориазис, мускулни спазми, отичане на дланите и глезените, подуване на лицето, нестабилна походка, нарушения на водно-електролитния баланс.

Нечесто съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- чуване на несъществуващи звуци или виждане на несъществуващи образи,
- сърдечен удар, пристъп на паника,
- реакция на свръхчувствителност към лекарството,
- възпаление на панкреаса, болка в костите, захарен диабет,
- слабост в мускулите.

Рядко съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- гърчове (конвулсии),
- пневмония,
- ревматоиден артрит, проблеми с бъбреците,
- тъмни изпражнения или поява на кръв в изпражненията, силна коремна болка,
- саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли),
- васкулит.

Много рядко съобщавани нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- самоубийство,
- инсулт (мозъчно-съдови инциденти).

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- мисли за застрашаване живота на други хора,
- мания (прекален или неоснован ентусиазъм),

- перикардит (възпаление на обвивката на сърцето), перикарден излив [събиране на течност между перикарда (обвивката на сърцето) и самото сърце],
- промяна в цвета на езика.

При възрастни, деца и юноши има също така съобщения за опит за самонараняване.

Това лекарство в комбинация с алфа интерферон може също да доведе до:

- апластична анемия, аплазия на червените кръвни клетки (заболяване, при което организмът спира или намалява производството на червени кръвни клетки); това води до тежка анемия, чиито симптоми включват необичайна умора и липса на енергия,
- халюцинации,
- инфекция на горните и долните дихателни пътища,
- възпаление на панкреаса,
- тежки обриви, които може да са свързани с образуване на мехури в устата, носа, очите и лигавиците на други органи (еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън), токсична епидермална некролиза (образуване на мехури и излюшване на външния слой на кожата).

Следните други нежелани реакции също са били съобщени при комбинирането на това лекарство с лекарство с интерферон алфа:

- непривични мисли, чуване на несъществуващи звуци или виждане на несъществуващи образи, промяна в умственото състояние, дезориентация,
- ангиоедем (оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, който може да причини затруднения при преглъщане или дишане),
- синдром на Фогт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, засягащо очите, кожата, мембраните във вътрешното ухо и обвивките на главния и гръбначния мозък),
- бронхоспазъм и анафилаксия (тежка алергична реакция, засягаща целия организъм), непрестанна кашлица,
- проблеми с очите, включително увреждане на ретината, ретинална артериална оклузия, възпаление на зрителния нерв, подуване на окото и ретинални ексудати (бели отлагания върху ретината),
- увеличаване на обиколката на корема, киселини, затруднено изхождане или болезнено изхождане,
- остри реакции на свръхчувствителност, включително и уртикария (копривна треска), кръвонасядания, силна болка в крайниците, краката или бедрата, намален обем на движенията, скованост, саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфни възли).

Това лекарство, в комбинация с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b, може също да доведе до поява на:

- тъмна, мътна или необичайно оцветена урина,
- затруднено дишане, промяна в сърдечната дейност, гръдна болка, болка в лявата ръка, болка в челюстта,
- загуба на съзнание,
- загуба на контрол, отпускане или загуба на сила на лицевите мускули, загуба на чувствителност,
- загуба на зрение.

Ако получите някоя от тези нежелани реакции, Вие или човекът, който се грижи за вас, трябва незабавно да повикате лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за**

съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rebetol

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. След отваряне на бутилката, пероралният разтвор трябва да се използва в рамките на 1 месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не използвайте това лекарство, без да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт, ако забележите промяна във външния вид на разтвора.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rebetol

- Активното вещество е рибавирин 40 mg/ml
- Другите съставки са: натриев цитрат, безводна лимонена киселина, натриев бензоат (E 211), глицерол, захароза, течен сорбитол (кристализиращ) (E 420), пропиленгликол (E 1520), пречистена вода, естествени и изкуствени ароматизатори на дъвка, съдържащи бензилов алкохол (E 1519) и пропиленгликол.

Как изглежда Rebetol и какво съдържа опаковката

Този разтвор се доставя в бутилка от тъмно стъкло с обем 118 ml, съдържаща 100 ml от пероралния разтвор.

Осигурена е и 10-милилитрова дозаторна спринцовка за измерване на дозата.

Притежател на разрешението за употреба:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tel/Tel: +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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@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 B.V.
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
dpoc_austria@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
inform_pt@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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.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

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 (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба