

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rebetol 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ribavirinum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Bílá, neprůsvitná a potištěná modrým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rebetol je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u dospělých (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Rebetol je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u pediatrických pacientů (děti ve věku 3 let a starší a dospívající), kteří dosud nebyli léčeni a u kterých nedošlo k dekompenzaci funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahajovat a kontrolovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s chronickou hepatitidou C.

Dávkování

Rebetol se musí užívat v kombinační terapii, jak je popsána v bodě 4.1.

Seznamte se, prosím, s odpovídajícími souhrny údajů (SPC) k přípravkům používaným v kombinaci s přípravkem Rebetol, kde naleznete další informace o předepisování týkající se daného přípravku a další dávkovací doporučení ohledně současného podávání s přípravkem Rebetol.

Tobolky přípravku Rebetol se užívají perorálně každý den, ve dvou dílčích dávkách, s jídlem (ráno a večer).

Dospělí

Doporučená dávka přípravku Rebetol a délka trvání jeho podávání závisí na tělesné hmotnosti pacienta a na léčivém přípravku, který se s přípravkem Rebetol používá v kombinaci. Seznamte se, prosím, s odpovídajícími SPC k přípravkům používaným v kombinaci s přípravkem Rebetol.

V případech, kde není žádné specifické doporučení ohledně dávky, je nutno použít následující dávku: hmotnost pacienta: < 75 kg = 1 000 mg a > 75 kg = 1 200 mg.

Pediatrická populace

U dětí mladších 3 let nejsou k dispozici žádné údaje.

Poznámka: v případě, že pacienti váží < 47 kilogramů nebo nejsou schopni polykat tablety, podívejte se, prosím, do SPC přípravku Rebetol 40 mg/ml perorální roztok.

Dávkování přípravku Rebetol u dětí a dospívajících pacientů se odvozuje z tělesné hmotnosti pacienta. Například v **Tabulce 1** je uvedeno dávkování podle tělesné hmotnosti používané při podávání s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b. Seznamte se, prosím, s odpovídajícími SPC k přípravkům používaným v kombinaci s přípravkem Rebetol, protože některé kombinované režimy se nedrží pokynů k dávkování přípravku Rebetol uvedených v **Tabulce 1**.

Tabulka 1 Dávkování přípravku Rebetol podle tělesné hmotnosti v případě užívání v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b u pediatrických pacientů		
Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Denní dávka přípravku Rebetol	Počet 200mg tobolek
47 - 49	600 mg	3 tablety ^a
50 - 65	800 mg	4 tablety ^b
> 65	Viz doporučené dávkování u dospělých	

^a1 ráno, 2 večer

^b2 ráno, 2 večer

Úprava dávkování při nežádoucích účincích

Úprava dávkování u dospělých

Snížení dávky přípravku Rebetol závisí na počátečním dávkování přípravku Rebetol, které je závislé na léčivém přípravku, který se užívá v kombinaci s přípravkem Rebetol.

Pokud má pacient závažné nežádoucí účinky, které potenciálně souvisí s přípravkem Rebetol, musí se upravit dávka přípravku Rebetol nebo se přípravek musí vysadit, pokud je to vhodné, do té doby, než nežádoucí účinek vymizí nebo než se sníží jeho závažnost.

Tabulka 2 uvádí pokyny k úpravám dávky a k vysazení přípravku na základě koncentrace hemoglobinu pacienta, stavu srdce a koncentrace nepřímého bilirubinu.

Tabulka 2 Řešení nežádoucích účinků		
Laboratorní hodnoty	Snížit dávku přípravku Rebetol* pokud:	Vysadit přípravek Rebetol pokud:
Hemoglobin u pacientů bez onemocnění srdce	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin: pacienti se stabilizovaným onemocněním srdce v anamnéze	≥ 2 g/dl pokles hemoglobinu kdykoliv během léčby po dobu 4 týdnů (trvalé snížení dávky)	< 12 g/dl i při snížené dávce po dobu 4 týdnů
Bilirubin – nepřímý	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (dospělí)

* U pacientů léčených dávkou 1 000 mg (< 75 kg) nebo 1 200 mg (> 75 kg) se musí dávka přípravku Rebetol snížit na 600 mg/den (podávaných jako jedna 200mg tableta ráno a dvě 200mg tablety večer). Pokud se abnormalita upraví, lze přípravek Rebetol znovu podat v dávce 600 mg denně a dále lze jeho dávku zvýšit dle zvážení ošetřujícího lékaře na 800 mg denně. Návrat k vyšším dávkám se však nedoporučuje. U pacientů léčených dávkou 800 mg (< 65 kg), 1 000 mg (65 - 80 kg), 1 200 mg (81 - 105 kg) nebo 1 400 mg (> 105 kg) je první snížení dávky přípravku Rebetol o 200 mg/den (s výjimkou pacientů užívajících 1 400 mg, u kterých se dávka musí snížit o 400 mg/den). Pokud je třeba, druhé snížení dávky přípravku Rebetol je o dalších 200 mg/den. Pacienti, jejichž dávka přípravku Rebetol je snížena na 600 mg denně, budou užívat jednu 200mg tabletu ráno a dvě 200mg tablety večer.

Při závažných nežádoucích účincích potenciálně souvisejících s léčivými přípravky používanými v kombinaci s přípravkem Rebetol se seznamte s odpovídajícím SPC k těmto přípravkům, protože některé kombinované režimy se nedrží úpravy dávky přípravku Rebetol a/nebo pokynů k vysazení, jak jsou popsány v **Tabulce 2**.

Úprava dávky u pediatrických pacientů

Snížení dávky u pediatrických pacientů, kteří netrpí onemocněním srdce, se řídí stejnými pokyny, jako u dospělých pacientů, kteří netrpí onemocněním srdce, a to dle hladiny hemoglobinu (**Tabulka 2**).

Ohledně pediatrických pacientů s onemocněním srdce nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.4).

Tabulka 3 uvádí pokyny k vysazení přípravku podle pacientových koncentrací nepřímého bilirubinu.

Tabulka 3 Řešení nežádoucích účinků	
Laboratorní hodnoty	Přípravek Rebetol vysad'te, pokud:
Bilirubin – nepřímý	> 5 mg/dl (po > 4 týdny) (děti a dospívající léčení interferonem alfa-2b), nebo > 4 mg/dl (po > 4 týdny) (děti a dospívající léčení peginterferonem alfa-2b)

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let věku)

Nezdá se, že by farmakokinetika přípravku Rebetol byla významně ovlivněna věkem. Stejně jako u mladých pacientů však musí být před podáním přípravku Rebetol vyšetřeny renální funkce (viz bod 5.2).

Pediatričtí pacienti (děti ve věku 3 let a starší a dospívající)

Přípravek Rebetol se smí používat v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b (viz bod 4.4). Volba lékové formy přípravku Rebetol je založena na individuálních charakteristikách pacienta.

Bezpečnost a účinnost ribavirinu užívaného současně s přímo působícími antivirotiky nebyla dosud u těchto pacientů stanovena. K dispozici nejsou dostupné žádné údaje.

Ohledně dalších doporučení dávkování při současném podávání si, prosím, přečtete odpovídající SPC léčivých přípravků používaných v kombinaci s přípravkem Rebetol.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s nedostatečností funkce ledvin dochází ke změnám farmakokinetiky přípravku Rebetol v důsledku snížení zdánlivé clearance kreatininu u těchto pacientů (viz bod 5.2). Proto se doporučuje před zahájením podávání přípravku Rebetol u všech pacientů vyšetřit funkci ledvin. Dospělým pacientům se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30 - 50 ml/minutu) se musí podávat střídavé denní dávky 200 mg a 400 mg. Dospělým pacientům s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/minutu) a pacientům s terminálním onemocněním ledvin (End Stage Renal Disease - ESRD) nebo u pacientů na hemodialýze se přípravek Rebetol musí podávat v dávce 200 mg/den. **Tabulka 4** uvádí pokyny k úpravám dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti s poruchou funkce ledvin musí být sledováni s větší pozorností s ohledem na možný rozvoj anémie. Ohledně úpravy dávek u pediatrických pacientů s poruchou ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

Tabulka 4 Úprava dávkování při poškození ledvin u dospělých pacientů	
Clearance kreatininu	Dávka přípravku Rebetol (denně)
30 až 50 ml/min	Střídavé dávky, 200 mg a 400 mg každý druhý den
Méně než 30 ml/min	200 mg denně
Hemodialýza (ESRD)	200 mg denně

Porucha funkce jater

Mezi přípravkem Rebetol a jaterními funkcemi nebyly zjištěny žádné farmakokinetické interakce (viz bod 5.2). Ohledně podávání pacientům s dekompenzovanou cirhózou, viz odpovídající SPC k léčivým přípravkům, které se používají v kombinaci s přípravkem Rebetol.

Způsob podání

Rebetol se podává perorálně s jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.4, 4.6 a 5.3). U žen ve fertilním věku se léčba přípravkem Rebetol nesmí zahájit, pokud není bezprostředně před jejím zahájením získán negativní těhotenský test.
- Kojení.
- Závažná preexistující srdeční choroba v anamnéze za předchozích 6 měsíců, včetně nestabilní nebo nekontrolované srdeční choroby.
- Hemoglobinopatie (např. talasemie, srpkovitá anémie).

Ohledně kontraindikací specifických pro přípravky používané v kombinaci s přípravkem Rebetol si, prosím, přečtěte odpovídající SPC o daném přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Rebetol se musí užívat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky (viz bod 5.1).

Před zahájením léčby si, prosím, přečtěte SPC přípravku s obsahem (peg)interferonu alfa, kde naleznete podrobnosti týkající se doporučení ke sledování a řešení níže uvedených nežádoucích účinků a dalších opatření souvisejících s (peg)interferonem alfa.

S kombinační léčbou přípravkem Rebetol a (peg)interferonem alfa je spojeno několik závažných nežádoucích účinků. Tyto účinky zahrnují:

- těžké psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém (jako jsou deprese, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu a agresivní jednání atd.)
- porucha růstu u dětí a dospívajících, která může být u některých pacientů ireverzibilní
- zvýšení thyreostimulačního hormonu (TSH) u dětí a dospívajících
- těžké oční poruchy
- poruchy zubů a paradontu.

Pediatrická populace

Při rozhodování, zda neodložit léčbu kombinací s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b do dospělosti, je důležité zvážit, že tato kombinační léčba vyvolala zastavení/poruchu růstu, která může být u některých pacientů ireverzibilní. Rozhodnutí o léčbě je nutno učinit případ od případu.

Hemolýza

Pokles koncentrací hemoglobinu na hodnoty < 10 g/dl byl v klinických studiích pozorován u 14 % dospělých pacientů a u 7 % dětí a dospívajících léčených přípravkem Rebetol v kombinaci buď s peginterferonem alfa-2b či s interferonem alfa-2b. I když přípravek Rebetol nemá žádné přímé kardiovaskulární účinky, může anémie spojená s podáváním přípravku Rebetol vést ke zhoršení srdeční funkce nebo k exacerbaci příznaků koronární nemoci, eventuálně k obojímu. Proto je nutno přípravek Rebetol pacientům s preexistujícím srdečním onemocněním podávat se zvýšenou opatrností (viz bod 4.3). Před zahájením terapie musí být zhodnocen stav srdečních funkcí a během terapie pak klinicky monitorován; pokud dojde k jakémukoli zhoršení, je nutno terapii ukončit (viz bod 4.2).

Kardiovaskulární systém

Dospělí pacienti s městnavým srdečním selháním, infarktem myokardu a/nebo dřívějšími či současnými poruchami srdečního rytmu v anamnéze musí být pečlivě monitorováni. Doporučuje se, aby u pacientů s preexistujícími srdečními obtížemi bylo provedeno elektrokardiografické vyšetření před zahájením léčby a poté i v jejím průběhu. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, v některých případech však mohou vyžadovat přerušení léčení. Nejsou k dispozici žádné údaje u dětí a dospívajících se srdečním onemocněním v anamnéze.

Riziko teratogenity

Před zahájením léčby přípravkem Rebetol musí lékař podrobně informovat jak mužské, tak ženské pacienty o teratogenních rizicích přípravku Rebetol, o nezbytnosti účinné a nepřetržité antikoncepce, o možnosti selhání antikoncepčních metod a o možných důsledcích v těhotenství, pokud k němu dojde během léčby přípravkem Rebetol nebo po ní (viz bod 4.6). Pokud jde o laboratorní sledování těhotenství, viz prosím oddíl Laboratorní testy.

Akutní přecitlivělost

V případě vzniku akutní reakce z přecitlivělosti (např. kopřivka, angioedém, bronchokonstrikce, anafylaxe), je nutno léčbu přípravkem Rebetol neprodleně přerušit a zahájit příslušnou terapií. Přechodně se objevující vyrážky přerušit léčbu nevyžadují.

Jaterní funkce

Každý pacient, u něhož se v průběhu léčby vyvinou významnější poruchy jaterní funkce, musí být pečlivě monitorován. Ohledně doporučení k vysazení nebo úpravám dávkování si, prosím, přečtěte odpovídající SPC k léčivým přípravkům používaným v kombinaci s přípravkem Rebetol.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika přípravku Rebetol je v důsledku snížení zdánlivé clearance u pacientů s poruchou funkce ledvin změněna. Proto se před zahájením podávání přípravku Rebetol u všech pacientů doporučuje vyšetřit renální funkce. V důsledku podstatného zvýšení plasmatických koncentrací ribavirinu u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin se u dospělých pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/minutu doporučuje úprava dávky. Ohledně modifikace u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje (viz body 4.2 a 5.2). Během léčby je nutno pečlivě sledovat koncentrace hemoglobinu a v případě potřeby přijmout nápravná opatření (viz bod 4.2).

Potenciál k exacerbaci imunosuprese

V literatuře byl hlášen výskyt pancytopenie a útlum kostní dřeně, ke kterým došlo v průběhu 3 až 7 týdnů po současném podání peginterferonu a přípravku Rebetol s azathioprinem. Tato myelotoxicita byla reverzibilní v průběhu 4 až 6 týdnů po vysazení antivirové terapie proti hepatitidě C a současně podávaného azathioprinu a znovu se neobjevila, pokud byla obnovena pouze jedna z těchto dvou terapií (viz bod 4.5).

Koinfekce HCV/HIV

Mitochondriální toxicita a laktátová acidóza:

Opatrnosti je třeba u pacientů HIV-pozitivních s koinfekcí HCV, kteří jsou léčeni nukleosidovým inhibítorem reverzní transkriptázy (NRTI) (zvláště ddI a d4T) ve spojení s léčbou interferonem alfa/ribavirinem. Když je podáván přípravek Rebetol, měli by lékaři pečlivě monitorovat markery mitochondriální toxicity a laktátové acidózy u HIV-pozitivních pacientů s NRTI režimem léčby. Další podrobnosti viz bod 4.5.

Jaterní dekompenzace u pacientů koinfikovaných HCV/HIV s pokročilou cirhózou

U koinfikovaných pacientů s pokročilou cirhózou, kteří dostávají kombinovanou antiretrovirovou léčbu (cART), může být vyšší riziko jaterní dekompenzace a úmrtí. Další vstupní faktory u koinfikovaných pacientů, které mohou být spojeny s vyšším rizikem jaterní dekompenzace, zahrnují léčbu didanosinem a zvýšenou koncentraci bilirubinu v séru.

Koinfikovaní pacienti léčení současně anti-retrovirovou (ARV) léčbou a léky proti hepatitidě by měli být přísně sledováni, se zhodnocením jejich Child-Pughova skóre během léčby. Ohledně doporučení týkajících se vysazení nebo úpravy dávek léčivých přípravků používaných v kombinaci s přípravkem Rebetol si, prosím, přečtěte odpovídající SPC o daném přípravku. U pacientů s progresí do jaterní dekompenzace by měla být léčba hepatitidy okamžitě přerušena a ARV léčba přehodnocena.

Hematologické abnormality u pacientů koinfikovaných HCV/HIV

U pacientů s koinfekcí HCV/HIV léčených peginterferonem alfa-2b/ribavirinem a cART může být oproti pacientům infikovaným pouze HCV zvýšeno riziko rozvoje hematologických abnormalit (například neutropenie, trombocytopenie a anémie). Ačkoliv většinu z nich lze zvládnout snížením dávky, je u této skupiny pacientů nutné důkladné monitorování hematologických parametrů (viz bod 4.2 v podbodě „Laboratorní testy“ a bod 4.8).

Pacienti léčení přípravkem Rebetol a zidovudinem jsou ve zvýšeném riziku rozvoje anémie; současně užívání přípravku Rebetol se zidovudinem se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti s nízkými počty CD4

U pacientů koinfikovaných HCV/HIV jsou k dispozici omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti (N = 25) od subjektů s počtem CD4 menším než 200 buněk/ μ l. V léčbě pacientů s nízkými počty CD4 je proto nutno postupovat opatrně.

Nahlédněte, prosím, do příslušných SPC antiretrovirových léčivých přípravků, které budou užívány souběžně s léčbou HCV, kvůli povědomí o toxických účincích specifických pro každý přípravek a jejich zvládnutí a kvůli potenciálu k překrývání toxických účinků přípravkem Rebetol a peginterferonem alfa-2b.

Laboratorní testy

U všech pacientů musí být před zahájením léčby provedena standardní hematologická a biochemická vyšetření (celkový krevní obraz a diferenciál, počet trombocytů, elektrolyty, sérový kreatinin, funkční jaterní testy, kyselina močová) a těhotenský test. Za přijatelné výchozí hodnoty před zahájením léčby přípravkem Rebetol jsou považovány následující hodnoty:

- Hemoglobin Dospělí: ≥ 12 g/dl (ženy); ≥ 13 g/dl (muži)
Děti a dospívající: ≥ 11 g/dl (dívky); ≥ 12 g/dl (chlapci)

Laboratorní vyšetření se provádí ve 2. a 4. týdnu léčby a potom periodicky podle potřeby klinického průběhu léčby. V průběhu léčby by se měla periodicky měřit HCV-RNA (viz bod 4.2).

Hladina kyseliny močové se může při užívání přípravku Rebetol zvýšit vzhledem k hemolýze; z tohoto důvodu je třeba u predisponovaných pacientů pečlivě sledovat možnost rozvoje dny.

Laktóza

Jedna tobolka přípravku Rebetol obsahuje 40 mg laktosy. Pacienti s vzácným dědičným postižením charakterizovaným nesnášenlivostí galaktosy, celkovou laktázovou deficiencí či malabsorbí glukózy-galaktózy by neměli tento lék užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Výsledky studií *in vitro* s použitím mikrosomálních preparátů lidských jater a jater potkanů ukázaly, že metabolismus přípravku Rebetol není zprostředkováván žádným enzymem cytochromu P450. Přípravek Rebetol neinhibuje enzymy cytochromu P450. Studie toxicity neprokázaly indukci jaterních enzymů přípravkem Rebetol. Proto existuje minimální potenciál pro interakce na bázi enzymu P450.

Vzhledem k inhibičnímu účinku na inozin-monofosfátdehydrogenázu může přípravek Rebetol ovlivnit metabolismus azathioprinu, což případně může vést ke kumulaci 6-metyltioinozin-monofosfátu (6-MTIMP), který bývá spojován se vznikem myelotoxicity u pacientů léčených azathioprinem. Současné podávání pegylovaných interferonů alfa a přípravku Rebetol s azathioprinem by proto mělo být vyloučeno. V jednotlivých případech, kdy přínos podávání přípravku Rebetol současně s azathioprinem opravňuje podstoupit možné riziko, je doporučováno důkladné monitorování hematologických parametrů po celou dobu souběžného podávání azathioprinu se zřetelem na odhalení známek myelotoxicity. V případě, že k ní dojde, měla by být léčba těmito léky ukončena (viz bod 4.4).

Zatím nebyly provedeny žádné studie interakce přípravku Rebetol s jinými léčivými přípravky, s výjimkou peginterferonu alfa-2b, interferonu alfa-2b a antacid.

Ve farmakokinetických studiích s opakovaným podáváním nebyly mezi přípravkem Rebetol a peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b zaznamenány žádné farmakokinetické interakce.

Antacida

Současné podání antacid obsahujících hořčík, hliník a simeticon snižovalo biologickou dostupnost přípravku Rebetol podaného v dávce 600 mg; hodnota AUC_{0-24} se snížila o 14 %. Je možné, že snížení biologické dostupnosti v této studii bylo způsobeno zpožděním pasáže přípravku Rebetol či změnou pH. Tato interakce se nepovažuje za klinicky relevantní.

Nukleosidová analoga

Užívání nukleosidových analogů, samotných nebo v kombinaci s ostatními nukleosidy vedlo ke vzniku laktátové acidózy. Z pohledu farmakologie, přípravek Rebetol zvyšuje fosforylaci purinových nukleosidů *in vitro*. Tato aktivita může potencovat riziko laktátové acidózy, indukované analogy purinových nukleosidů (např. didanosinem nebo abacavirem). Společné podávání přípravku Rebetol a didanosinu se nedoporučuje. Byla zaznamenána hlášení mitochondriální toxicity, zvláště laktátové acidózy a pankreatitidy, některá z nich fatální (viz bod 4.4).

U přípravku Rebetol byla hlášena exacerbace anémie, pokud se jako součást léčebného schématu HIV podával zidovudin, přesný mechanismus tohoto jevu však zatím není vysvětlen. Současné užívání přípravku Rebetol se zidovudinem se nedoporučuje kvůli zvýšenému riziku anémie (viz bod 4.4). Je třeba zvážit nahrazení zidovudinu v kombinačním schématu již zavedené antiretrovirové terapie (ART). Je to obzvlášť důležité u pacientů s anamnézou anémie navozené zidovudinem.

Potenciál ke vzniku jakýchkoli interakcí může přetrvávat po dobu až dvou měsíců (pětinásobek poločasu pro přípravek Rebetol) po skončení léčby přípravkem Rebetol v důsledku jeho dlouhého poločasu (viz bod 5.2).

Nejsou k dispozici žádné důkazy svědčící pro interakce přípravku Rebetol s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy nebo inhibitory proteáz.

V literatuře jsou ohledně současného podávání abacaviru a přípravku Rebetol hlášeny protikladné výsledky. Některé údaje naznačují, že u HIV/HCV koinfikovaných pacientů, kteří dostávají ART obsahující abacavir, může být riziko snížené míry odpovědi na léčbu pegylovaným interferonem/přípravkem Rebetol. Při současném podávání obou léčiv je třeba postupovat opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/kontracepce u mužů a žen

Pacientky

Rebetol nesmí užívat těhotné ženy (viz body 4.3 a 5.3). U pacientek je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění (viz bod 5.3). Léčba přípravkem Rebetol nesmí být zahájena, není-li bezprostředně před jejím zahájením k dispozici negativní těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 9 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci; během této doby je nutno každý měsíc provádět rutinní těhotenský test. Pokud k těhotenství během léčby či do 9 měsíců po jejím ukončení přesto dojde, pacientka musí být poučena o významném riziku teratogenního účinku přípravku Rebetol na plod (viz bod 4.4).

Pacienti a jejich partnerky

Je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění partnerek pacientů, kteří užívají Rebetol (viz body 4.3, 4.4 a 5.3). Přípravek Rebetol se akumuluje uvnitř buněk a z těla se uvolňuje velice pomalu. Není známo, zda přípravek Rebetol obsažený ve spermatu uplatní svůj potenciální teratogenní nebo genotoxický účinek na lidské embryo/plod. Ačkoliv údaje o přibližně 300 prospektivně sledovaných těhotenstvích s expozicí přípravku Rebetol u otce neprokázaly nárůst rizika malformace ve srovnání s celkovou populací, ani žádný specifický typ malformace, mužským pacientům, nebo jejich partnerkám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby přípravkem Rebetol a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení používali účinnou antikoncepci. Během této doby se musí každý měsíc rutinně provádět těhotenské testy. Muži, jejichž partnerky jsou těhotné, musí být poučeni o používání kondomu k minimalizaci vniknutí přípravku Rebetol do organismu partnerky.

Těhotenství

Užívání přípravku Rebetol během těhotenství je kontraindikováno. V preklinických studiích bylo prokázáno, že přípravek Rebetol je teratogenní a genotoxický (viz body 4.4 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda je přípravek Rebetol vylučován do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům na kojené dítě je nutno kojení před zahájením léčby přerušit.

Fertilita

Preklinické údaje:

- Fertilita: Ve studiích na zvířatech vykazoval přípravek Rebetol reverzibilní účinky na spermatogenezi (viz bod 5.3).
- Teratogenita: Významný teratogenní a/nebo embryocidní potenciál přípravku Rebetol byl prokázán u všech zvířecích druhů, u nichž byly tyto studie provedeny, a vyskytoval se při dávkách ve výši až jedné dvacetiny doporučené dávky pro člověka (viz bod 5.3).
- Genotoxicita: přípravek Rebetol indukuje genotoxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rebetol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje; nicméně další léčivé přípravky používané v kombinaci s přípravkem Rebetol však takový účinek mohou mít. Proto pacienti, u nichž se v průběhu léčby objeví zvýšená únava, somnolence nebo zmatenost, musí být poučeni, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejvýznamnější bezpečnostní otázkou přípravku Rebetol je hemolytická anémie, která se objevuje během prvních týdnů léčby. Hemolytická anémie spojená s léčbou přípravkem Rebetol může vést ke zhoršení srdečních funkcí a/nebo ke zhoršení stávající srdeční choroby. U některých pacientů bylo rovněž pozorováno zvýšení hodnot kyseliny močové a nepřímého bilirubinu spojené s hemolýzou.

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodě jsou primárně odvozeny z klinických studií a/nebo nežádoucích účinků ze spontánních hlášení, kdy se přípravek Rebetol používal v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b.

Použití ribavirinu v kombinaci s přímo působícími antiviroty (DAA)

Na základě bezpečnostních dat získaných z klinických studií u dospělých užívajících DAA v kombinaci s ribavirinem byly nejčastějšími nežádoucími účinky identifikovány anémie, nauzea, zvracení, astenie, únava, insomnie, kašel, dyspnoe, pruritus a vyrážka. S výjimkou anémie byla většina těchto nežádoucích účinků vyhodnocena jako nezávažná a odezněla bez nutnosti přerušení léčby.

Ohledně dalších nežádoucích účinků hlášených u přípravků používaných v kombinaci s přípravkem Rebetol si, prosím, přečtěte odpovídající SPC o daných přípravcích.

Dospělí pacienti

Léčba dvojkombinací s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b

Bezpečnost léčby přípravkem Rebetol tobolky byla hodnocena na základě dat ze čtyř klinických studií, provedených u pacientů bez předchozí expozice interferonu: ve dvou studiích bylo sledováno podávání přípravku Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b, ve dvou studiích pak v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

Pacienti léčení kombinací interferonu alfa-2b a přípravku Rebetol po předchozím relapsu následujícím po terapii interferonem nebo pacienti léčení po kratší dobu budou mít pravděpodobně lepší bezpečnostní profil, než je popsáno dále.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků u dospělých

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 5** vycházejí ze zkušeností z klinických hodnocení u dospělých, dříve neléčených pacientů, kteří byli léčení po 1 rok, a ze zkušeností z období po uvedení přípravku na trh. V **Tabulce 5** jsou také zmíněny některé nežádoucí účinky, obecně připisované léčbě interferonem, ale hlášené v souvislosti s terapií hepatitidy C (v kombinaci s přípravkem Rebetol). Nahlédněte také do SPC peginterferonu alfa-2b a interferonu alfa-2b kvůli nežádoucím účinkům, které lze připsat monoterapii interferonem. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5 Nežádoucí účinky přípravku Rebetol v kombinaci s pegylovaným interferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b hlášené během klinických hodnocení nebo po uvedení na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté:	Virová infekce, faryngitida
Časté:	Bakteriální infekce (včetně sepse), mykotická infekce, chřipka, infekce dýchacích cest, bronchitida, herpes simplex, sinusitida, otitis media, rinitida, infekce močových cest

Méně časté:	Infekce dolních cest dýchacích
Vzácné:	Pneumonie*
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté:	Novotvar blíže neurčený
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anémie, neutropenie
Časté:	Hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie
Velmi vzácné:	Aplastická anémie*
Není známo:	Čistá aplazie červené krevní řady, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému	
Méně časté:	Přecitlivělost na lék
Vzácné:	Sarkoidóza*, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená)
Není známo:	Vogt-Koyanagi-Haradův syndrom, systémový lupus erytematos, vaskulitida, akutní reakce z přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, bronchokonstrikce, anafylaxe
Endokrinní poruchy	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie
Časté:	Hyperglykemie, hyperurikemie, hypokalcemie, dehydratace, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemie*
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Deprese, úzkost, emoční labilita, insomnie
Časté:	Sebevražedné myšlenky, psychóza, agresivní chování, zmatenost, agitovanost, hněv, změny nálad, abnormální chování, nervozita, porucha spánku, snížené libido, apatie, abnormální sny, pláč,
Méně časté:	Sebevražedné pokusy, panická ataka, halucinace
Vzácné:	Bipolární porucha
Velmi vzácné:	Sebevražda*
Není známo:	Vražedné myšlenky*, mánie*, změna duševního stavu
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať, sucho v ústech, zhoršená koncentrace
Časté:	Amnézie, porucha paměti, synkopa, migréna, ataxie, parestezie, dysfonie, ztráta chuti, hypestezie, hyperstezie, hypertonie, somnolence, porucha pozornosti, tremor, dysgeuzie
Méně časté:	Neuropatie, periferní neuropatie
Vzácné:	Záchvaty (křeče)*
Velmi vzácné:	Cerebrovaskulární krvácení*, cerebrovaskulární ischemie*, encefalopatie*, polyneuropatie*
Není známo:	Obrna lícního nervu, mononeuropatie
Poruchy oka	
Časté:	Poruchy zraku, rozmazané vidění, konjunktivitida, iritace oka, bolest oka, abnormální vidění, onemocnění slzné žlázy, suché oko
Vzácné:	Retinální krvácení*, retinopatie (včetně makulárního edému)*, okluze retinální arterie*, okluze retinální žíly*, neuritida zrakového nervu*, edém papily*, zhoršení zrakové ostrosti nebo výpadek v zorném poli*, retinální exsudáty

Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo, porucha/ztráta sluchu, tinitus, bolest ucha
Srdeční poruchy	
Časté:	Palpitace, tachykardie
Méně časté:	Infarkt myokardu
Vzácné:	Kardiomyopatie, arytmie*
Velmi vzácné:	Srdeční ischemie*
Není známo:	Perikardiální výpotek*, perikarditida*
Cévní poruchy	
Časté:	Hypotenze, hypertenze, zrudnutí
Vzácné:	Vaskulitida
Velmi vzácné:	Periferní ischemie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté:	Dyspnoe, kašel
Časté:	Epistaxe, respirační porucha, kongesce sliznic respiračního traktu, kongesce sliznice vedlejší nosní dutiny, nazální kongesce, rinorea, zvýšená sekrece horních cest dýchacích, faryngolaryngeální bolest, neproduktivní kašel
Velmi vzácné:	Plicní infiltráty*, pneumonitida*, intersticiální pneumonitida*
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
Časté:	Ulcerózní stomatitida, stomatitida, ulcerace v ústech, kolitida, bolest v pravém horním kvadrantu, dyspepsie, gastroezofageální reflux*, glositida, cheilitida, abdominální distenze, krvácení dásní, gingivitida, řídká stolice, porucha zubů, zácpa, flatulence
Méně časté:	Pankreatitida, bolest úst
Vzácné:	Ischemická kolitida
Velmi vzácné:	Ulcerózní kolitida*
Není známo:	Onemocnění periodontu, onemocnění zubů, pigmentace jazyka
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Hepatomegalie, ikterus, hyperbilirubinemie*
Velmi vzácné:	Hepatotoxicita (včetně fatální)*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Alopecie, pruritus, suchá kůže, vyrážka
Časté:	Psoriáza, zhoršená psoriáza, ekzém, fotosenzitivní reakce, makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, noční pocení, hyperhidróza, dermatitida, akné, furunkl, erytém, kopřivka, kožní porucha, modřina, hyperhidróza, abnormální struktura vlasu, porucha nehtu*
Vzácné:	Kožní sarkoidóza
Velmi vzácné:	Stevens-Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza*, erythema multiforme*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Časté:	Artritida, bolest zad, svalové spasmus, bolest v končetině
Méně časté:	Bolest kostí, svalová slabost
Vzácné:	Rhabdomyolýza*, myozitida*
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Časté močení, polyurie, abnormalita moči
Vzácné:	Renální selhání, renální insuficience*
Velmi vzácné:	Nefrotický syndrom*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	

Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menoragie, porucha menstruace, dysmenorea, bolest prsu, ovariální porucha, onemocnění vaginy. <u>Muži</u> : impotence, prostatitida, erektilní dysfunkce. Sexuální dysfunkce (nespecifikováno)*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Únava, třesavka, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, astenie, podrážděnost
Časté:	Bolest na hrudi, hrudní diskomfort, periferní otok, malátnost, abnormální pocit, žízeň
Méně časté:	Edém obličeje
Vyšetření	
Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
Časté:	Srdeční šelest

* Protože se přípravek Rebetol vždy předepisuje s alfa-interferonovým přípravkem a vyjmenované nežádoucí účinky zahrnují i ty které odrážejí zkušenosti po uvedení na trh a není tedy možné přesně kvantifikovat jejich frekvenci, výše hlášená frekvence pochází z klinických hodnocení používajících přípravek Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b (pegylovaným nebo nepegylovaným).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Snížení koncentrace hemoglobinu o > 4 g/dl bylo pozorováno u 30 % pacientů léčených kombinací přípravků Rebetol a peginterferon alfa-2b a u 37 % pacientů léčených kombinací přípravků Rebetol a interferon alfa-2b. Pod 10 g/dl poklesly koncentrace hemoglobinu u 14 % dospělých pacientů a 7 % dětí a dospívajících léčených kombinací přípravku Rebetol buď s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b.

Většina zaznamenaných případů anémie, neutropenie a trombocytopenie měla jen mírný charakter (stupeň 1 nebo 2 podle klasifikace WHO). U pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b se vyskytlo několik případů těžké neutropenie (stupeň 3 podle WHO: 39 ze 186 [21 %]; a stupeň 4 podle WHO: 13 ze 186 [7 %]); v této léčebné skupině byla u 7 % subjektů hlášena leukopenie 3. stupně dle WHO.

Vzestup hladiny kyseliny močové a nepřímého bilirubinu spojený s hemolýzou byl pozorován v klinických studiích u některých pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b, ale hladiny se vrátily k normálu do čtyř týdnů po ukončení terapie. Mezi pacienty se zvýšenými hladinami kyseliny močové se jen ve velmi málo případech vyvinuly klinické známky dny, žádný z těchto pacientů pak nevyžadoval změny v léčbě či vyřazení z klinických studií.

Pacienti koinfikovaní HCV/HIV

U pacientů koinfikovaných HCV/HIV, kteří jsou léčeni přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b, byly další nežádoucí účinky (nehlášené u pacientů s jedinou infekcí) hlášené v klinických hodnoceních s frekvencí >5 % následující: orální kandidóza (14 %), získaná lipodystrofie (13 %), pokles počtu lymfocytů CD4 (8 %), snížení chuti k jídlu (8 %), zvýšení gama-glutamyltransferázy (9 %), bolest zad (5 %), zvýšení amylázy v krvi (6 %), zvýšení kyseliny mléčné v krvi (5 %), cytolytická hepatitida (6 %), elevace lipázy (6 %) a bolest v končetině (6 %).

Mitochondriální toxicita

U HIV-pozitivních pacientů léčených režimem NRTI společně s přípravkem Rebetol pro koinfekci HCV byla hlášena mitochondriální toxicita a laktátová acidóza (viz bod 4.4).

Laboratorní hodnoty u pacientů koinfikovaných HCV/HIV

Ačkoliv se hematologická toxicita (neutropenie, trombocytopenie a anémie) objevovala častěji u pacientů koinfikovaných HCV/HIV, většinou ji bylo možno zvládnout úpravou dávky a jen vzácně si vyžádala předčasné přerušování léčby (viz bod 4.4). Hematologické abnormality byly častěji hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b, než u pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b. V klinickém hodnocení 1 (viz bod 5.1) byl u

pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b pozorován u 4 % z nich (8/194) pokles absolutního počtu neutrofilů pod 500 buněk/mm³ a u 4 % pacientů (8/194) pokles počtu trombocytů pod 50 000/mm³. Anémie (hemoglobin < 9,4 g/dl) byla hlášena u 12 % (23/194) pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

Pokles počtu lymfocytů CD4

Léčba přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b byla spojena s poklesem absolutních počtů CD4+ buněk během prvních 4 týdnů, aniž by došlo ke snížení procentuálního podílu CD4+ buněk. Pokles počtů CD4+ buněk byl po snížení dávky nebo vysazení terapie reverzibilní. Užívání přípravku Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nemělo žádný zaznamatelný negativní dopad na kontrolu HIV viremie v průběhu léčby nebo následného sledování. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti (N = 25) od koinfikovaných pacientů s počty CD4+ buněk < 200/μl (viz bod 4.4).

Nahlédněte, prosím, do odpovídajících SPC antiretrovirových léčivých přípravků, které budou užívány souběžně s léčbou HCV, kvůli povědomí o toxických účincích specifických pro každý přípravek a jejich zvládnutí a kvůli možnosti překrývání toxických účinků s přípravkem Rebetol v kombinaci s dalšími léčivými přípravky.

Pediatrická populace

V kombinaci s peginterferonem alfa-2b

V klinickém hodnocení se 107 dětmi a dospívajícími pacienty (ve věku 3 až 17 let) léčenými kombinací peginterferonu alfa-2b a přípravku Rebetol byla potřebná úprava dávky u 25 % pacientů, nejčastěji kvůli anemii, neutropenii a poklesu tělesné hmotnosti. Profil nežádoucích účinků u dětí a dospívajících byl zpravidla podobný jako u dospělých, jsou však specifické pediatrické obavy týkající se inhibice růstu. V průběhu kombinované léčby pegylovaným interferonem alfa-2b a přípravkem Rebetol trávající až 48 týdnů byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižšímu vzrůstu (viz bod 4.4). Ke snížení tělesné hmotnosti a inhibici růstu docházelo v průběhu léčby velmi často (na konci léčby bylo průměrné snížení od vstupních hodnot hmotnostního a výškového percentilu o 15 percentilů, respektive o 8 percentilů) a byla inhibována rychlost růstu (< 3. percentil u 70 % pacientů).

Na konci 24. týdne následného sledování po léčbě bylo průměrné snížení od vstupních hodnot hmotnostního a výškového percentilu o 3 percentily, respektive 7 percentilů, a u 20 % dětí pokračovala inhibice růstu (rychlost růstu < 3. percentil). Do 5leté dlouhodobé studie následného sledování bylo zařazeno devadesát čtyři ze 107 dětí. Vliv na růst byl nižší u dětí, které byly léčeny po dobu 24 týdnů, než u dětí léčených 48 týdnů. Od doby před léčbou do konce dlouhodobého následného pozorování u dětí léčených 24 nebo 48 týdnů se snížily percentily „výška k věku“ o 1,3, respektive o 9,0 percentilů. Dvacet čtyři procent dětí (11/46) léčených po dobu 24 týdnů a 40 % dětí (19/48) léčených po dobu 48 týdnů mělo pokles „výšky k věku“ mezi dobou před léčbou a koncem 5letého dlouhodobého následného pozorování > 15 percentilů v porovnání s výchozím percentilem před léčbou. U jedenácti procent dětí (5/46) léčených po dobu 24 týdnů a u 13 % dětí (6/48) léčených po dobu 48 týdnů byl na konci 5letého dlouhodobého následného pozorování pozorován pokles výchozích hodnot o > 30 percentilů „výška k věku“. Ohledně tělesné hmotnosti se percentily „hmotnost k věku“ mezi dětmi léčenými po dobu 24 nebo 48 týdnů mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého pozorování snížily o 1,3, respektive o 5,5 percentilů. Ohledně BMI se percentily „BMI k věku“ mezi dětmi léčenými po dobu 24 nebo 48 týdnů mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého pozorování snížily o 1,8, respektive o 7,5 percentilů. Snížení průměrného výškového percentilu během 1 roku dlouhodobého následného sledování bylo nejzřetelnější u dětí v prepubertálním věku. Pokles skóre výšky, tělesné hmotnosti a BMI Z pozorovaný během léčebné fáze se v porovnání s normativní populací na konci období dlouhodobého pozorování u dětí léčených po dobu 48 týdnů zcela nezhojil (viz bod 4.4).

V léčebné fázi tohoto klinického hodnocení byly u všech subjektů nejvíce převládajícími nežádoucími účinky pyrexie (80 %), bolest hlavy (62 %), neutropenie (33 %), únava (30 %), anorexie (29 %) a zarudnutí v místě injekce (29 %). Pouze u jednoho subjektu byla léčba přerušena v důsledku

nežádoucího účinku (trombocytopenie). Většina nežádoucích účinků hlášených v klinickém hodnocení byla mírného nebo středního stupně závažnosti. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 7 % (8/107) všech subjektů a zahrnovaly bolest v místě injekce (1 %), bolest v končetině (1 %), bolest hlavy (1 %), neutropenii (1 %) a pyrexii (4 %). Významnými nežádoucími účinky vyplývajícími z léčby, ke kterým docházelo v této populaci pacientů, byly nervozita (8 %), agrese (3 %), vztek (2 %), deprese/depresivní nálada (4 %) a hypotyreóza (3 %) a 5 subjektů užívalo léčbu levotyroxinem pro hypotyreózu/zvýšení TSH.

V kombinaci s interferonem alfa-2b

V klinické studii provedené u 118 dětí a dospívajících (ve věku od 3 do 16 let) léčených kombinovanou léčbou interferonem alfa-2b a přípravkem Rebetol přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované populace dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoli během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výškového percentilu (střední pokles o 9 percentilů) a hmotnostního percentilu (střední pokles o 13 percentilů). V průběhu 5-letého období následného sledování po léčbě byla střední výška dětí na 44. percentilu, což bylo pod střední hodnotou normativní populace i méně než jejich střední vstupní výška (48. percentil). U dvaceti (21 %) z 97 dětí došlo ke snížení výškového percentilu o více než 15 percentilů, přičemž u 10 z těchto 20 dětí byl na závěr dlouhodobého následného sledování (až 5 let) pokles jejich výškového percentilu ve srovnání s okamžikem zahájení léčby o více než 30 percentilů. Konečná dospělá výška byla k dispozici u 14 z těchto dětí a prokazuje, že u 12 z nich 10 až 12 let po dokončení léčby přetrvávaly výškové deficity > 15 percentilů. V průběhu kombinované léčby interferonem alfa-2b a přípravkem Rebetol trvající až 48 týdnů byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižšímu vzrůstu. Nejzřetelnější bylo snížení průměrného výškového percentilu mezi zahájením léčby a ukončením dlouhodobého následného sledování u dětí před pubertou (viz bod 4.4).

Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6měsíčního následného sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či sebevražedné pokusy častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a somnolence) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a dospívajících vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě injekce, pyrexie, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anemii a neutropenii.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků u pediatrické populace

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 6** vycházejí ze zkušeností ze dvou multicentrických klinických hodnocení u dětí a dospívajících užívajících Rebetol s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 6 Nežádoucí účinky přípravku Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b hlášené velmi často, často a méně často během klinických hodnocení u dětí a dospívajících	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté:	Virová infekce, faryngitida
Časté:	Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, nazofaryngitida, streptokoková faryngitida, otitis media, sinusitida, zubní absces, chřipka, orální herpes, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Méně časté:	Pneumonie, askarióza, enterobióza, herpes zoster, celulitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	

Časté:	Novotvar blíže neurčený
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anémie, neutropenie
Časté:	Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy	
Velmi časté:	Hypotyreóza
Časté:	Hypertyreóza, virilismus
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie, zvýšená chuť k jídlu, snížená chuť k jídlu
Časté:	Hypertriglyceridemie, hyperurikemie
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Deprese, insomnie, emoční labilita
Časté:	Sebevražedné myšlenky, agrese, zmatenost, afektivní labilita, porucha chování, agitovanost, somnambulismus, úzkost, změny nálad, neklid, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Méně časté:	Abnormální chování, depresivní nálada, emoční porucha, strach, noční můra
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať
Časté:	Hyperkineze, tremor, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, zhoršená koncentrace, somnolence, porucha pozornosti, nekvalitní spánek
Méně časté:	Neuralgie, letargie, psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, onemocnění slzné žlázy
Méně časté:	Krvácení spojivky, svědění oka, keratitida, rozmazané vidění, fotofobie
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Srdeční poruchy	
Časté:	Tachykardie, palpitace
Cévní poruchy	
Časté:	Bledost, zrudnutí
Méně časté:	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxe, kašel, nazální kongesce, podráždění nosu, rinorea, kýchání, faryngolaryngeální bolest
Méně časté:	Sípání, nazální diskomfort
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, zvracení, průjem, nauzea
Časté:	Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, aftózní stomatitida, dyspepsie, cheilóza, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubů, porucha zubu, žaludeční diskomfort, bolest úst
Méně časté:	Gingivitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Abnormální jaterní funkce
Méně časté:	Hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté:	Alopecie, vyrážka

Časté:	Pruritus, fotosenzitivní reakce, makulopapulózní vyrážka, ekzém, hyperhidróza, akné, kožní porucha, porucha nehtu, kožní diskolorace, suchá kůže, erytém, modřina
Méně časté:	Porucha pigmentace, atopická dermatitida, kožní exfoliace
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Časté:	Bolest v končetině, bolest zad, svalová kontraktura
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Enuréza, porucha močení, močová inkontinence, proteinurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	<u>Dívky</u> : amenorea, menoragie, porucha menstruace, onemocnění pochvy. <u>Chlapci</u> : testikulární bolest
Méně časté:	<u>Dívky</u> : dysmenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Únava, třesavka, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, astenie, malátnost, podrážděnost
Časté:	Bolest na hrudi, edém, pocit chladu
Méně časté:	Hrudní diskomfort, bolest obličeje
Vyšetření	
Velmi časté:	Zpomalení rychlosti růstu (snížení výšky a/nebo tělesné hmotnosti vzhledem k věku)
Časté:	Zvýšení thyreotropního hormonu v krvi, zvýšení tyreoglobulinu
Méně časté:	Pozitivní protilátky proti štítné žláze
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté:	Lacerace kůže
Méně časté:	Kontuze

Většina změn laboratorních hodnot v klinickém hodnocení kombinace přípravku Rebetol/peginterferon alfa-2b byla mírného nebo středního stupně. Pokles hemoglobinu, bílých krvinek, trombocytů, neutrofilů a zvýšení bilirubinu může vyžadovat snížení dávky nebo trvalé vysazení léčby (viz bod 4.2). U některých pacientů léčených v klinickém hodnocení přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b byly pozorovány změny v laboratorních hodnotách, tyto hodnoty se však během několika málo týdnů po ukončení léčby vrátily k výchozímu stavu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích s přípravkem Rebetol podávaným v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b bylo jako maximální předávkování hlášeno užití celkové dávky 10 g přípravku Rebetol (50 tobolek x 200 mg) a 39 mil.IU interferonu alfa-2b (13 subkutánních injekcí po 3 mil.IU) v průběhu jediného dne, a to u jednoho pacienta v sebevražedném úmyslu. Pacient byl po dobu dvou dnů sledován na jednotce intenzivní péče, aniž by byly pozorovány jakékoli nežádoucí účinky předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, antivirotika k léčbě infekce HCV, ATC kód: J05AP01.

Mechanismus účinku

Ribavirin (Rebetol) je syntetický nukleosidový analog, u něhož byla *in vitro* prokázána aktivita proti některým RNA i DNA virům. Mechanismus, jímž přípravek Rebetol v kombinaci s dalšími léčivými přípravky účinkuje proti HCV, je zatím neznámý. Perorální formy přípravku Rebetol byly hodnoceny v léčbě chronické hepatitidy C jako monoterapie v několika klinických studiích. Z výsledků těchto studií vyplývá, že monoterapie přípravkem Rebetol nijak neovlivnila eliminaci viru hepatitidy (HCV-RNA) či zlepšení jaterní histologie ani v průběhu 6 až 12 měsíců léčby, ani během 6 měsíců následného sledování.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek Rebetol v kombinaci s přímým antiretrovirovým léčivem (Direct Antiviral Agent - DAA): Úplný popis klinických údajů takové kombinace si, prosím, přečtěte v SPC odpovídajícího DAA. V předloženém SPC je pouze popis použití přípravku Rebetol z původního vývoje s (peg)interferonem alfa-2b:

Léčba dvojkombinací s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b
Podávání přípravku Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b bylo hodnoceno v řadě klinických studií. Do těchto studií byli zařazováni pacienti s chronickou hepatitidou C potvrzenou pozitivním nálezem při analýze HCV-RNA polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) (> 30 IU/ml), biopsií jater konzistentní s histologickou diagnózou chronické hepatitidy bez jakékoli jiné příčiny chronické hepatitidy a abnormální sérovou koncentrací ALT.

Dosud neléčení pacienti

Ve třech studiích bylo hodnoceno podávání interferonu u dosud neléčených pacientů; ve dvou z nich byla podávána kombinace přípravku Rebetol + interferon alfa-2b (C95-132 a I95-143) a v jedné Rebetol + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). Ve všech případech šlo o léčbu v trvání jednoho roku s následným sledováním pacientů po dobu šesti měsíců. Setrvalá odpověď na konci následného sledování byla po přidání přípravku Rebetol k interferonu alfa-2b významně zvýšena (41 % versus 16 %, $p < 0,001$).

V klinických studiích C95-132 a I95-143 byla léčba kombinací přípravku Rebetol + interferon alfa-2b statisticky významně účinnější než interferon alfa-2b v monoterapii (dvojnásobně vyšší setrvalá odpověď). Při kombinované terapii došlo rovněž k poklesu počtu relapsů. Bylo to prokázáno u všech genotypů HCV, především pak u genotypu 1, kde počet relapsů ve srovnání s monoterapií interferonem alfa-2b poklesl o 30 %.

V klinické studii C/I98-580 byla 1 530 dříve neléčeným pacientům podávána po dobu jednoho roku jedna z následujících kombinací:

- Rebetol (800 mg/den) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden) (n = 511).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/den) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden po dobu 1 měsíce, a následně 0,5 mikrogramu/kg/týden po dobu 11 měsíců) (n = 514).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/den) + interferon alfa-2b (3 mil.IU třikrát týdně) (n = 505).

V této studii byla kombinace přípravku Rebetol a peginterferonu alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden) statisticky významně účinnější než kombinace přípravku Rebetol a interferonu alfa-2b, a to především u pacientů infikovaných genotypem 1. Setrvalá odpověď byla hodnocena podle počtu odpovědí po šesti měsících od ukončení léčby.

Genotyp HCV a výchozí virová nálož jsou prognostickými faktory, o nichž je známo, že ovlivňují počet odpovědí na léčbu. V této studii se nicméně ukázalo, že počet odpovědí na léčbu závisel rovněž na dávce přípravku Rebetol, podávaného v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b. U těch pacientů, jimž byl podáván Rebetol v dávkách > 10,6 mg/kg (tzn. 800 mg u typického pacienta o hmotnosti 75 kg), byl počet odpovědí na léčbu bez ohledu na genotyp HCV i virovou nálož statisticky významně vyšší než u těch pacientů, jimž byl Rebetol podáván v dávkách ≤ 10,6 mg/kg (**Tabulka 7**), zatímco počet odpovědí u pacientů léčených dávkami > 13,2 mg/kg byl dokonce ještě vyšší.

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

P 1,5/R Rebetol (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg)

P 0,5/R Rebetol (1 000/1 200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg)

I/R Rebetol (1 000/1 200 mg) + interferon alfa-2b (3 mil.IU)

V samostatné studii byl 224 pacientům s genotypem 2 nebo 3 podáván jednou týdně subkutánně peginterferon alfa-2b, v dávce 1,5 mikrogramu/kg v kombinaci s přípravkem Rebetol 800 mg – 1 400 mg po dobu 6 měsíců, perorálně (dle tělesné hmotnosti, pouze tři pacienti vážící > 105 kg dostali dávku 1 400 mg) (**Tabulka 8**). Dvacetčtyři % mělo přemostující fibrózu nebo cirhózu (Knodel 3/4).

Tabulka 8. Virologická odpověď na konci léčby, setrvalá virologická odpověď a relaps podle genotypu HCV a virové nálože*

	Rebetol 800-1400 mg/den a peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg jednou týdně		
	Odpověď při ukončené terapii	Setrvalá virologická odpověď	Relaps
Všechny subjekty	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)

* Jakýkoli subjekt s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA při kontrole ve 12. týdnu a chybějícími údaji z kontroly ve 24. týdnu sledování byl považován za subjekt se setrvalou odpovědí. Jakýkoli subjekt s chybějícími údaji z 12. týdne a po něm byl považován za subjekt bez odpovědi ve 24. týdnu sledování.

Léčba v trvání 6 měsíců v rámci této studie byla pacienty lépe snášena než léčba v trvání jednoho roku v kombinované pivotní studii; přerušení terapie 5 %, vs. 14 %, úprava dávkování 18 %, vs. 49 %.

V nekomparativní studii byl 235 pacientům s genotypem 1 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) podáván peginterferon alfa-2b v dávce 1,5 mikrogramu/kg subkutánně, jednou týdně, v kombinaci s přípravkem Rebetol, dávkovaným podle tělesné hmotnosti. Celkový počet setrvalých odpovědí po 24 týdnech trvání léčby byl 50 %. Čtyřicet jedno procento subjektů (97/235) mělo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA v plazmě ve 4. týdnu a 24. týdnu léčby. U této podskupiny bylo procento setrvalých virologických odpovědí 92 % (89/97). Vysoký počet setrvalých odpovědí u této podskupiny pacientů byl identifikován interim analýzou (n = 49) a potvrzen podle předpokladu (n = 48). Omezené údaje z předchozího období ukazují, že léčba po dobu 48 týdnů by mohla být spojena s vyšším počtem setrvalých odpovědí (11/11) a s menším rizikem relapsu (0/11 ve srovnání s 7/96 po 24 týdnech léčby).

Velké randomizované klinické hodnocení porovnávalo bezpečnost a účinnost 48týdenní léčby dvěma režimy s peginterferonem alfa-2b/přípravkem Rebetol [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg a 1 µg/kg podkožně jednou týdně, oba v kombinaci s přípravkem Rebetol 800 až 1 400 mg denně, perorálně (ve dvou dílčích dávkách)] a peginterferonem alfa-2a 180 µg podkožně jednou týdně s ribavirinem 1 000 až 1 200 mg denně, perorálně (ve dvou dílčích dávkách) u 3 070 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C genotypu 1. Odpověď na léčbu byla měřena pomocí setrvalé virologické odpovědi (SVR) definované nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA ve 24. týdnu po léčbě (viz **Tabulka 9**).

Tabulka 9 Virologická odpověď ve 12. týdnu léčby, odpověď na konci léčby, frekvence relapsů* a setrvalá virologická odpověď (SVR)

Terapeutická skupina	% (počet) pacientů		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Nedetekovatelná hladina HCV-RNA ve 12. týdnu léčby	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Odpověď na konci léčby*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)

SVR*	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR u pacientů s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA ve 12. týdnu léčby	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA PCR analýza, s dolním limitem kvantifikace 27 IU/ml
Nedostatečná časná virologická odpověď ve 12. týdnu léčby (detekovatelná hladina HCV-RNA s poklesem < 2 log₁₀ oproti výchozí hodnotě) byla kritériem pro přerušení léčby.

Ve všech třech terapeutických skupinách byl počet setrvalých virologických odpovědí podobný. U pacientů afroamerického původu (což je známý špatný prognostický faktor eliminace HCV) vedla kombinovaná léčba peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg)/přípravkem Rebetol k vyššímu počtu setrvalých virologických odpovědí než při užívání peginterferonu alfa-2b v dávce 1 µg/kg. Při dávce peginterferonu alfa-2b 1,5 µg/kg v kombinaci s dávkou přípravku Rebetol byl počet setrvalých virologických odpovědí nižší u pacientů s cirhózou, u pacientů s normálními hladinami ALT, u pacientů se vstupní virovou náloží > 600 000 IU/ml a u pacientů ve věku > 40 let. Pacienti běloši měli vyšší počet setrvalých virologických odpovědí než Afroameričani. Mezi pacienty s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA na konci léčby byla míra relapsů 24 %.

Předvídatelnost setrvalé virologické odpovědi u dosud neléčených pacientů

Virologická odpověď ve 12. týdnu je definována jako minimálně 2 log pokles virové nálože nebo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA. Virologická odpověď ve 4. týdnu je definována jako minimálně 1 log pokles virové nálože nebo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA. Tyto časové body (4. týden léčby a 12. týden léčby) jsou prokázány jako prediktivní pro setrvalou odpověď pacienta (**Tabulka 10**).

Tabulka 10 Prediktivní hodnota virologické odpovědi v průběhu léčení kombinovanou léčbou peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800-1 400 mg						
	Negativní			Pozitivní		
	Bez odpovědi v léčebném týdnu	Bez setrvalé odpovědi	Negativní prediktivní hodnota	Odpověď v léčebném týdnu	Setrvalá odpověď	Pozitivní prediktivní hodnota
Genotyp 1*						
Ve 4. týdnu*** (n = 950)						
HCV-RNA negativní	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové nálože ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Ve 12. týdnu*** (n = 915)						
HCV-RNA negativní	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové nálože ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotyp 2, 3**						
Ve 12. týdnu (n = 215)						

HCV-RNA negativní nebo snížení virové nálože ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)
---	---	---	----------------------	-----	-----	--------------------------

*Genotyp 1 dostává 48týdenní léčbu

**Genotyp 2, 3 dostává 24 týdenní léčbu

***Uvedené výsledky jsou z pohledu jednoho časového bodu. Pacienti nemuseli být přítomni nebo mohli mít odlišné výsledky ve 4. týdnu nebo ve 12. týdnu.

† V protokole byla použita tato kritéria: Jestliže ve 12. týdnu byla hladina HCV-RNA pozitivní a snížení od vstupních hodnot $< 2\log_{10}$, byla léčba u pacientů zastavena. Jestliže byla ve 12. týdnu hladina HCV-RNA pozitivní a snížení od vstupních hodnot $\geq 2\log_{10}$, potom se hladina HCV-RNA testovala znovu ve 24. týdnu a jestliže byla pozitivní, byla léčba u pacientů zastavena.

Pacienti koinfikovaní HCV/HIV

U pacientů koinfikovaných HIV a HCV byla provedena dvě klinická hodnocení. Léčebná odpověď v obou těchto hodnoceních je znázorněna v **Tabulce 11**. Klinické hodnocení 1 (RIBAVIC; P01017) bylo randomizovanou multicentrickou studií, která zahrnovala 412 dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli koinfikováni HIV. Pacienti byli randomizováni na ty, kteří byli léčeni přípravkem Rebetol (800 mg/den) a peginterferonem alfa-2b (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$), a na ty, kteří byli léčeni přípravkem Rebetol (800 mg/den) a interferonem alfa-2b (3 mil.IU třikrát za týden), všichni po dobu 48 týdnů s obdobím následného sledování 6 měsíců. Klinické hodnocení 2 (P02080) bylo randomizovanou studií s jedním centrem, která zahrnovala 95 dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli koinfikováni HIV. Pacienti byli randomizováni na skupinu léčenou přípravkem Rebetol (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a peginterferonem alfa-2b (100 nebo 150 $\mu\text{g}/\text{týden}$ podle tělesné hmotnosti) a na skupinu léčenou přípravkem Rebetol (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a interferonem alfa-2b (3 mil.IU třikrát za týden). Trvání léčby činila 48 týdnů s obdobím následného sledování 6 měsíců, s výjimkou pacientů infikovaných s genotypy 2 nebo 3 a virovou náloží $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni 24 týdnů a 6 měsíců následně sledováni.

Tabulka 11 Setrvalá virologická odpověď na přípravek Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa- 2b u pacientů koinfikovaných HCV/HIV v závislosti na genotypu						
	Klinické hodnocení 1¹			Klinické hodnocení 2²		
	Rebetol (800 mg/den) + peginterferon alfa-2b (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$)	Rebetol (800 mg/den) + interferon alfa-2b (3 mil.IU 3x týdně)	hodnota p ^a	Rebetol (800-1 200 mg/den) ^d + peginterferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c $\mu\text{g}/\text{týden}$)	Rebetol (800-1 200 mg/den) ^d + interferon alfa-2b (3 mil.IU 3x týdně)	hodnota p ^b
Všichni	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

mil.IU = milión mezinárodních jednotek

a: hodnota p podle Cochran-Mantel Haenszelova chi-kvadrát testu.

b: hodnota p podle chi-kvadrát testu.

c: subjekty < 75 kg byly léčeny peginterferonem alfa-2b v dávce 100 $\mu\text{g}/\text{týden}$ a subjekty ≥ 75 kg dávkou peginterferonu alfa-2b 150 $\mu\text{g}/\text{týden}$.

d: dávkování Rebetolu bylo 800 mg pro pacienty < 60 kg, 1 000 mg pro pacienty 60-75 kg a 1 200 mg pro pacienty > 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(13): F27-F36.

Histologická odpověď

Před nasazením léčby a po jejím ukončení byly v klinickém hodnocení 1 prováděny biopsie jater, její výsledky byly dostupné u 210 ze 412 subjektů (51 %). Jak Metavir skóre, tak Ishakův stupeň u

subjektů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b poklesly. Tento pokles byl významný mezi respondéry (-0,3 u Metavir skóre a -1,2 u Ishakova stupně) a stabilní mezi non-respondéry (-0,1 u Metavir skóre a -0,2 u Ishakova stupně). Pokud jde o aktivitu, přibližně jedna třetina setrvalých respondérů vykazovala zlepšení a u nikoho nedošlo ke zhoršení. V tomto klinickém hodnocení nebylo zaznamenáno žádné zlepšení známek fibrózy. Došlo k významnému zlepšení steatózy u pacientů infikovaných HCV s genotypem 3.

Dříve léčení pacienti

Opětovná léčba peginterferonem alfa-2b v kombinaci s přípravkem Rebetol po selhání předchozí léčby (relaps a pacienti, kteří na předchozí léčbu neodpovídali):

V nesrovnávacím klinickém hodnocení 2 293 pacientů se středně závažnou až závažnou fibrózou, u kterých selhala předchozí léčba kombinací interferon alfa/ribavirin, bylo opětovně léčeno peginterferonem alfa-2b v dávce 1,5 mikrogramů/kg podávané podkožně jedenkrát týdně v kombinaci s přípravkem Rebetol dávkovaným podle tělesné hmotnosti. Selhání předchozí léčby bylo definováno jako relaps nebo jako případ, kdy nebylo dosaženo odpovědi (pozitivita HCV-RNA při ukončení léčby trvající alespoň 12 týdnů).

Pacienti, kteří byli HCV-RNA negativní ve 12. týdnu léčby, pokračovali v terapii po dobu 48 týdnů a byli sledováni po dobu 24 týdnů po ukončení léčby. Odpověď na léčbu ve 12. týdnu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA po 12 týdnech léčby. Setrvalá virologická odpověď (SVR) je definována jako nedetekovatelná HCV-RNA 24 týdnů po léčbě (**Tabulka 12**).

Tabulka 12 Míry odpovědi na opětovnou léčbu u případů, kde předchozí terapie selhala					
	Pacienti s nedetekovatelnou HCV-RNA ve 12. týdnu léčby a SVR po opětovné léčbě				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Celkem populace*
	Odpověď ve 12. týdnu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % interval spolehlivosti	Odpověď ve 12. týdnu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % interval spolehlivosti	SVR % (n/N) 99 % interval spolehlivosti
Celkem	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
Předchozí odpověď					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	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
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1 135)	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
METAVIR Skóre fibrózy					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Vstupní virová nálož					
Vysoká virová nálož (>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
Nízká virová nálož (≤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

NR: Non-respondér definovaný pozitivitou sérové/plazmatické HCV-RNA na konci léčby trvající minimálně 12 týdnů. Plazmatická HCV-RNA se měří v ústřední laboratoři pomocí výzkumné kvantitativní polymerázové řetězové reakce.

*Populace všech zařazených pacientů zahrnuje 7 pacientů, u kterých nemohla být předchozí terapie po dobu alespoň 12 týdnů potvrzena.

Celkem přibližně 36 % (821/2 286) pacientů mělo ve 12. týdnu léčby při měření pomocí výzkumného vyšetření (hranice detekce 125 IU/ml) nedetekovatelné hladiny plazmatické HCV-RNA. V této podskupině činila míra setrvalé virologické odpovědi 56 % (463/823). U pacientů se selháním předchozí léčby nepegylovaným či pegylovaným interferonem a negativitou ve 12. týdnu činila míra setrvalé odpovědi 59 %, respektive 50 %. Ze skupiny 480 pacientů se snížením virové nálože > 2 log, ale s detekovatelným virem ve 12. týdnu, pokračovalo v léčbě celkem 188 pacientů. U těchto pacientů byla setrvalá virologická odpověď (SVR) 12 %.

U pacientů, kteří neodpovídali na předchozí terapii pegylovaným interferonem alfa/ribavirinem, byla nižší pravděpodobnost toho, že budou ve 12. týdnu odpovídat na opětovnou léčbu, než u těch, kteří neodpovídali na nepegylovaný interferon alfa/ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Avšak, pokud ve 12. týdnu dosáhli odpovědi, byl jen malý rozdíl v SVR bez ohledu na předchozí léčbu nebo předchozí odpověď.

Opětovná léčba pacientů s relapsem při kombinované léčbě přípravkem Rebetol a interferonem alfa-2b
Ve dvou studiích bylo hodnoceno podávání přípravku Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b u pacientů s relapsem (C95-144 a I95-145); 345 pacientů s chronickou hepatitidou, u kterých došlo k relapsu po předchozí léčbě interferonem, bylo léčeno po dobu šesti měsíců a poté ještě dalších šest měsíců sledováno. Léčba kombinací přípravku Rebetol a interferonu alfa-2b vedla k setrvalé virologické odpovědi, která byla desetkrát vyšší než při podávání interferonu alfa-2b samotného (49 % versus 5 %, $p < 0,0001$). Tento pozitivní účinek byl udržován bez ohledu na standardní prediktory odpovědi na interferon alfa-2b, jako je hladina virů, HCV genotyp a histologický staging.

Údaje o dlouhodobé účinnosti – dospělí

Dvě rozsáhlé dlouhodobé následné studie zahrnovaly 1071 pacientů po terapii v dřívějších klinických hodnoceních s nepegylovaným interferonem alfa-2b (s přípravkem Rebetol nebo bez něj), respektive 567 pacientů po terapii v dřívějších klinických hodnoceních s pegylovaným interferonem alfa-2b (s přípravkem Rebetol nebo bez něj). Cílem těchto klinických hodnocení bylo posoudit trvání setrvalé virologické odpovědi (SVR) a zhodnotit vliv pokračující virové negativity na klinické parametry. Alespoň 5 let bylo po léčbě dlouhodobě sledováno 462, respektive 327 pacientů. Ve studiích došlo k relapsu u 12 ze 492 dlouhodobě reagujících pacientů, respektive pouze u 3 ze 366 dlouhodobě reagujících pacientů.

Kaplan-Meierův odhad pro pokračující setrvalou odpověď po 5 letech je 97 % (95% CI: 95-99 %) u pacientů, kterým byl podáván nepegylovaný interferon alfa-2b (s přípravkem Rebetol nebo bez něj) a 99 % (95% CI: 98-100 %) u pacientů, kterým byl podáván pegylovaný interferon alfa-2b (s přípravkem Rebetol nebo bez něj).

Setrvalá virologická odpověď po léčbě chronické HCV interferonem alfa-2b (pegylovaným nebo nepegylovaným, s přípravkem Rebetol nebo bez něj) vede k dlouhodobé eliminaci viru, čímž infekce jater odezní a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Pediatrická populace

Klinická účinnost a bezpečnost

Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

Děti a dospívající ve věku od 3 do 17 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a detekovatelnými hladinami HCV-RNA byli zařazeni do multicentrického klinického hodnocení a užívali Rebetol v dávce 15 mg/kg denně a pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 60 µg/m² jednou za týden po dobu 24 nebo 48 týdnů, podle genotypu HCV a vstupní virové nálože. Všichni pacienti byli sledováni po 24 týdnů po léčbě. Léčeno bylo celkem 107 pacientů, ze kterých bylo 52 % dívek, 89 % bělochů, 67 % s genotypem HCV 1 a 63 % ve věku < 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s hepatitidou C mírného až středního stupně. Vzhledem k nedostatku údajů od dětí s těžkou progresí onemocnění a k potenciálu k nežádoucím účinkům je třeba v této populaci pečlivě zvažovat poměr přínosu a rizika kombinace přípravku Rebetol a pegylovaného interferonu alfa-2b (viz body 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 13**.

Tabulka 13 Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n^{a,b} (%)) u dětí a dospívajících bez předchozí léčby podle genotypu a trvání léčby – všechny subjekty

n = 107

	24 týdnů	48 týdnů
Všechny genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpověď na léčbu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA za 24 týdnů po léčbě, spodní limit detekce = 125 IU/ml.

b: n = počet subjektů s odpovědí/počet subjektů s daným genotypem a přiřazeným trváním léčby

c: Pacienti s genotypem 3 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 24 týdnů, zatímco pacienti s genotypem 3 a vysokou virovou náloží (≥ 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 48 týdnů.

Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b

Děti a dospívající od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a detekovatelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumné RT-PCR analýzy) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a užívali Rebetol 15 mg/kg denně a interferon alfa-2b 3 mil.IU/m² třikrát týdně po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto

celkem 118 pacientů: 57 % mužského pohlaví, 80 % běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ve věku ≤ 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost setrvalých virologických odpovědí byla v obou multicentrických klinických studiích podobná u dětí a dospívajících jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů z těchto dvou multicentrických klinických studií u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu k nežádoucím účinkům, je nutné pečlivé zvážení poměru přínosu/rizika kombinace přípravku Rebetol s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 14**.

Tabulka 14. Setrvalá virologická odpověď u dětí a dospívajících bez předchozí léčby	
	Rebetol 15 mg/kg/den + interferon alfa-2b 3 mil.IU/m² 3x týdně
Celková odpověď ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

a Definována jako HCV RNA pod hranicí detekce s použitím RT-PCR analýzy na konci léčby a během následného sledování

Údaje o dlouhodobé účinnosti

Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

Pětiletá, dlouhodobá, observační studie s následným pozorováním zahrnuje 94 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě v multicentrickém klinickém hodnocení. Z nich šedesát tři vykazovalo setrvalou odpověď. Účelem této studie bylo každoroční vyhodnocení trvalosti setrvalé virologické odpovědi (SVR) a vyhodnocení vlivu přetrvávající virové negativity na klinické výsledky pacientů, kteří 24 týdnů po léčbě kombinací peginterferon alfa-2b a ribavirin trvajících 24 nebo 48 týdnů vykazovali setrvalou odpověď. Na konci 5letého období studii dokončilo 85 % (80/94) ze všech zařazených subjektů a 86 % (54/63) subjektů vykazujících setrvalou odpověď. Během 5 let následného pozorování u žádného z pediatrických pacientů s SVR nedošlo k relapsu.

Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b

Pětileté, dlouhodobé, observační následné klinické hodnocení zahrnovalo 97 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě ve dvou dříve zmiňovaných multicentrických klinických hodnoceních. Toto klinické hodnocení ukončilo 70 % (68/97) ze všech zařazených subjektů, ze kterých se setrvalou odpovědí vyznačovalo 75 % (42/56). Cílem tohoto klinického hodnocení bylo každoročně hodnotit stálost setrvalé virologické odpovědi (SVR) a posoudit vliv pokračující virologické negativity na klinické výsledky u pacientů, u kterých po 48-týdenní léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem odpověď přetrvávala 24 týdnů. V průběhu dlouhodobého následného sledování po ukončení léčby interferonem alfa-2b a ribavirinem přetrvávala setrvalá virologická odpověď u všech pediatrických subjektů, až na jednoho. Kaplan-Meierův odhad pro pokračování setrvalé odpovědi u pediatrických pacientů léčených interferonem alfa-2b a ribavirinem během 5 let je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. U 98 % pacientů (51/52) s normálními hladinami ALT ve 24. týdnu následného sledování přetrvávaly tyto normální hladiny ALT i při jejich poslední návštěvě.

SVR po léčbě chronické virové hepatitidy C nepegylovaným interferonem alfa-2b a přípravkem Rebetol vede k dlouhodobé eliminaci od viru umožňujícímu ústup jaterní infekce a klinické „vyléčení“ chronické virové hepatitidy C. Nevylučuje to však jaterní příhody u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V jednodávkové, zkřížené studii ribavirinu u zdravých dospělých subjektů bylo zjištěno, že formulace v tobolce a perorálním roztoku jsou bioekvivalentní.

Absorpce

Po jednorázovém perorálním podání se ribavirin rychle vstřebává (průměrná $T_{max} = 1,5$ hodiny), po čemž následuje rychlá distribuce a delší fáze vylučování (poločas vstřebání, distribuce a vylučování jedné dávky je 0,05, respektive 3,73 a 79 hodin). Vstřebávání je rozsáhlé s tím, že asi 10 % radioaktivně značené dávky je vyloučeno stolicí. Absolutní biologická dostupnost se však pohybuje mezi 45 % - 65 %, pravděpodobně v důsledku metabolismu první pasáže. Existuje lineární závislost mezi dávkou a AUC_{tf} po podání jedné dávky ribavirinu v rozmezí 200 - 1 200 mg. Distribuční objem je asi 5 000 l. Ribavirin se neváže na bílkoviny plazmy.

Distribuce

Transport ribavirinu do neplazmatických kompartmentů byl velmi rozsáhle studován v červených krvinkách, kde bylo zjištěno, že přednostně probíhá prostřednictvím rovnovážných nukleosidových přenašečů e_s typu. Tento typ přenašečů se nachází téměř ve všech typech buněk a může vysvětlovat vysoký distribuční objem ribavirinu. Poměr koncentrací ribavirinu v plné krvi a plazmě je přibližně 60 : 1; přebytek ribavirinu v plné krvi je v důsledku hromadění nukleotidů v erythrocytech.

Biotransformace

Ribavirin má dvě metabolické cesty: 1) cestu reverzibilní fosforylace; 2) rozkladnou cestu spočívající v deribosylaci a amidové hydrolýze za vzniku metabolitu triazolkarboxykyseliny. Jak ribavirin, tak jeho metabolity triazolkarboxamid a triazolkarboxykyselina, jsou také vylučovány ledvinami.

Ukázalo se, že po podání jedné perorální dávky vykazuje ribavirin vysokou farmakokinetickou variabilitu mezi jedinci i u jednoho jedince (variabilita u jednoho jedince cca 30 % u AUC i C_{max}), což může být způsobeno rozsáhlým metabolismem při prvním průchodu játry a přenosem v rámci krevního kompartmentu a mimo něj.

Eliminace

Při opakovaném podání dávky je ribavirin výrazně akumulován v plazmě s hodnotou AUC_{12hod} šestkrát vyšší u opakovaného podávání než u jednorázové dávky. Po perorálním podání 600 mg dvakrát denně bylo dosaženo rovnovážného stavu přibližně po čtyřech týdnech se středními koncentracemi v plazmě v rovnovážném stavu okolo 2 200 ng/ml. Po skončení dávkování byl poločas kolem 298 hodin, což je pravděpodobně odrazem pomalého vylučování z neplazmatických kompartmentů.

Přestup do semenné tekutiny

Byl zjišťován přestup ribavirinu do semenné tekutiny. Koncentrace ribavirinu v semenné tekutině je v porovnání se sérem 2x vyšší. Systémová expozice ribavirinu po pohlavním styku u partnerky muže léčeného touto látkou byla stanovena a zůstává extrémně limitovaná v porovnání s terapeutickou koncentrací ribavirinu v plazmě.

Vliv potravy

Biologická dostupnost jednotlivé perorálně podané dávky ribavirinu se při současném podání potravy s vysokým obsahem tuku zvýšila (hodnoty AUC_{tf} a C_{max} vzrostly o 70 %). Je možné, že zvýšená biologická dostupnost v této studii byla důsledkem opožděného transitu ribavirinu nebo modifikovaného pH. Klinická relevance výsledků získaných v této studii s podáním jediné dávky není známa. V pilotní studii účinnosti léčby byli pacienti instruováni, aby za účelem dosažení maximálních plazmatických koncentrací ribavirinu užívali lék současně s jídlem.

Funkce ledvin

Na základě publikovaných údajů došlo u pacientů s dysfunkcí ledvin ke změně farmakokinetiky po jednorázovém podání ribavirinu (zvýšení AUC_{tf} i C_{max}) ve srovnání s kontrolními subjekty (clearance kreatininu > 90 ml/min). Průměrná hodnota AUC_{tf} byla v porovnání s kontrolními subjekty u subjektů

s clearance kreatininu mezi 10 a 30 ml/min třikrát vyšší. U subjektů s clearance kreatininu mezi 30 a 50 ml/min byla AUC_{0-t} v porovnání s kontrolními subjekty dvakrát vyšší. K tomu zřejmě dochází v důsledku snížení zdánlivé clearance u těchto pacientů. Koncentrace ribavirinu se hemodialýzou zásadně nemění.

Funkce jater

Farmakokinetika po jednorázovém podání ribavirinu u pacientů s lehkou, mírnou či závažnou dysfunkcí jater (Child-Pughova klasifikace A, B nebo C) je podobná jako u normálních kontrolních subjektů.

Pacienti ve vyšším věku (≥ 65 let)

U starších subjektů nebylo provedeno specifické hodnocení farmakokinetiky. V populační farmakokinetické studii však nebyl věk klíčovým faktorem ve farmakokinetice ribavirinu; určujícím faktorem je funkce ledvin.

Analýza populační farmakokinetiky byla provedena pomocí hodnot sérových koncentrací z občasných vzorků ze čtyř kontrolovaných klinických studií. Vzniklý model clearance ukázal, že hlavními kovariáty jsou tělesná hmotnost, pohlaví, věk a sérový kreatinin. U mužů byla clearance přibližně o 20 % vyšší než u žen. Clearance se zvyšovala v závislosti na tělesné hmotnosti a snižovala ve věku nad 40 let. Vliv těchto kovariátů na clearance ribavirinu mají zřejmě omezený klinický význam v důsledku významné zbytkové variability, která v daném modelu již nebyla zahrnuta.

Pediatriká populace

Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Rebetol a peginterferonu alfa-2b podávaných ve více dávkách u dětí a dospívajících pacientů s chronickou hepatitidou C byly hodnoceny v klinickém hodnocení. U dětí a dospívajících pacientů užívajících dávku peginterferonu alfa-2b stanovenou podle tělesného povrchu, $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{týden}$, je předpokládán odhad logaritmičticky transformovaného koeficientu expozice během dávkovacího intervalu o 58 % (90 % CI: 141-177 %) vyšší než u dospělých užívajících dávku $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$. Farmakokinetika přípravku Rebetol (normalizovaná podle dávky) byla v tomto klinickém hodnocení podobná jako farmakokinetika hlášená v dřívějším klinickém hodnocení přípravku Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b u dětí a dospívajících pacientů i u dospělých pacientů.

Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Rebetol a interferonu alfa-2b podávaných ve více dávkách dětem a dospívajícím s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 15**. Farmakokinetika přípravku Rebetol a interferonu alfa-2b (normalizovaná podle dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo dospívajících.

Tabulka 15 Střední (% CV) farmakokinetické parametry pro interferon alfa-2b a tobolky Rebetol podávané ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Rebetol 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 mil.IU/m ² 3x týdně (n = 54)
T_{\max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{\max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdánlivá clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro Rebetol; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro interferon alfa-2b

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ribavirin

Ribavirin je embryotoxický či teratogenní, popřípadě obojí, v dávkách hluboko pod doporučenou dávkou pro člověka u všech zvířecích druhů, s nimiž byly studie prováděny. Byly zaznamenány malformace lebky, patra, očí, čelisti, končetin, kostry a trávicího ústrojí. Četnost a závažnost teratogenních účinků se zvyšovaly se stupňující se dávkou. Docházelo ke snížení přežití plodu i mlád'at.

V klinické studii toxicity u nedospělých potkanů, v níž se mlád'atům podával 7. až 63. den po narození ribavirin v dávkách 10, 25 a 50 mg/kg, bylo prokázáno na dávkách závislé zpomalení celkového růstu, které se následně projevilo jako mírné snížení tělesné hmotnosti, temeno-kostrční délky a délky kostí. Po uplynutí doby rekonvalescence byly změny na kosti holenní a stehenní minimální, i když v porovnání s kontrolními subjekty všeobecně statisticky významné, a to u samců při všech dávkováních a u samic při léčbě dvěma nejvyššími dávkami léku. Na kosti se nepozorovaly žádné histopatologické účinky. Nebyl zaznamenán žádný účinek ribavirinu na neurobehaviorální nebo reprodukční vývoj. Plazmatické koncentrace dosažené u mlád'at potkanů byly nižší než koncentrace zjištěné při terapeutické dávce u lidí.

Červené krvinky jsou hlavním terčem toxicity ribavirinu ve studiích na zvířatech. Krátce po začátku dávkování se objevila anémie, která je však rychle reverzibilní po ukončení léčby.

V tříměsíčních a šestiměsíčních studiích u myši hodnotící ribavirinem vyvolané účinky na varlata a sperma se vyskytly abnormality ve spermatu v dávkách 15 mg/kg a vyšších. Systémová expozice zvířat těmto dávkám je podstatně nižší než ta, které se dosáhne u lidí terapeutickými dávkami. Po ukončení léčby došlo k téměř úplnému zotavení z ribavirinem vyvolané toxicity varlat do jednoho či dvou spermatogenních cyklů (viz bod 4.6).

Studie genotoxicity prokázaly, že ribavirin vykazuje určitou genotoxickou aktivitu. Ribavirin byl aktivní *in vitro* v transformačním Balb/3T3 testu. Genotoxická aktivita byla pozorována v testu myšího lymfomu a při dávkách 20-200 mg/kg i při mikronukleárním testu na myších. Dominantní test letality u potkanů byl negativní, což ukazuje, že dojde-li u potkanů k mutacím, tyto nejsou přenášeny samčími gametami.

Konvenční studie kancerogenity u hlodavců s nízkou expozicí ve srovnání s terapeutickou expozicí u lidí (faktor 0,1 u potkanů a 1 u myši) neprokázaly kancerogenitu ribavirinu. Kromě toho ve studii kancerogenity po dobu 26 týdnů za použití heterozygotního p53 (\pm) myšího modelu, při maximální tolerované dávce 300 mg/kg (faktor plazmatické expozice přibližně 2,5 ve srovnání s expozicí u lidí) ribavirin nevyvolal nádory. Tyto studie naznačují, že kancerogenní potenciál ribavirinu u člověka je nepravděpodobný.

Ribavirin a interferon

Pokud je ribavirin užit v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b, nevyvolává žádné jiné účinky, než jaké byly již dříve pozorovány při jeho užití v monoterapii. Hlavní změnou související s léčbou byla reverzibilní mírná až středně závažná anémie, jejíž závažnost byla větší, než je při anemii vyvolané kteroukoli z účinných látek samostatně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktózy
Sodná sůl kroskarmelózy

Magnesium-stearát

Obal tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Potisk tobolky

Šelak

Propylenglykol (E 1520)

Koncentrovaný roztok amoniaku

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Tobolky přípravku Rebetol jsou baleny v blistrech složených z polyvinylchloridu (PVC)/polyethylenu (PE)/polyvinylidenchloridu.

Balení po 84, 112, 140 a 168 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/99/107/001	84 tvrdých tobolek
EU/1/99/107/005	112 tvrdých tobolek
EU/1/99/107/002	140 tvrdých tobolek
EU/1/99/107/003	168 tvrdých tobolek

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. května 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rebetol 40 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje ribavirinum 40 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Rebetol obsahuje 0,5 mg benzylalkoholu (E 1519) na mililitr.

Rebetol obsahuje 100 mg propylenglykolu (E 1520) na mililitr.

Rebetol obsahuje 1,4 mg sodíku na mililitr.

Rebetol obsahuje 1 mg natrium-benzoátu (E 211) na mililitr.

Rebetol obsahuje 142 mg tekutého krystalizujícího sorbitolu (E 420) na mililitr.

Rebetol obsahuje 300 mg sacharosy na mililitr.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Čirý, bezbarvý až bledě či světle žlutý perorální roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rebetol je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (HCV) u pediatrických pacientů (děti ve věku 3 let a starší a dospívající), bez předchozí léčby a bez jaterní dekompenzace (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahajovat a kontrolovat lékař se zkušenostmi s léčbou chronické hepatitidy C.

Dávkování

Rebetol se musí užívat v kombinační terapii, jak je popsána v bodě 4.1.

Seznamte se, prosím, s odpovídajícími souhrny údajů (SPC) k přípravkům používaným v kombinaci s přípravkem Rebetol, kde naleznete další informace o předepisování týkající se daného přípravku a další dávkovací doporučení ohledně současného podávání s přípravkem Rebetol.

Rebetol perorální roztok se dodává v koncentraci 40 mg/ml.

Rebetol perorální roztok se podává perorálně s jídlem ve dvou dílčích dávkách (ráno a večer).

Pediatrická populace

U dětí mladších 3 let nejsou k dispozici žádné údaje.

Dávkování přípravku Rebetol u dětí a dospívajících pacientů se odvozuje z tělesné hmotnosti pacienta. Například v **Tabulce 1** je uvedeno dávkování podle tělesné hmotnosti používané při podávání s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b. Seznamte se, prosím, s odpovídajícími SPC

k přípravkům používaným v kombinaci s přípravkem Rebetol, protože některé kombinované režimy se neodrží pokynů k dávkování přípravku Rebetol uvedených v **Tabulce 1**.

V klinických hodnoceních provedených v této populaci se přípravek Rebetol užíval v dávkách 15 mg/kg/den (**Tabulka 1**).

Tabulka 1 Rebetol perorální roztok - dávkování pro děti a dospívající, které se má podávat s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b	
Tělesná hmotnost (kg)	Odměřená dávka (ráno / večer)
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

Pacienti, kteří váží > 47 kilogramů a jsou schopni polykat tobolky, mohou užívat odpovídající dávku tobolek ribavirinu 200 mg ve dvou dílčích dávkách (prosím, podívejte se do SPC přípravku Rebetol tobolky).

Úprava dávkování při nežádoucích účincích

Snížení dávky přípravku Rebetol závisí na počátečním dávkování přípravku Rebetol, které je závislé na léčivém přípravku, který se užívá v kombinaci s přípravkem Rebetol.

Pokud má pacient závažné nežádoucí účinky, které potenciálně souvisí s přípravkem Rebetol, musí se upravit dávka přípravku Rebetol nebo se přípravek musí vysadit, pokud je to vhodné, do té doby, než nežádoucí účinek vymizí nebo než se sníží jeho závažnost.

Tabulka 2 uvádí pokyny k úpravám dávky a k vysazení přípravku na základě koncentrace hemoglobinu pacienta a koncentrace nepřímého bilirubinu.

Ohledně pediatrických pacientů s onemocněním srdce nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.4).

Tabulka 2 Řešení nežádoucích účinků		
Laboratorní hodnoty	Snížit dávku přípravku Rebetol* pokud:	Vysadit přípravek Rebetol pokud:
Hemoglobin u pacientů bez onemocnění srdce	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Bilirubin – nepřímý	-	> 5 mg/dl (po > 4 týdny) (děti a dospívající léčení interferonem alfa-2b) nebo > 4 mg/dl (po > 4 týdny) (děti a dospívající léčení peginterferonem alfa-2b)

*U dětí a dospívajících pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b je první snížení dávky přípravku Rebetol na 12 mg/kg/den, a druhé snížení dávky přípravku Rebetol na 8 mg/kg/den.

U dětí a dospívajících pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b snižte dávku přípravku Rebetol na 7,5 mg/kg/den.

Při závažných nežádoucích účincích potenciálně souvisejících s léčivými přípravky používanými v kombinaci s přípravkem Rebetol, se seznamte s SPC k těmto přípravkům, protože některé kombinované režimy se nedrží úpravy dávky přípravku Rebetol a/nebo pokynů k vysazení, jak jsou popsány v **Tabulce 2**.

Zvláštní populace

Pediatričtí pacienti (děti ve věku 3 let a starší a dospívající)

Přípravek Rebetol se smí používat v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b (viz bod 4.4). Volba lékové formy přípravku Rebetol je založena na individuálních charakteristikách pacienta.

Bezpečnost a účinnost ribavirinu užívaného spolu s přímo působícími antivirotyky nebyla dosud u těchto pacientů stanovena. K dispozici nejsou dostupné žádné údaje.

Ohledně dalších dávkovacích doporučení při současném podávání si, prosím, přečtěte odpovídající SPC léčivých přípravků používaných v kombinaci s přípravkem Rebetol.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s nedostatečností funkce ledvin dochází ke změnám farmakokinetiky přípravku Rebetol v důsledku snížení zdánlivé clearance kreatininu u těchto pacientů (viz bod 5.2). Proto se doporučuje před zahájením podávání přípravku Rebetol u všech pacientů vyšetřit funkci ledvin. Dospělým pacientům se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/minutu) se musí podávat střídavé denní dávky 200 mg a 400 mg. Dospělým pacientům s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/minutu) a pacientům s terminálním onemocněním ledvin (End Stage Renal Disease-ESRD) nebo u pacientů na hemodialýze se přípravek Rebetol musí podávat v dávce 200 mg/den. **Tabulka 3** uvádí pokyny k úpravám dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti s poruchou funkce ledvin musí být sledováni s větší pozorností s ohledem na možný rozvoj anémie. Ohledně úpravy dávek u pediatrických pacientů s poškozením ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

Tabulka 3 Úprava dávkování při poruchách funkce ledvin u dospělých pacientů	
Clearance kreatininu	Dávka přípravku Rebetol (denně)
30 až 50 ml/min	Střídavé dávky, 200 mg a 400 mg každý druhý den
Méně než 30 ml/min	200 mg denně
Hemodialýza (ESRD)	200 mg denně

Porucha funkce jater

Mezi přípravkem Rebetol a jaterními funkcemi nebyly zjištěny žádné farmakokinetické interakce (viz bod 5.2). Ohledně podávání pacientům s dekompenzovanou cirhózou, viz odpovídající SPC k léčivým přípravkům, které se používají v kombinaci s přípravkem Rebetol.

Způsob podání

Rebetol se podává perorálně s jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.4, 4.6 a 5.3). U žen ve fertilním věku se léčba přípravkem Rebetol nesmí zahájit, pokud není bezprostředně před jejím zahájením získán negativní těhotenský test.
- Kojení.
- Závažná preexistující srdeční choroba v anamnéze, včetně nestabilní nebo nekontrolované srdeční choroby.
- Hemoglobinopatie (např. talasemie, srpkovitá anémie).

Ohledně kontraindikací specifických pro přípravky používané v kombinaci s přípravkem Rebetol si, prosím, přečtěte odpovídající SPC o daném přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Rebetol se musí užívat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky (viz bod 5.1).

Před zahájením léčby si, prosím, přečtěte SPC o přípravku s obsahem (peg)interferonu alfa, kde naleznete podrobnosti týkající se doporučení ke sledování a řešení níže uvedených nežádoucích účinků a dalších opatření souvisejících s (peg)interferonem alfa.

S kombinační léčbou přípravkem Rebetol a (peg)interferonem alfa je spojeno několik závažných nežádoucích účinků. Tyto účinky zahrnují:

- těžké psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém (jako jsou deprese, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu a agresivní jednání atd.)
- porucha růstu u dětí a dospívajících, která může být u některých pacientů ireverzibilní
- zvýšení thyreostimulačního hormonu (TSH) u dětí a dospívajících
- těžké oční poruchy
- poruchy zubů a paradontu.

Pediatrická populace

Při rozhodování, zda neodložit léčbu kombinací s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b do dospělosti, je důležité zvážit, že tato kombinační léčba vyvolala poruchu/zastavení růstu, která může u některých pacientů být ireverzibilní. Rozhodnutí o léčbě je nutno učinit případ od případu.

Hemolýza

Pokles koncentrací hemoglobinu na hodnoty < 10 g/dl byl v klinických studiích pozorován u 14 % dospělých pacientů a u 7 % dětí a dospívajících léčených přípravkem Rebetol v kombinaci buď s peginterferonem alfa-2b či s interferonem alfa-2b. I když přípravek Rebetol nemá žádné přímé kardiovaskulární účinky, může anémie spojená s podáváním přípravku Rebetol vést ke zhoršení srdeční funkce nebo k exacerbaci příznaků koronární nemoci, eventuálně k obojímu. Proto je nutno přípravek Rebetol pacientům s preexistujícím srdečním onemocněním podávat se zvýšenou opatrností (viz bod 4.3). Před zahájením terapie musí být zhodnocen stav srdečních funkcí a během terapie pak klinicky monitorován; pokud dojde k jakémukoli zhoršení, je nutno terapii ukončit (viz bod 4.2).

Kardiovaskulární systém

Dospělí pacienti s městnavým srdečním selháním, infarktem myokardu a/nebo dřívějšími či současnými poruchami srdečního rytmu v anamnéze musí být pečlivě monitorováni. Doporučuje se,

aby u pacientů s preexistujícími srdečními obtížemi bylo provedeno elektrokardiografické vyšetření před zahájením léčby a poté i v jejím průběhu. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, v některých případech však mohou vyžadovat přerušení léčby. Nejsou k dispozici žádné údaje u dětí nebo dospívajících se srdečním onemocněním v anamnéze.

Riziko teratogenity

Před zahájením léčby přípravkem Rebetol musí lékař podrobně informovat jak mužské, tak ženské pacienty o teratogenních rizicích přípravku Rebetol, o nezbytnosti účinné a nepřetržité antikoncepce, o možnosti selhání antikoncepčních metod a o možných důsledcích v těhotenství, pokud k němu dojde během léčby přípravkem Rebetol nebo po ní (viz bod 4.6). Pokud jde o laboratorní sledování těhotenství, viz prosím oddíl Laboratorní testy.

Akutní přecitlivělost

V případě vzniku akutní reakce z přecitlivělosti (např. kopřivka, angioedém, bronchokonstrikce, anafylaxe), je nutno léčbu přípravkem Rebetol neprodleně přerušit a zahájit příslušnou terapii. Přechodně se objevující vyrážky přerušit léčby nevyžadují.

Jatrní funkce

Každý pacient, u něhož se v průběhu léčby vyvinou významnější poruchy jaterní funkce, musí být pečlivě monitorován. Ohledně doporučení k vysazení nebo úpravám dávkování si, prosím, přečtěte odpovídající SPC k léčivým přípravkům používaným v kombinaci s přípravkem Rebetol.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika přípravku Rebetol je v důsledku snížení zdánlivé clearance u pacientů s poruchou funkce ledvin změněna. Proto se před zahájením podávání přípravku Rebetol u všech pacientů doporučuje vyšetřit renální funkce. V důsledku podstatných zvýšení plasmatických koncentrací ribavirinu u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin se u dospělých pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/minutu doporučuje úprava dávky. Ohledně modifikace u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje (viz body 4.2 a 5.2).

Během léčby je nutno pečlivě sledovat koncentrace hemoglobinu a v případě potřeby přijmout nápravná opatření (viz bod 4.2).

Potenciál k exacerbaci imunosuprese

V literatuře byl hlášen výskyt pancytopenie a útlum kostní dřeně, ke kterým došlo v průběhu 3 až 7 týdnů po současném podání peginterferonu a přípravku Rebetol s azathioprinem. Tato myelotoxicita byla reverzibilní v průběhu 4 až 6 týdnů po vysazení antivirové terapie proti hepatitidě C a současně podávaného azathioprinu a znovu se neobjevila, pokud byla obnovena pouze jedna z těchto dvou terapií (viz bod 4.5).

Koinfekce HCV/HIV

Mitochondriální toxicita a laktátová acidóza:

Opatrnosti je třeba u pacientů HIV-pozitivních s koinfekcí HCV, kteří jsou léčeni nukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NRTI) (zvláště ddI a d4T) ve spojení s léčbou interferonem alfa/ribavirinem. Když je podáván přípravek Rebetol, měli by lékaři pečlivě monitorovat markery mitochondriální toxicity a laktátové acidózy u HIV-pozitivních pacientů s NRTI režimem léčby. Další podrobnosti viz bod 4.5.

Jaterní dekompenzace u pacientů koinfikovaných HCV/HIV s pokročilou cirhózou

U koinfikovaných pacientů s pokročilou cirhózou, kteří dostávají kombinovanou antiretrovirovou léčbu (cART), může být vyšší riziko jaterní dekompenzace a úmrtí. Další vstupní faktory

u koinfikovaných pacientů, které mohou být spojeny s vyšším rizikem jaterní dekompenzace, zahrnují léčbu didanosinem a zvýšenou koncentraci bilirubinu v séru.

Koinfikovaní pacienti léčení současně anti-retrovirovou (ARV) léčbou a léky proti hepatitidě by měli být přísně sledováni, se zhodnocením jejich Child-Pughova skóre během léčby. Ohledně doporučení týkajících se vysazení nebo úpravy dávek léčivých přípravků používaných v kombinaci s přípravkem Rebetol si, prosím, přečtěte odpovídající SPC. U pacientů s progresí do jaterní dekompenzace by měla být léčba hepatitidy okamžitě přerušena a ARV léčba přehodnocena.

Hematologické abnormality u pacientů koinfikovaných HCV/HIV

U pacientů s koinfekcí HCV/HIV léčených peginterferonem alfa-2b/ribavirinem a cART může být oproti pacientům infikovaným pouze HCV zvýšeno riziko rozvoje hematologických abnormalit (například neutropenie, trombocytopenie a anémie). Ačkoliv většinu z nich lze zvládnout snížením dávky, je u této skupiny pacientů nutné důkladné monitorování hematologických parametrů (viz bod 4.2 v podbodě „Laboratorní testy“ a bod 4.8).

Pacienti léčení přípravkem Rebetol a zidovudinem jsou ve zvýšeném riziku rozvoje anémie; současné užívání přípravku Rebetol se zidovudinem se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti s nízkými počty CD4:

U pacientů koinfikovaných HCV/HIV jsou k dispozici omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti (N = 25) od subjektů s počtem CD4 menším než 200 buněk/ μ l. V léčbě pacientů s nízkými počty CD4 je proto nutno postupovat opatrně.

Nahlédněte, prosím, do příslušných SPC antiretrovirových léčivých přípravků, které budou užívány souběžně s léčbou HCV, kvůli povědomí o toxických účincích specifických pro každý přípravek a jejich zvládnutí a kvůli potenciálu k překrývání toxických účinků s přípravkem Rebetol.

Laboratorní testy

U všech pacientů musí být před zahájením léčby provedena standardní hematologická a biochemická vyšetření (celkový krevní obraz a diferenciál, počet trombocytů, elektrolyty, sérový kreatinin, funkční jaterní testy, kyselina močová) a proveden těhotenský test. Za přijatelné výchozí hodnoty před zahájením léčby přípravkem Rebetol jsou považovány následující hodnoty:

- Hemoglobin ≥ 11 g/dl (ženy); ≥ 12 g/dl (muži)

Laboratorní vyšetření se provádí ve 2. a 4. týdnu léčby a potom periodicky podle potřeby klinického průběhu léčby. V průběhu léčby by se měla periodicky měřit HCV-RNA (viz bod 4.2).

Hladina kyseliny močové se může při užívání přípravku Rebetol zvýšit vzhledem k hemolýze; z tohoto důvodu je třeba u predisponovaných pacientů pečlivě sledovat možnost rozvoje dny.

Benzylalkohol

Benzyl může způsobit anafylaktoidní reakce.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud máte onemocnění ledvin nebo jater, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje až 23,8 mg sodíku v jedné denní dávce (viz bod 4.2, Tabulka 1), což odpovídá 1,19 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Sorbitol

Sorbitol může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. Sorbitol je zdrojem fruktózy, pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek užívat/nemá jim být podán.

Sacharosa

Pacienti se vzácnými hereditární problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharoso-izomaltosovou deficiencí nemají tento přípravek užívat. Sacharosa může být škodlivá pro zuby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Výsledky studií *in vitro* s použitím mikrosomálních preparátů lidských jater a jater potkanů ukázaly, že metabolismus ribavirinu není zprostředkováván žádným enzymem cytochromu P450. Přípravek Rebetol neinhibuje enzymy cytochromu P450. Studie toxicity neprokázaly indukci jaterních enzymů přípravkem Rebetol. Proto existuje minimální potenciál pro interakce na bázi enzymu P450.

Vzhledem k inhibičnímu účinku na inozin-monofosfátdehydrogenázu může přípravek Rebetol ovlivnit metabolismus azatioprinu, což případně může vést ke kumulaci 6-metyltioinozin-monofosfátu (6-MTIMP), který bývá spojován se vznikem myelotoxicity u pacientů léčených azatioprinem. Současné podávání pegylovaných interferonů alfa a přípravku Rebetol s azatioprinem by proto mělo být vyloučeno. V jednotlivých případech, kdy přínos podávání přípravku Rebetol současně s azatioprinem opravňuje podstoupit možné riziko, je doporučováno důkladné monitorování hematologických parametrů po celou dobu souběžného podávání azatioprinu se zřetelem na odhalení známek myelotoxicity. V případě, že k ní dojde, měla by být léčba těmito léky ukončena (viz bod 4.4).

Zatím nebyly provedeny žádné studie interakcí přípravku Rebetol s jinými léčivými přípravky, s výjimkou interferonu alfa-2b a antacid.

Ve farmakokinetických studiích s opakovaným podáváním nebyly mezi přípravkem Rebetol a interferonem alfa-2b zaznamenány žádné farmakokinetické interakce.

Antacida

Současné podání antacid obsahujících hořčík, hliník a simetikon snižovalo biologickou dostupnost přípravku Rebetol podaného v dávce 600 mg; hodnota AUC_{0-24} se snížila o 14 %. Je možné, že snížení biologické dostupnosti v této studii bylo způsobeno zpožděním pasáže přípravku Rebetol či změnou pH. Tato interakce se nepovažuje za klinicky relevantní.

Nukleosidová analoga

Užívání nukleosidových analogů, samotných nebo v kombinaci s ostatními nukleosidy vedlo ke vzniku laktátové acidózy. Z pohledu farmakologie, přípravek Rebetol zvyšuje fosforylaci purinových nukleosidů *in vitro*. Tato aktivita by mohla potencovat riziko laktátové acidózy, indukované analogy purinových nukleosidů (např. didanosinem nebo abakavirem). Společné podávání přípravku Rebetol a didanosinu se nedoporučuje. Byla zaznamenána hlášení mitochondriální toxicity, zvláště laktátové acidózy a pankreatitidy, některá z nich fatální (viz bod 4.4).

U přípravku Rebetol byla hlášena exacerbace anémie, pokud se jako součást léčebného schématu HIV podával zidovudin, přesný mechanismus tohoto jevu však zatím není vysvětlen. Současné užívání přípravku Rebetol se zidovudinem se nedoporučuje kvůli zvýšenému riziku anémie (viz bod 4.4). Je třeba zvážit nahrazení zidovudinu v kombinačním schématu již zavedené antiretrovirové terapie (ART). Je to obzvláště důležité u pacientů s anamnézou anémie navozené zidovudinem.

Potenciál ke vzniku jakýchkoli interakcí může přetrvávat po dobu až dvou měsíců (pětinásobek poločasu pro přípravek Rebetol) po skončení léčby přípravkem Rebetol v důsledku jeho dlouhého poločasu (viz bod 5.2).

Nejsou k dispozici žádné důkazy svědčící pro interakce přípravku Rebetol s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy nebo inhibitory proteáz.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/kontracepce u mužů a žen

Pacientky

Rebetol nesmí užívat těhotné ženy (viz body 4.3 a 5.3). U pacientek je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění (viz bod 5.3). Léčba přípravkem Rebetol nesmí být zahájena, není-li bezprostředně před jejím zahájením k dispozici negativní těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 9 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci; během této doby je nutno každý měsíc provádět rutinní těhotenský test. Pokud k těhotenství během léčby či do 9 měsíců po jejím ukončení přesto dojde, pacientka musí být poučena o významném riziku teratogenního účinku přípravku Rebetol na plod (viz bod 4.4).

Pacienti a jejich partnerky

Je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění partnerek pacientů, kteří užívají Rebetol (viz body 4.3, 4.4 a 5.3). Přípravek Rebetol se akumuluje uvnitř buněk a z těla se uvolňuje velice pomalu. Není známo, zda ribavirin obsažený ve spermatu uplatní svůj potenciální teratogenní nebo genotoxický účinek na lidské embryo/plod. Ačkoliv údaje o přibližně 300 prospektivně sledovaných těhotenstvích s expozicí přípravku Rebetol u otce neprokázaly nárůst rizika malformace ve srovnání s celkovou populací, ani žádný specifický typ malformace, mužským pacientům, nebo jejich partnerkám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby přípravkem Rebetol a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení používali účinnou antikoncepci. Během této doby se každý měsíc musí rutinně provádět těhotenské testy. Muži, jejichž partnerky jsou těhotné, musí být poučeni o používání kondomu k minimalizaci vniknutí přípravku Rebetol do organismu partnerky.

Těhotenství

Užívání přípravku Rebetol během těhotenství je kontraindikováno. V preklinických studiích bylo prokázáno, že přípravek Rebetol je teratogenní a genotoxický (viz body 4.4 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda je přípravek Rebetol vylučován do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům na kojene dítě je nutno kojení před zahájením léčby přerušit.

Fertilita

Preklinické údaje

- Fertilita: Ve studiích na zvířatech vykazoval přípravek Rebetol reverzibilní účinky na spermatogenezi (viz bod 5.3).
- Teratogenita: Významný teratogenní a/nebo embryocidní potenciál přípravku Rebetol byl prokázán u všech zvířecích druhů, u nichž byly tyto studie provedeny, a vyskytoval se při dávkách ve výši až jedné dvacetiny doporučené dávky pro člověka (viz bod 5.3).
- Genotoxicita: Přípravek Rebetol indukuje genotoxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rebetol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje; nicméně další léčivé přípravky používané v kombinaci s přípravkem Rebetol však takový účinek může mít. Proto

pacienti, u nichž se v průběhu léčby objeví zvýšená únava, somnolence nebo zmatenost, musí být poučeni, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejvýznamnější bezpečnostní otázkou přípravku Rebetol je hemolytická anémie, která se objevuje během prvních týdnů léčby. Hemolytická anémie spojená s léčbou přípravkem Rebetol může vést ke zhoršení srdečních funkcí a/nebo ke zhoršení stávající srdeční choroby. U některých pacientů bylo rovněž pozorováno zvýšení hodnot kyseliny močové a nepřímého bilirubinu spojené s hemolýzou.

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodě jsou primárně odvozeny z klinických studií a/nebo nežádoucích účinků ze spontánních hlášení, kdy se přípravek Rebetol používal v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b.

Ohledně dalších nežádoucích účinků hlášených u přípravků používaných v kombinaci s přípravkem Rebetol si, prosím, přečtěte odpovídající SPC..

Pediatrická populace

V kombinaci s peginterferonem alfa-2b

V klinickém hodnocení se 107 dětmi a dospívajícími pacienty (ve věku 3 až 17 let) léčenými kombinací peginterferonu alfa-2b a přípravku Rebetol byla potřebná úprava dávky u 25 % pacientů, nejčastěji kvůli anemii, neutropenii a poklesu tělesné hmotnosti. Profil nežádoucích účinků u dětí a dospívajících byl zpravidla podobný jako u dospělých, jsou však specifické pediatrické obavy týkající se inhibice růstu. V průběhu kombinované léčby pegylovaným interferonem alfa-2b a přípravkem Rebetol trvající až 48 týdnů byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižšímu vzrůstu (viz bod 4.4). Ke snížení tělesné hmotnosti a inhibici růstu docházelo v průběhu léčby velmi často (na konci léčby bylo průměrné snížení od vstupních hodnot hmotnostního a výškového percentilu o 15 percentilů, respektive o 8 percentilů) a byla inhibována rychlost růstu (< 3. percentil u 70 % pacientů).

Na konci 24. týdne následného sledování po léčbě bylo průměrné snížení od vstupních hodnot hmotnostního a výškového percentilu o 3 percentily, respektive 7 percentilů, a u 20 % dětí pokračovala inhibice růstu (rychlost růstu < 3. percentil). Do 5leté dlouhodobé pozorovací studie bylo zařazeno devadesát čtyři ze 107 dětí. Vliv na růst byl nižší u dětí, které byly léčeny po dobu 24 týdnů, než u dětí léčených 48 týdnů. Od doby před léčbou do konce dlouhodobého následného pozorování u dětí léčených 24 nebo 48 týdnů se snížily percentily „výška k věku“ o 1,3, respektive o 9,0 percentilů. Dvacet čtyři procent dětí (11/46) léčených po dobu 24 týdnů a 40 % dětí (19/48) léčených po dobu 48 týdnů mělo pokles „výšky k věku“ mezi dobou před léčbou a koncem 5letého dlouhodobého následného pozorování > 15 percentilů v porovnání s výchozím percentilem před léčbou. U jedenácti procent dětí (5/46) léčených po dobu 24 týdnů a u 13 % dětí (6/48) léčených po dobu 48 týdnů byl na konci 5letého dlouhodobého následného pozorování pozorován pokles výchozích hodnot o > 30 percentilů „výška k věku“. Ohledně tělesné hmotnosti se percentily „hmotnost k věku“ mezi dětmi léčenými po dobu 24 nebo 48 týdnů mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého pozorování snížily o 1,3, respektive o 5,5 percentilů. Ohledně BMI se percentily „BMI k věku“ mezi dětmi léčenými po dobu 24 nebo 48 týdnů mezi dobou před léčbou a koncem dlouhodobého pozorování snížily o 1,8, respektive o 7,5 percentilů. Snížení průměrného výškového percentilu během 1 roku dlouhodobého následného sledování bylo nejzřetelnější u dětí v prepubertálním věku. Pokles skóre výšky, tělesné hmotnosti a BMI Z pozorovaný během léčebné fáze se v porovnání s normativní populací na konci období dlouhodobého pozorování u dětí léčených po dobu 48 týdnů zcela nezhojil (viz bod 4.4).

V léčebné fázi tohoto klinického hodnocení byly u všech subjektů nejvíce převládajícími nežádoucími účinky pyrexie (80 %), bolest hlavy (62 %), neutropenie (33 %), únava (30 %), anorexie (29 %) a

zarudnutí v místě injekce (29 %). Pouze u jednoho subjektu byla léčba přerušena v důsledku nežádoucího účinku (trombocytopenie). Většina nežádoucích účinků hlášených v klinickém hodnocení byla mírného nebo středního stupně závažnosti. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 7 % (8/107) všech subjektů a zahrnovaly bolest v místě injekce (1 %), bolest v končetině (1 %), bolest hlavy (1 %), neutropenii (1 %) a pyrexii (4 %). Významnými nežádoucími účinky vyplývajícími z léčby, ke kterým docházelo v této populaci pacientů, byly nervozita (8 %), agrese (3 %), hněv (2 %), deprese/depresivní nálada (4 %) a hypotyreóza (3 %) a 5 subjektů užívalo léčbu levotyroxinem pro hypotyreózu/zvýšení TSH.

V kombinaci s interferonem alfa-2b

V klinické studii provedené u 118 dětí a dospívajících (ve věku od 3 do 16 let) léčených kombinovanou léčbou interferonem alfa-2b a přípravkem Rebetol přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované populace dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výškového percentilu (střední pokles o 9 percentilů) a hmotnostního percentilu (střední pokles o 13 percentilů). V průběhu 5-letého období následného sledování po léčbě byla střední výška dětí na 44. percentilu, což bylo pod střední hodnotou normativní populace i méně než jejich střední vstupní výška (48. percentil). U dvaceti (21 %) z 97 dětí došlo ke snížení výškového percentilu o více než 15 percentilů, přičemž u 10 z těchto 20 dětí byl na závěr dlouhodobého následného sledování (až 5 let) pokles jejich výškového percentilu ve srovnání s okamžikem zahájení léčby o více než 30 percentilů. Konečná dospělá výška byla k dispozici u 14 z těchto dětí a prokazuje, že u 12 z nich 10 až 12 let po dokončení léčby přetrvávaly výškové deficity > 15 percentilů. V průběhu kombinované léčby interferonem alfa-2b a přípravkem Rebetol trávající až 48 týdnů byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižšímu vzrůstu. Nejzřetelnější bylo snížení průměrného výškového percentilu mezi zahájením léčby a ukončením dlouhodobého následného sledování u dětí před pubertou (viz bod 4.4).

Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6měsíčního následného sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či sebevražedné pokusy častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a somnolence) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a dospívajících vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě injekce, pyrexie, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anemii a neutropenii.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků u pediatrické populace

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 4** vycházejí ze zkušeností ze dvou multicentrických klinických hodnocení u dětí a dospívajících užívajících Rebetol s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4 Nežádoucí účinky přípravku Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b hlášené velmi často, často a méně často během klinických hodnocení u dětí a dospívajících	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté:	Virová infekce, faryngitida
Časté:	Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, nazofaryngitida, streptokoková faryngitida, otitis media, sinusitida, zubní absces, chřipka, orální herpes, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Méně časté:	Pneumonie, askarióza, enterobióza, herpes zoster, celulitida

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté:	Novotvar blíže neurčený
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anémie, neutropenie
Časté:	Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy	
Velmi časté:	Hypotyreóza
Časté:	Hypertyreóza, virilismus
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie, zvýšená chuť k jídlu, snížená chuť k jídlu
Časté:	Hypertriglyceridemie, hyperurikemie
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Deprese, insomnie, emoční labilita
Časté:	Sebevražedné myšlenky, agrese, zmatenost, afektivní labilita, porucha chování, agitovanost, somnambulismus, úzkost, změny nálad, neklid, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Méně časté:	Abnormální chování, depresivní nálada, emoční porucha, strach, noční můra
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať
Časté:	Hyperkineze, tremor, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, zhoršená koncentrace, somnolence, porucha pozornosti, nekvalitní spánek
Méně časté:	Neuralgie, letargie, psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, onemocnění slzné žlázy
Méně časté:	Krvácení spojivky, svědění oka, keratitida, rozmazané vidění, fotofobie
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Srdeční poruchy	
Časté:	Tachykardie, palpitace
Cévní poruchy	
Časté:	Bledost, zrudnutí
Méně časté:	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxe, kašel, nazální kongesce, podráždění nosu, rinorea, kýchání, faryngolaryngeální bolest
Méně časté:	Sípání, nazální diskomfort
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, zvracení, řídká stolice, nauzea
Časté:	Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, aftózní stomatitida, dyspepsie, cheilóza, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubů, onemocnění zubů, žaludeční diskomfort, bolest úst
Méně časté:	Gingivitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Abnormální jaterní funkce
Méně časté:	Hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	

Velmi časté:	Alopecie, vyrážka
Časté:	Pruritus, fotosenzitivní reakce, makulopapulózní vyrážka, ekzém, hyperhidróza, akné, kožní porucha, porucha nehtu, kožní diskolorace, suchá kůže, erytém, modřina
Méně časté:	Porucha pigmentace, atopická dermatitida, kožní exfoliace
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Časté:	Bolest v končetině, bolest zad, svalová kontraktura
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Enuréza, porucha močení, močová inkontinence, proteinurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	<u>Dívky</u> : amenorea, menoragie, porucha menstruace, onemocnění pochvy. <u>Chlapci</u> : testikulární bolest
Méně časté:	<u>Dívky</u> : dysmenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Únava, třesavka, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, astenie, malátnost, podrážděnost
Časté:	Bolest na hrudi, edém, bolest, pocit chladu
Méně časté:	Hrudní diskomfort, bolest obličeje
Vyšetření	
Velmi časté:	Zpomalení rychlosti růstu (snížení výšky a/nebo tělesné hmotnosti vzhledem k věku)
Časté:	Zvýšení thyreotropního hormonu v krvi, zvýšení tyreoglobulinu
Méně časté:	Pozitivní protilátky proti štítné žláze
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté:	Lacerace kůže
Méně časté:	Kontuze

Většina změn laboratorních hodnot v klinickém hodnocení kombinace přípravku Rebetol/peginterferon alfa-2b byla mírného nebo středního stupně. Pokles hemoglobinu, bílých krvinek, trombocytů, neutrofilů a zvýšení bilirubinu může vyžadovat snížení dávky nebo trvalé vysazení léčby (viz bod 4.2). U některých pacientů léčených v klinickém hodnocení přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b byly pozorovány změny v laboratorních hodnotách, tyto hodnoty se však během několika málo týdnů po ukončení léčby vrátily k výchozímu stavu.

Dospělí pacienti

Nežádoucí účinky hlášené s incidencí > 10 % u dospělých pacientů léčených po dobu jednoho roku tobolkami ribavirinu v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b byly také hlášeny i u dětí a dospívajících. Výskyt nežádoucích účinků byl podobný i u nižších incidencí.

Použití ribavirinu v kombinaci s přímo působícími antiviroty (DAA)

Na základě bezpečnostních dat získaných z klinických studií u dospělých užívajících DAA v kombinaci s ribavirinem byly nejčastějšími nežádoucími účinky identifikovány anémie, nauzea, zvracení, astenie, únava, insomnie, kašel, dyspnoe, pruritus a vyrážka. S výjimkou anémie byla většina těchto nežádoucích účinků vyhodnocena jako nezávažná a odezněla bez nutnosti přerušování léčby.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků u dospělých

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 5** vycházejí ze zkušeností z klinických hodnocení u dospělých, dříve neléčených pacientů, kteří byli léčeni po 1 rok, a ze zkušeností z období po uvedení přípravku na trh. V **Tabulce 5** jsou také zmíněny některé nežádoucí účinky, obecně připisované léčbě interferonem, ale hlášené v souvislosti s terapií hepatitidy C (v kombinaci s přípravkem Rebetol). Nahlédněte také do SPC peginterferonu alfa-2b a interferonu alfa-2b kvůli nežádoucím účinkům, které lze připsat monoterapii interferonem. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$);

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5 Nežádoucí účinky přípravku Rebetol v kombinaci s pegylovaným interferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b hlášené během klinických hodnocení nebo po uvedení na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté:	Virová infekce, faryngitida
Časté:	Bakteriální infekce (včetně sepse), mykotická infekce, chřipka, infekce dýchacích cest, bronchitida, herpes simplex, sinusitida, otitis media, rinitida, infekce močových cest
Méně časté:	Infekce dolních cest dýchacích
Vzácné:	Pneumonie*
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté:	Novotvar blíže neurčený
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anémie, neutropenie
Časté:	Hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie
Velmi vzácné:	Aplastická anémie*
Není známo:	Čistá aplazie červené krevní řady, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému	
Méně časté:	Přecitlivělost na lék
Vzácné:	Sarkoidóza*, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená)
Není známo:	Vogt-Koyanagi-Haradův syndrom, systémový lupus erytematos, vaskulitida, akutní reakce z přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, bronchokonstrikce, anafylaxe
Endokrinní poruchy	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie
Časté:	Hyperglykemie, hyperurikemie, hypokalcemie, dehydratace, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemie*
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Deprese, úzkost, emoční labilita, insomnie
Časté:	Sebevražedné myšlenky, psychóza, agresivní chování, zmatenost, agitovanost, hněv, změny nálad, abnormální chování, nervozita, porucha spánku, snížené libido, apatie, abnormální sny, pláč,
Méně časté:	Sebevražedné pokusy, panická ataka, halucinace
Vzácné:	Bipolární porucha*
Velmi vzácné:	Sebevražda*
Není známo:	Vražedné myšlenky*, mánie*, změna duševního stavu
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať, sucho v ústech, zhoršená koncentrace
Časté:	Amnézie, porucha paměti, synkopa, migréna, ataxie, parestezie, dysfonie, ztráta chuti, hypestezie, hyperstezie, hypertonie, somnolence, porucha pozornosti, tremor, dysgeuzie

Méně časté:	Neuropatie, periferní neuropatie
Vzácné:	Záchvaty (křeče)
Velmi vzácné:	Cerebrovaskulární krvácení*, cerebrovaskulární ischemie*, encefalopatie*, polyneuropatie*
Není známo:	Obrna lícního nervu, mononeuropatie
Poruchy oka	
Časté:	Poruchy zraku, rozmazané vidění, konjunktivitida, iritace oka, bolest oka, abnormální vidění, onemocnění slzné žlázy, suché oko
Vzácné:	Retinální krvácení*, retinopatie (včetně makulárního edému)*, okluze retinální arterie*, okluze retinální žíly*, neuritida zrakového nervu*, edém papily*, zhoršení zrakové ostrosti nebo výpadek v zorném poli*, retinální exsudáty
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo, porucha/ztráta sluchu, tinitus, bolest ucha
Srdeční poruchy	
Časté:	Palpitace, tachykardie
Méně časté:	Infarkt myokardu
Vzácné:	Kardiomyopatie, arytmie*
Velmi vzácné:	Srdeční ischemie*
Není známo:	Perikardiální výpotek*, perikarditida*
Cévní poruchy	
Časté:	Hypotenze, hypertenze, zrudnutí
Vzácné:	Vaskulitida
Velmi vzácné:	Periferní ischemie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté:	Dyspnoe, kašel
Časté:	Epistaxe, respirační porucha, kongesce sliznic respiračního traktu, kongesce sliznic vedlejší nosní dutiny, nazální kongesce, rinorea, zvýšená sekrece horních cest dýchacích, faryngolaryngeální bolest, neproduktivní kašel
Velmi vzácné:	Plicní infiltráty*, pneumonitida*, intersticiální pneumonitida*
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
Časté:	Ulcerózní stomatitida, stomatitida, ulcerace v ústech, kolitida, bolest v pravém horním kvadrantu, dyspepsie, gastroezofageální reflux*, glositida, cheilitida, abdominální distenze, krvácení dásní, gingivitida, řídká stolice, porucha zubů, zácpa, flatulence
Méně časté:	Pankreatitida, bolest úst
Vzácné:	Ischemická kolitida
Velmi vzácné:	Ulcerózní kolitida*
Není známo:	Onemocnění periodontu, onemocnění zubů, pigmentace jazyka
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Hepatomegalie, ikterus, hyperbilirubinemie*
Velmi vzácné:	Hepatotoxicita (včetně fatální)*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Alopecie, pruritus, suchá kůže, vyrážka

Časté:	Psoriáza, zhoršená psoriáza, ekzém, fotosenzitivní reakce, makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, noční pocení, hyperhidróza, dermatitida, akné, furunkl, erytém, kopřivka, kožní porucha, modřina, hyperhidróza, abnormální struktura vlasu, porucha nehtu*
Vzácné:	Kožní sarkoidóza
Velmi vzácné:	Stevens-Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza*, erythema multiforme*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Časté:	Artritida, bolest zad, svalové spasmy, bolest v končetině
Méně časté:	Bolest kostí, svalová slabost
Vzácné:	Rhabdomyolýza*, myozitida*
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Časté močení, polyurie, abnormalita moči
Vzácné:	Renální selhání, renální insuficience*
Velmi vzácné:	Nefrotický syndrom*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menoragie, porucha menstruace, dysmenorea, bolest prsu, ovariální porucha, onemocnění vaginy. <u>Muži</u> : impotence, prostatitida, erektilní dysfunkce. Sexuální dysfunkce (nespecifikováno)*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Únava, třesavka, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, astenie, podrážděnost
Časté:	Bolest na hrudi, hrudní diskomfort, periferní otok, malátnost, abnormální pocit, žízeň
Méně časté:	Edém obličeje
Vyšetření	
Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
Časté:	Srdeční šelest

* Protože se přípravek Rebetol vždy předepisuje s alfa-interferonovým přípravkem a vyjmenované nežádoucí účinky zahrnují i ty které odrážejí zkušenosti po uvedení na trh a není tedy možné přesně kvantifikovat jejich frekvenci, výše hlášená frekvence pochází z klinických hodnocení používajících přípravek Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b (pegylovaným nebo nepegylovaným).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vzestup hladiny kyseliny močové a nepřímého bilirubinu spojený s hemolýzou byl pozorován v klinických studiích u některých pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b, ale hladiny se vrátily k normálu do čtyř týdnů po ukončení terapie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích s přípravkem Rebetol podávaným v kombinaci s interferonem alfa-2b bylo jako maximální předávkování hlášeno užití celkové dávky 10 g přípravku Rebetol (50 tobolek x 200 mg) a 39 mil.IU interferonu alfa-2b (13 subkutánních injekcí po 3 mil.IU) v průběhu jediného dne, a to u jednoho pacienta v sebevražedném úmyslu. Pacient byl po dobu dvou dnů sledován na jednotce intenzivní péče, aniž by byly pozorovány jakékoli nežádoucí účinky předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, antivirotika k léčbě infekce HCV, ATC kód: J05AP01.

Mechanismus účinku

Ribavirin (Rebetol) je syntetický nukleosidový analog, u něhož byla *in vitro* prokázána aktivita proti některým RNA i DNA virům. Mechanismus, jímž přípravek Rebetol v kombinaci s dalšími léčivými přípravky účinkuje proti HCV, je zatím neznámý. Perorální formy přípravku Rebetol byly hodnoceny v léčbě chronické hepatitidy C jako monoterapie v několika klinických studiích. Z výsledků těchto studií vyplývá, že monoterapie přípravkem Rebetol nijak neovlivnila eliminaci viru hepatitidy (HCV-RNA) či zlepšení jaterní histologie ani v průběhu 6 až 12 měsíců léčby, ani během 6 měsíců následného sledování.

Klinická účinnost a bezpečnost

V předloženém SPC je pouze popis použití přípravku Rebetol z původního vývoje s (peg)interferonem alfa-2b.

Pediatrická populace

Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

Děti a dospívající ve věku od 3 do 17 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a detekovatelnými hladinami HCV-RNA byli zařazeni do multicentrického klinického hodnocení a užívali Rebetol v dávce 15 mg/kg denně a pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 60 µg/m² jednou za týden po dobu 24 nebo 48 týdnů, podle genotypu HCV a vstupní virové nálože. Všichni pacienti byli sledováni po 24 týdnů po léčbě. Léčeno bylo celkem 107 pacientů, ze kterých bylo 52 % dívek, 89 % bělochů, 67 % s genotypem HCV 1 a 63 % ve věku < 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s hepatitidou C mírného až středního stupně. Vzhledem k nedostatku údajů od dětí s těžkou progresí onemocnění a k potenciálu k nežádoucím účinkům je třeba v této populaci pečlivě zvažovat poměr přínosu a rizika kombinace přípravku Rebetol a pegylovaného interferonu alfa-2b (viz body 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 6**.

Tabulka 6 Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n ^{a,b} (%)) u dětí a dospívajících bez předchozí léčby podle genotypu a trvání léčby – všechny subjekty n = 107		
	24 týdnů	48 týdnů
Všechny genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpověď na léčbu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA za 24 týdnů po léčbě, spodní limit detekce = 125 IU/ml.

b: n = počet subjektů s odpovědí/počet subjektů s daným genotypem a přiřazeným trváním léčby

c: Pacienti s genotypem 3 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 24 týdnů, zatímco pacienti s genotypem 3 a vysokou virovou náloží (≥ 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 48 týdnů.

Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b

Děti a dospívající od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a detekovatelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumné RT-PCR analýzy) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a užívali Rebetol 15 mg/kg denně a interferon alfa-2b 3 mil.IU/m² třikrát týdně po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto

celkem 118 pacientů: 57 % mužského pohlaví, 80 % běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ve věku ≤ 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla v obou multicentrických klinických studiích podobná u dětí a dospívajících jako u dospělých (viz **Tabulka 7**). Vzhledem k nedostatku údajů z těchto dvou multicentrických klinických studií u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu k nežádoucím účinkům, je nutné pečlivé zvážení poměru přínosu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 7**.

Tabulka 7 Setrvalá virologická odpověď u dětí a dospívajících bez předchozí léčby	
	Rebetol 15 mg/kg/den + interferon alfa-2b 3 mil.IU/m² 3x týdně
Celková odpověď ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

a Definována jako HCV RNA pod hranicí detekce s použitím RT-PCR analýzy na konci léčby a během následného sledování

Údaje o dlouhodobé účinnosti

Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

Pětiletá, dlouhodobá, observační studie s následným pozorováním zahrnuje 94 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě v multicentrickém klinickém hodnocení. Z nich šedesát tři vykazovalo setrvalou odpověď. Účelem této studie bylo každoroční vyhodnocení trvalosti setrvalé virologické odpovědi (SVR) a vyhodnocení vlivu přetrvávající virové negativity na klinické výsledky pacientů, kteří 24 týdnů po léčbě kombinací peginterferon alfa-2b a ribavirin trvajících 24 nebo 48 týdnů vykazovali setrvalou odpověď. Na konci 5letého období studii dokončilo 85 % (80/94) ze všech zařazených subjektů a 86 % (54/63) subjektů vykazujících setrvalou odpověď. Během 5 let následného pozorování u žádného z pediatrických pacientů s SVR nedošlo k relapsu.

Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b

Pětileté, dlouhodobé, observační následné klinické hodnocení zahrnovalo 97 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě ve dvou dříve zmiňovaných multicentrických klinických hodnoceních. Toto klinické hodnocení ukončilo 70 % (68/97) ze všech zařazených subjektů, ze kterých se setrvalou odpovědí vyznačovalo 75 % (42/56). Cílem tohoto klinického hodnocení bylo každoročně hodnotit stálost setrvalé virologické odpovědi (SVR) a posoudit vliv pokračující virologické negativity na klinické výsledky u pacientů, u kterých po 48-týdenní léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem odpověď přetrvávala 24 týdnů. V průběhu dlouhodobého následného sledování po ukončení léčby interferonem alfa-2b a ribavirinem přetrvávala setrvalá virologická odpověď u všech pediatrických subjektů, až na jednoho. Kaplan-Meierův odhad pro pokračování setrvalé odpovědi u pediatrických pacientů léčených interferonem alfa-2b a ribavirinem během 5 let je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. U 98 % pacientů (51/52) s normálními hladinami ALT ve 24. týdnu následného sledování přetrvávaly tyto normální hladiny ALT i při jejich poslední návštěvě.

SVR po léčbě chronické virové hepatitidy C nepegylovaným interferonem alfa-2b a přípravkem Rebetol vede k dlouhodobé eliminaci od viru umožňujícímu ústup jaterní infekce a klinické „vyléčení“ chronické virové hepatitidy C. Nevylučuje to však jaterní příhody u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

5.3 Farmakokinetické vlastnosti

V jednodávkové, zkřížené studii ribavirinu u zdravých dospělých subjektů bylo zjištěno, že formulace v tobolce a perorálním roztoku jsou bioekvivalentní.

Absorpce

Po jednorázovém perorálním podání se ribavirin rychle vstřebává (průměrná $T_{\max} = 1,5$ hodiny), po čemž následuje rychlá distribuce a delší fáze vylučování (poločas vstřebání, distribuce a vylučování jedné dávky je 0,05, respektive 3,73 a 79 hodin). Vstřebávání je rozsáhlé s tím, že asi 10 % radioaktivně značené dávky je vyloučeno stolicí. Absolutní biologická dostupnost se však pohybuje mezi 45 % - 65 %, pravděpodobně v důsledku metabolismu první pasáže. Existuje lineární závislost mezi dávkou a AUC_{0-t} po podání jedné dávky ribavirinu v rozmezí 200 - 1 200 mg. Distribuční objem je asi 5 000 l. Ribavirin se neváže na bílkoviny plazmy.

Distribuce

Transport ribavirinu do neplazmatických kompartmentů byl velmi rozsáhle studován v červených krvinkách, kde bylo zjištěno, že přednostně probíhá prostřednictvím rovnovážných nukleosidových přenašečů e_s typu. Tento typ přenašečů se nachází téměř ve všech typech buněk a může vysvětlovat vysoký distribuční objem ribavirinu. Poměr koncentrací ribavirinu v plné krvi a plazmě je přibližně 60 : 1; přebytek ribavirinu v plné krvi je v důsledku hromadění nukleotidů v erytrocytech.

Biotransformace

Ribavirin má dvě metabolické cesty: 1) cestu reverzibilní fosforylace; 2) rozkladnou cestu spočívající v deribosylaci a amidové hydrolyze za vzniku metabolitu triazolkarboxykyseliny. Jak ribavirin, tak jeho metabolity triazolkarboxyamid a triazolkarboxykyselina, jsou také vylučovány ledvinami.

Ukázalo se, že po podání jedné perorální dávky vykazuje ribavirin vysokou farmakokinetickou variabilitu mezi jedinci i u jednoho jedince (variabilita u jednoho jedince cca 30 % u AUC i C_{\max}), což může být způsobeno rozsáhlým metabolismem při prvním průchodu játry a přenosem v rámci krevního kompartmentu a mimo něj.

Eliminace

Při opakovaném podání dávky je ribavirin výrazně akumulován v plazmě s hodnotou AUC_{12hod} šestkrát vyšší u opakovaného podávání než u jednorázové dávky. Po perorálním podání 600 mg dvakrát denně bylo dosaženo rovnovážného stavu přibližně po čtyřech týdnech se středními koncentracemi v plazmě v rovnovážném stavu okolo 2 200 ng/ml. Po skončení dávkování byl poločas kolem 298 hodin, což je pravděpodobně odrazem pomalého vylučování z neplazmatických kompartmentů.

Přestup do semenné tekutiny

Byl zjišťován přestup ribavirinu do semenné tekutiny. Koncentrace ribavirinu v semenné tekutině je v porovnání se sérem 2x vyšší. Systémová expozice ribavirinu po pohlavním styku u partnerky muže léčeného touto látkou byla stanovena a zůstává extrémně limitovaná v porovnání s terapeutickou koncentrací ribavirinu v plazmě.

Vliv potravy

Biologická dostupnost jednotlivé perorálně podané dávky ribavirinu se při současném podání potravy s vysokým obsahem tuku zvýšila (hodnoty AUC_{0-t} a C_{\max} vzrostly o 70 %). Je možné, že zvýšená biologická dostupnost v této studii byla důsledkem opožděného transitu ribavirinu nebo modifikovaného pH. Klinická relevance výsledků získaných v této studii s podáním jediné dávky není známa. V pilotní studii účinnosti léčby byli pacienti instruováni, aby za účelem dosažení maximálních plazmatických koncentrací ribavirinu užívali lék současně s jídlem.

Funkce ledvin

Na základě publikovaných údajů došlo u pacientů s dysfunkcí ledvin ke změně farmakokinetiky po jednorázovém podání ribavirinu (zvýšení AUC_{0-24} i C_{max}) ve srovnání s kontrolními subjekty (clearance kreatininu > 90 ml/min). Průměrná hodnota AUC_{0-24} byla v porovnání s kontrolními subjekty u subjektů s clearance kreatininu mezi 10 a 30 ml/min třikrát vyšší. U subjektů s clearance kreatininu mezi 30 a 50 ml/min byla AUC_{0-24} v porovnání s kontrolními subjekty dvakrát vyšší. K tomu zřejmě dochází v důsledku snížení zdánlivé clearance u těchto pacientů. Koncentrace ribavirinu se hemodialýzou zásadně nemění.

Funkce jater

Farmakokinetika po jednorázovém podání ribavirinu u pacientů s lehkou, mírnou či závažnou dysfunkcí jater (Child-Pughova klasifikace A, B nebo C) je podobná jako u normálních kontrolních subjektů.

Pediatrická populace

Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Rebetol a peginterferonu alfa-2b podávaných ve více dávkách u dětí a dospívajících pacientů s chronickou hepatitidou C byly hodnoceny v klinickém hodnocení. U dětí a dospívajících pacientů užívajících dávku peginterferonu alfa-2b stanovenou podle tělesného povrchu, 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{týden}$, je předpokládán odhad logaritmičticky transformovaného koeficientu expozice během dávkovacího intervalu o 58 % (90 % CI: 141-177 %) vyšší než u dospělých užívajících dávku 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$. Farmakokinetika přípravku Rebetol (normalizovaná podle dávky) byla v tomto klinickém hodnocení podobná jako farmakokinetika hlášená ve dřívějším klinickém hodnocení přípravku Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b u dětí a dospívajících pacientů i u dospělých pacientů.

Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Rebetol tobolky a interferonu alfa-2b podávaných ve více dávkách dětem a dospívajícím s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 8**. Farmakokinetika přípravku Rebetol a interferonu alfa-2b (normalizovaná podle dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo dospívajících.

Tabulka 8 Střední (% CV) farmakokinetické parametry pro interferon alfa-2b a tobolky Rebetol podávané ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C		
PARAMETR	Rebetol 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 mil.IU/m ² 3x týdně (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdánlivá clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro Rebetol; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro interferon alfa-2b

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ribavirin

Ribavirin je embryotoxický či teratogenní, popřípadě obojí, v dávkách hluboko pod doporučenou dávkou pro člověka u všech zvířecích druhů, s nimiž byly studie prováděny. Byly zaznamenány malformace lebky, patra, očí, čelisti, končetin, kostry a trávicího ústrojí. Četnost a závažnost teratogenních účinků se zvyšovaly se stupňující se dávkou. Docházelo ke snížení přežití plodu i mládřat.

V klinické studii toxicity u nedospělých potkanů, v níž se mládřatům podával 7. až 63. den po narození ribavirin v dávce 10, 25 a 50 mg/kg, bylo prokázáno na dávce závislé zpomalení celkového růstu, které

se následně projevilo jako mírné snížení tělesné hmotnosti, temeno-kostrční délky a délky kostí. Po uplynutí doby rekonvalescence byly změny na kosti holenní a stehenní minimální, i když v porovnání s kontrolními subjekty všeobecně statisticky významné, a to u samců při všech dávkováních a u samic při léčbě dvěma nejvyššími dávkami léku. Na kosti se nepozorovaly žádné histopatologické účinky. Nebyl zaznamenán žádný účinek ribavirinu na neurobehaviorální nebo reprodukční vývoj. Plazmatické koncentrace dosažené u mláďat potkanů byly nižší než koncentrace zjištěné při terapeutické dávce u lidí.

Červené krvinky jsou hlavním terčem toxicity ribavirinu ve studiích na zvířatech. Krátce po začátku dávkování se objevila anémie, která je však rychle reverzibilní po ukončení léčby.

V tříměsíčních a šestiměsíčních studiích u myši hodnotící ribavirinem vyvolané účinky na varlata a sperma se vyskytly patologické změny spermatu v dávkách 15 mg/kg a výše. Systémová expozice zvířat těmto dávkám je podstatně nižší než ta, které se dosáhne u lidí terapeutickými dávkami. Po ukončení léčby došlo k téměř úplnému zotavení z ribavirinem vyvolané toxicity varlat do jednoho či dvou spermatogenních cyklů (viz bod 4.6).

Studie genotoxicity prokázaly, že ribavirin vykazuje určitou genotoxickou aktivitu. Ribavirin byl aktivní *in vitro* v transformačním Balb/3T3 testu. Genotoxická aktivita byla pozorována v testu myšičího lymfomu a při dávkách 20-200 mg/kg i při mikronukleárním testu na myších. Dominantní test letality u potkanů byl negativní, což ukazuje, že dojde-li u potkanů k mutacím, tyto nejsou přenášeny samčími gametami.

Konvenční studie kancerogenity u hlodavců s nízkou expozicí ve srovnání s terapeutickou expozicí u lidí (faktor 0,1 u potkanů a 1 u myši) neprokázaly kancerogenitu ribavirinu. Kromě toho ve studii kancerogenity po dobu 26 týdnů za použití heterozygotního p53 (+/-) myšičího modelu, při maximální tolerované dávce 300 mg/kg (faktor plazmatické expozice přibližně 2,5 ve srovnání s expozicí u lidí) ribavirin nevyvolal nádory. Tyto studie naznačují, že kancerogenní potenciál ribavirinu u člověka je nepravděpodobný.

Ribavirin a interferon

Pokud je ribavirin užit v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b, nevyvolává žádné jiné účinky, než jaké byly již dříve pozorovány při jeho užití v monoterapii. Hlavní změnou související s léčbou byla reverzibilní mírná až středně závažná anémie, jejíž závažnost byla větší, než je při anemii vyvolané kteroukoli z účinných látek samostatně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-citrát

Kyselina citronová

Natrium-benzoát (E 211)

Glycerol

Sacharosa

Tekutý krystalizující sorbitol 70 % (E 420)

Propylenglykol (E 1520)

Čištěná voda

Ovocné aroma (obsahující benzylalkohol (E 1519) a propylenglykol)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření je třeba přípravek spotřebovat během jednoho měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku naleznete v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Rebetol perorální roztok 100 ml je balen v lahvičkách ze skla jantarové barvy o objemu 118 ml (barvené sklo EP typ IV, Ph Eur).

Dětský bezpečnostní uzávěr má vnitřní a vnější polypropylenovou vrstvu.

10 ml dávkovací stříkačka pro perorální podání se skládá z polyetylénového pouzdra s bílým polystyrenovým pístem. Kalibrační značky jsou vyznačeny po 0,5 ml v rozmezí 1,5 ml až 10 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/99/107/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. ledna 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží pro tvrdé tobolky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží pro perorální roztok

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

REBETOL – 84, 112, 140, 168 tvrdých tobolek

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebetol 200 mg tvrdé tobolky
ribavirinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje ribavirinum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

84 tvrdých tobolek
112 tvrdých tobolek
140 tvrdých tobolek
168 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/107/001 (84 tvrdých tobolek)
EU/1/99/107/005 (112 tvrdých tobolek)
EU/1/99/107/002 (140 tvrdých tobolek)
EU/1/99/107/003 (168 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rebetol 200 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

Vnitřní obal (blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebetol 200 mg tobolky
ribavirinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Rebetol perorální roztok 40 mg/ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebetol 40 mg/ml perorální roztok
ribavirinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje ribavirinum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje benzylalkohol, propylenglykol, natrium-benzoát, sodík, tekutý krystalizující sorbitol 70 %, sacharosu.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

perorální roztok

1 lahvička se 100 ml

10ml perorální dávkovací stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/107/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rebetol 40 mg/ml perorální roztok

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Rebetol perorální roztok 40 mg/ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebetol 40 mg/ml perorální roztok
ribavirinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje ribavirinum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje benzylalkohol, propylenglykol, natrium-benzoát, sodík, tekutý krystalizující sorbitol 70 %, sacharosu.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

perorální roztok
100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/107/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rebetol 200 mg tvrdé tobolky ribavirinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Rebetol a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rebetol užívat
3. Jak se Rebetol užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Rebetol uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Rebetol a k čemu se používá

Přípravek Rebetol obsahuje léčivou látku ribavirin. Tento léčivý přípravek zastavuje množení viru hepatitidy C. Přípravek Rebetol se nesmí užívat samotný.

V závislosti na genotypu viru hepatitidy C, který máte, může Váš lékař zvolit léčbu kombinací tohoto léčivého přípravku s dalšími léčivými. Dále se mohou naskytnout některá další omezení léčby, pokud jste již dříve byl(a) nebo nebyl(a) léčen(a) pro infekční chronickou hepatitidu C. Váš lékař doporučí nejlepší postup léčby.

Kombinace přípravku Rebetol s dalšími léčivými se používá při léčbě dospělých pacientů s infekcí chronickou hepatitidou C (HCV).

Přípravek Rebetol lze používat u dětských pacientů (děti ve věku 3 let a starší a dospívající), kteří dosud nebyli léčení a u kterých nedošlo k závažnému onemocnění jater.

Pro pediatrické pacienty (děti a dospívající) s tělesnou hmotností méně než 47 kg je k dispozici přípravek ve formě roztoku.

Máte-li jakékoli další otázky ohledně používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rebetol užívat

Neužívejte Rebetol

Přípravek Rebetol neužívejte, pokud cokoliv z následujícího platí pro Vás nebo pro dítě, o které pečujete.

Pokud si nejste jistý(á), **porad'te se předtím, než začnete přípravek Rebetol užívat, se svým lékařem** nebo lékárníkem.

- jste **alergický(á)** na ribavirin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jste **těhotná či plánujete otěhotnět** (viz bod „Těhotenství a kojení“).

- **kojíte.**
- jste měl(a) za posledních 6 měsíců potíže se **srdcem.**
- trpíte jakýmkoli **krevními chorobami**, například anemií (nízký počet červených krvinek), talasemií a srpkovitou anemií.

Připomenutí: Přečtěte si, prosím, bod „Neužívejte“ příbalové informace pro další léčivé přípravky používané v kombinaci s tímto léčivým přípravkem.

Upozornění a opatření

S kombinační terapií ribavirinem a (peg)interferonem alfa je spojeno několik závažných nežádoucích účinků. Tyto účinky zahrnují:

- Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém (jako jsou deprese, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu a agresivní chování atd.). Pokud zaznamenáte, že se u Vás objevují deprese nebo pokud máte sebevražedné myšlenky nebo se u Vás projeví změny chování, určitě vyhledejte pohotovost. Můžete zvážit, že požádáte člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vás sledovali s ohledem na známky deprese nebo změny chování.
- Těžké oční poruchy.
- Poruchy zubů a paradontu: u pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s (peg)interferonem alfa-2b byly hlášeny poruchy zubů a dásní. Zuby si musíte čistit důkladně dvakrát denně a musíte pravidelně chodit na zubní prohlídky. U některých pacientů se navíc může objevit zvracení. Pokud se u Vás tento nežádoucí účinek objeví, nezapomeňte si poté důkladně vypláchnout ústa.
- Neschopnost dosáhnout plné tělesné výšky dospělého člověka u některých dětí a dospívajících.
- Zvýšení hormonu štítné žlázy (TSH) u dětí a dospívajících.

Pediatrická populace

Pokud pečujete o dítě a lékař se rozhodne, že neodloží léčbu kombinací s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b do dospělosti, je důležité, abyste byl(a) srozuměn(a) s tím, že tato kombinační terapie vyvolává zpomalení růstu, které může být u některých pacientů nevratné.

Kromě toho se u pacientů užívajících přípravek Rebetol vyskytly tyto příhody:

Hemolýza: přípravek Rebetol může způsobit rozpad červených krvinek, který má za následek chudokrevnost, která může ovlivnit funkci srdce nebo zhoršit příznaky srdečního onemocnění.

Pancytopenie: pokud je přípravek Rebetol užíván v kombinaci s peginterferonem, může způsobit pokles v počtu krevních destiček a červených a bílých krvinek.

Budou provedeny **standardní krevní testy** ke kontrole krve, funkce ledvin a jater.

- V pravidelných intervalech Vám budou prováděny krevní testy, které lékaři pomohou při posouzení účinnosti léčby.
- V závislosti na výsledcích těchto testů může lékař změnit/přizpůsobit počet tvrdých tobolek, které Vy nebo dítě, o něž pečujete, užíváte, předepsat jinou velikost balení tohoto léčivého přípravku a/nebo změnit délku užívání této léčby.
- Pokud máte vážné potíže s ledvinami či játry, nebo se u Vás takové potíže objeví, bude léčba ukončena.

Neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás při užívání této léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (například potíže s dýcháním, sípání nebo vyrážka).

Informujte svého lékaře, pokud cokoliv z níže uvedeného platí pro Vás nebo pro dítě, o které pečujete:

- jste žena ve věku, kdy byste mohla **otěhotnět** (viz bod „Těhotenství a kojení“).
- jste **muž** a Vaše partnerka je ve věku, kdy by mohla otěhotnět (viz bod „Těhotenství a kojení“).
- dříve jste trpěl(a) závažným onemocněním **srdce** nebo onemocněním srdce trpíte v současnosti.
- máte kromě hepatitidy C další problémy s **játry**.
- máte problémy s **ledvinami**.

- máte **HIV** (virus lidské imunodeficiency) nebo jste kdykoli v minulosti měl(a) problémy s imunitním systémem.

Přečtěte si, prosím, příbalovou informaci k přípravku s (peg)interferonem alfa, kde naleznete podrobnější informace o těchto otázkách týkajících se bezpečnosti.

Připomenutí: Přečtěte si, prosím, bod „Upozornění a opatření“ příbalové informace k dalším přípravkům, které se používají v kombinaci s přípravkem Rebetol, dříve, než začnete užívat kombinovanou léčbu.

Použití u dětí a dospívajících

Pokud dítě váží méně než 47 kg nebo není schopno polykat, je k dispozici přípravek Rebetol perorální roztok.

Další léčivé přípravky a Rebetol

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud Vy nebo dítě, o které pečujete, užíváte, v nedávné době jste užíval(a)(o) nebo možná budete(bude) užívat:

- azatioprin je lék, který potlačuje imunitní systém, užívání tohoto léku v kombinaci s přípravkem Rebetol může zvyšovat riziko rozvoje závažných krevních chorob.
- léky proti viru lidské imunodeficiency (HIV) [nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (**NRTI**) a/nebo kombinovanou antiretrovirovou léčbu (**cART**):
 - Užívání tohoto léčivého přípravku v kombinaci s interferonem alfa a léčivem účinkujícím proti HIV může zvyšovat riziko laktátové acidózy, selhání jater a rozvoje krevních abnormalit (snížení počtu červených krvinek, které přenášejí kyslík, určitých bílých krvinek, které bojují s infekcí, a krevních destiček, které pomáhají srážet krev).
 - U **zidovudinu** či **stavudinu** není jisté, zda tento léčivý přípravek nezmění způsob fungování těchto léků. Proto Vám budou pravidelně prováděny krevní testy, aby se zjistilo, zda se HIV infekce nezhoršuje. Pokud ke zhoršení dojde, rozhodne Váš lékař, zda je či není třeba změnit léčbu přípravkem Rebetol. Navíc by mohlo být u pacientů užívajících **zidovudin** s **ribavirinem** v kombinaci s **interferony alfa** zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek). Užívání zidovudinu a ribavirinu v kombinaci s interferony alfa se proto nedoporučuje.
 - Vzhledem k riziku laktátové acidózy (hromadění kyseliny mléčné v těle) a pankreatitidy se nedoporučuje společné podávání **ribavirinu** a **didanosinu** a neměl by se současně podávat **ribavirin** a **stavudin**.
 - Současně infikovaní pacienti s pokročilým onemocněním jater, kteří užívají cART, mohou být ve zvýšeném riziku zhoršení funkce jater. Přidání léčby interferonem alfa samotným nebo v kombinaci s ribavirinem může zvyšovat riziko v této podskupině pacientů.

Připomenutí: Přečtěte si, prosím, bod „Další léčivé přípravky“ příbalové informace k dalším přípravkům, které se používají v kombinaci s přípravkem Rebetol, dříve, než začnete užívat kombinovanou léčbu s tímto léčivým přípravkem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste **těhotná**, nesmíte užívat tento léčivý přípravek. Tento léčivý přípravek může být velmi škodlivý pro Vaše nenarozené dítě (zárodek).

Pacienti i pacientky musí být při pohlavních aktivitách **zvláště opatrní**, může-li dojít k otěhotnění:

- **Dívka** nebo **žena** v plodném věku:
Musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 9 měsíců po jejím ukončení. Během léčby a po dobu 9 měsíců po poslední dávce musíte používat účinnou antikoncepci. O tom se poradte s lékařem.
- **Muži:**
Při pohlavním styku s těhotnou ženou **používejte kondom**. Tím se sníží možnost zanechání zbytků ribavirinu v těle ženy.

Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, je však v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení.

Vy nebo Vaše partnerka musíte během užívání přípravku Rebetol a po dobu 6 měsíců po jeho skončení používat účinnou antikoncepci. O tom byste se měl(a) poradit s lékařem (viz bod „Neužívejte Rebetol“).

Pokud jste **kojící** žena, nesmíte užívat tento léčivý přípravek. Než začnete užívat tento léčivý přípravek, přerušte kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek neovlivňuje Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje; nicméně, další přípravky, které se používají v kombinaci s přípravkem Rebetol, Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje ovlivnit mohou. Neříďte proto motorová vozidla a neobsluhujte stroje, pokud se z léčby cítíte unavený(á), ospalý(á) nebo zmatený(á).

Rebetol obsahuje laktózu

Každá tobolka obsahuje malé množství **laktózy**.

Pokud Vám Váš lékař řekl, že **nesnášíte některé cukry**, poradte se se svým lékařem předtím, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Rebetol obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Rebetol užívá

Obecné informace o užívání tohoto léčivého přípravku:

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Neužívejte větší dávku, než Vám bylo doporučeno, a lék užívejte tak dlouho, jak bylo předepsáno.

Váš lékař stanovil velikost dávky tohoto léčivého přípravku na základě Vaší tělesné hmotnosti nebo tělesné hmotnosti dítěte, o které pečujete.

Dospělí

Doporučená dávka a trvání léčby přípravkem Rebetol závisí na hmotnosti pacienta a lécích, které se užívají v kombinaci s ním.

Použití u dětí a dospívajících

Dávkování u dětí starších 3 let a dospívajících závisí na hmotnosti pacienta a lécích, které se užívají v kombinaci s ním. Doporučená dávka přípravku Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b je uvedena v následující tabulce.

Dávka přípravku Rebetol založená na tělesné hmotnosti, pokud se používá v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b u dětí starších 3 let a dospívajících		
Pokud dítě/dospívající váží (kg)	Obvyklá denní dávka přípravku Rebetol	Počet 200mg tobolek
47 - 49	600 mg	1 tobolka ráno a 2 tobolky večer
50 - 65	800 mg	2 tobolky ráno a 2 tobolky večer
> 65	Viz dávka pro dospělé	

Tvrdé tobolky přípravku Rebetol se polykají ústy v průběhu jídla a zapíjejí se vodou. Tvrdé tobolky se nesmí žvýkat. Pro děti nebo dospívající, kteří nemohou polykat tvrdou tobolku, je k dispozici perorální roztok tohoto léčivého přípravku.

Připomínka: Tento léčivý přípravek se při infekci virem hepatitidy C podává v kombinaci s dalšími léky. Pro úplnou informovanost se seznamte rovněž s bodem „Jak se používá“ příbalové informace k dalším lékům používaným v kombinaci s přípravkem Rebetol.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rebetol, než jste měl(a)

Co nejdříve kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rebetol

Užijte/podejte zapomenutou dávku co nejdříve tentýž den. Pokud jste zmeškali celý den, poraďte se se svým lékařem. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i kombinace tohoto léčivého přípravku s dalšími léky nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, mohou vyžadovat lékařskou pomoc.

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodu byly pozorovány především při užívání ribavirinu v kombinaci s přípravky obsahujícími interferon.

Když byl tento přípravek použit v klinických studiích u dospělých v kombinaci s jinými léky k léčbě hepatitidy C (nazývané také přímá antivirotika), nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s tímto přípravkem byla anémie (nízký počet červených krvinek), pocit na zvracení, zvracení, únava, vyčerpání, nespavost, kašel, dušnost, svědění a vyrážka.

Informace o nežádoucích účincích ostatních léčivých přípravků, které se používají v kombinaci s ribavirinem, naleznete také v příbalových informacích těchto léčivých přípravků.

Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků při léčbě kombinací s dalšími léky:

- bolest na hrudi nebo dlouhodobější kašel; změny srdečního rytmu, upadání do bezvědomí,
- zmatenost, pocity deprese, sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování, sebevražedný pokus, myšlenky na ohrožení života jiných osob,
- pocity necitlivosti nebo brnění,
- poruchy spánku, myšlení nebo soustředění,
- závažné bolesti žaludku, černé nebo dehtové zbarvení stolice, stopy krve ve stolici nebo v moči, bolest ve spodní části zad nebo v boku,
- bolestivé nebo obtížné močení,
- závažné krvácení z nosu,
- horečka či zimnice začínající po několika týdnech léčby,
- problémy se zrakem či sluchem,
- závažná kožní vyrážka nebo zarudnutí.

U kombinované léčby tímto léčivým přípravkem ve formě tvrdých tobolek a alfa-interferonovým přípravkem byly **u dospělých** hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- snížení počtu červených krvinek (které může způsobovat únavu, dušnost, závrať), snížení počtu bílých krvinek neutrofilů (to Vás činí náchylnějším k různým infekcím),
- potíže se soustředěním, pocity úzkosti nebo nervozity, změny nálady, pocity deprese nebo podrážděnost, pocit únavy, potíže s usínáním či spaním,
- kašel, sucho v ústech, faryngitida (bolest v hrdle),
- průjem, závrať, horečka, chřipkové příznaky, bolest hlavy, nevolnost, třesavka, virová infekce, zvracení, slabost,
- ztráta chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, bolest žaludku,

- suchá kůže, podráždění, vypadávání vlasů, svědění, bolest svalů, bolesti svalů, bolest v kloubech a svalech, vyrážka.

Často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- snížení počtu krevních destiček srážejících krev, které může vést ke snadné tvorbě modřin a spontánnímu krvácení, snížení počtu určitých bílých krvinek zvaných lymfocyty, které pomáhají bojovat s infekcí, snížení aktivity štítné žlázy (které u Vás může navodit pocit únavy, deprese, zvýšení Vaší citlivosti na chlad a další příznaky), nadbytek cukru nebo kyseliny močové (jako u dny) v krvi, snížená hladina vápníku v krvi, závažná anémie,
- plísňové nebo bakteriální infekce, pláč, agitovanost (neklid), ztráta paměti, porucha paměti, nervozita, abnormální chování, agresivní chování, vztek, pocity zmatenosti, ztráta zájmu, duševní porucha, změny nálady, neobvyklé sny, potřeba sebeublížení, pocity ospalosti, potíže se spaním, ztráta zájmu o sex nebo neschopnost styku, závrať (pocit točení hlavy),
- rozmazané nebo abnormální vidění, podráždění nebo bolesti nebo infekce očí, suché nebo slzící oči, změny Vašeho sluchu nebo hlasu, zvonění v uších, ušní infekce, bolest ucha, opar (herpes simplex), změna chuti, ztráta chuti, krvácení z dásně nebo vředy v ústech, pocit pálení jazyka, bolest jazyka, zánět dásní, problémy se zuby, migréna, infekce dýchacích cest, sinusitida (zánět vedlejších nosních dutin), krvácení z nosu, suchý kašel, rychlé nebo obtížné dýchání, ucpaný nos nebo výtok z nosu, žízeň, onemocnění zubů,
- srdeční šelest (abnormální zvuk při srdeční frekvenci), bolest nebo nepříjemný pocit na hrudi, pocit na omdlení, pocit, kdy se člověk necítí dobře, zrudnutí, zvýšené pocení, nesnášenlivost tepla a nadměrné pocení, nízký nebo vysoký krevní tlak, palpitace (bušení srdce), rychlá srdeční frekvence,
- nadmutí, zácpa, porucha trávení, plynatost (flatus), zvýšená chuť k jídlu, podrážděný tračník, podráždění prostaty, žloutenka (žlutá kůže), řídké stolice, bolest na pravé straně kolem Vašich žeber, zvětšená játra, podráždění žaludku, častá potřeba močit, větší množství moči než obvykle, infekce močových cest, abnormální moč,
- obtížná, nepravidelná nebo žádná menstruace, abnormálně silné a prodloužené menstruační období, bolestivá menstruace, porucha vaječníku nebo pochvy, bolest prsů, problémy s erekcí
- abnormální struktura vlasů, akné, zánět kloubů, modřiny, ekzém (zánět, zarudnutí, svědění a suchá kůže s možnými mokvajícími lézemi), kopřivka, zvýšená nebo snížená citlivost na dotyk, porucha nehtu, svalové křeče, necitlivost nebo pocit brnění, bolest končetiny, bolest v kloubech, třes rukou, lupénka, naběhlé a oteklé ruce a kotníky, citlivost na sluneční záření, vyrážka s vyvýšenými bodovými lézemi, zarudnutí kůže nebo porucha kůže, otok obličeje, zduřelé žlázy (zduřelé mízní uzliny), napnuté svaly, nádor (nespecifikovaný), nestabilita při chůzi, poruchy hospodaření s vodou.

Méně často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- sluchové a zrakové přeludy,
- srdeční záchvat, panická ataka,
- přecitlivělá reakce na léčbu,
- zánět slinivky břišní, kostní bolest, diabetes mellitus (cukrovka),
- svalová slabost.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí):

- záchvaty (křeče),
- zápal plic,
- revmatoidní artritida, problémy s ledvinami,
- černá nebo krvavá stolice, intenzivní bolest břicha,
- sarkoidóza (onemocnění charakterizované přetrvávající horečkou, úbytkem tělesné hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz),
- vaskulitida (zánětlivé onemocnění cév).

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí):

- sebevražda,
- mrtvice (cévní mozkové příhody).

Nežádoucí účinky, u kterých není známa četnost (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- myšlenky na ohrožení života jiných osob,
- mánie (nadměrné nebo bezdůvodné nadšení),
- perikarditida (zánět osrdečníku), perikardiální výpotek [hromadění tekutiny mezi perikardem (osrdečníkem) a samotným srdcem],
- změna barvy jazyka.

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

U kombinované léčby tímto léčivým přípravkem a přípravkem interferonu alfa-2b byly **u dětí a dospívajících** hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- snížení počtu červených krvinek (které může způsobovat únavu, dušnost, závrať), snížení počtu neutrofilů (které zvyšuje Vaši náchylnost k různým infekcím),
- snížení aktivity štítné žlázy (které u Vás může navodit pocit únavy, deprese, zvýšení Vaší citlivosti na chlad a další příznaky),
- pocity deprese nebo podrážděnosti, pocit žaludeční nevolnosti, pocit, kdy se člověk necítí dobře, změny nálady, pocit únavy, potíže s usínáním či spaním, virová infekce, slabost,
- průjem, závrať, horečka, chřipkové příznaky, bolest hlavy, ztráta nebo zvýšení chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, snížení rychlosti růstu (hmotnosti a výšky), bolest na pravé straně žebér, faryngitida (bolest v hrdle), třesavka, bolest žaludku, zvracení,
- suchá kůže, vypadávání vlasů, podrážděnost, svědění, bolest svalů, pobolívání svalů, bolest v kloubech a svalech, vyrážka.

Často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- snížení počtu krevních destiček srážejících krev (které může vést ke snadné tvorbě modřin a spontánnímu krvácení),
- nadbytek triglyceridů v krvi, nadbytek kyseliny močové (jako u dny) v krvi, zvýšená činnost štítné žlázy (což může způsobovat nervozitu, nesnášenlivost tepla a nadměrné pocení, úbytek tělesné hmotnosti bušení srdce, třesy),
- agitovanost (neklid), vztek, agresivní chování, porucha chování, potíže se soustředěním, emoční nestabilita, upadání do bezvědomí, pocit úzkosti nebo nervozity, pocit chladu, pocit zmatenosti, pocit neklidu, pocit ospalosti, nedostatek zájmu nebo pozornosti, změny nálady, bolest, nekvalitní spánek, náměsíčnost, sebevražedný pokus, potíže se spaním, neobvyklé sny, potřeba sebeublížení,
- bakteriální infekce, prosté nachlazení, plísňové infekce, abnormální vidění, suché nebo slzící oči, ušní infekce, podráždění nebo bolesti nebo infekce očí, změna chuti, změny Vašeho hlasu, opary, kašel, zánět dásní, krvácení z nosu, podráždění nosu, bolest úst, faryngitida (bolest v hrdle), rychlé dýchání, infekce dýchacích cest, olupující se rty a praskliny v ústních koutcích, dušnost, sinusitida (zánět vedlejších nosních dutin), kýčání, bolestivost úst, bolest jazyka, ucpaný nos nebo výtok z nosu, bolest v hrdle, bolest zubů, zubní absces, porucha zubů, závrať (pocit točení hlavy), slabost,
- bolest na hrudi, zrudnutí, palpitace (bušení srdce), rychlá srdeční frekvence,
- abnormální jaterní funkce,
- pálení žáhy, bolest zad, noční pomočování, zácpa, porucha žaludku, jícnu nebo konečníku, inkontinence, zvýšená chuť k jídlu, zánět sliznice žaludku a střev, podráždění žaludku, řídká stolice,
- porucha močení, infekce močových cest,
- obtížné, nepravidelné nebo chybějící menstruace, abnormálně silné a prodloužené menstruační období, porucha pochvy, zánět pochvy, bolest varlete, rozvoj mužských tělesných rysů,
- akné, modřiny, ekzém (zánět, zarudnutí, svědění a suchá kůže s možnými mokvajících lézemi), zvýšená nebo snížená citlivost na dotek, zvýšené pocení, zvýšení svalových pohybů, napětí ve svalech, bolest končetiny, porucha nehtu, necitlivost nebo pocit brnění, bledá kůže, vyrážka s vyvýšenými bodovými lézemi, třes rukou, zarudnutí kůže nebo porucha kůže, odbarvení kůže, kůže citlivá na sluneční záření, kožní rána, otok podmíněný nadbytkem vody, zduřelé žlázy (zduřelé mízní uzliny), třes, nádor (nespecifikovaný)

Méně často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- abnormální chování, emoční porucha, strach, noční můry,
- krvácení spojivky, rozmazané vidění, ospalost, nesnášenlivost světla, svědicí oči, bolest obličeje, zánět dásní,
- nepříjemný pocit na hrudi, obtížné dýchání, plicní infekce, nepříjemný pocit v nose, zápal plic, sípání,
- nízký krevní tlak,
- zvětšená játra,
- bolestivá menstruace,
- svědění v oblasti konečníku (roupy nebo škrkavky), puchýřnatá vyrážka (pásový opar), snížená citlivost na dotyk, svalové záškuby, bolest kůže, bledost, olupování kůže, zarudnutí, otok.

U dospělých, dětí a dospívajících byly také hlášeny pokusy o sebepoškození.

Tento léčivý přípravek v kombinaci s alfa-interferonovým přípravkem může také způsobovat:

- aplastickou anemii, čistou aplazii červené krevní řady (stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek); což vyvolává závažnou anemii, mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a nedostatek energie,
- bludy,
- infekce horních a dolních cest dýchacích
- zánět slinivky břišní,
- těžké vyrážky, které mohou být spojeny s puchýři v ústech, dutině nosní, na očích a dalších sliznicích (erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom), toxickou epidermální nekrolýzu (zpuchýřování a odlupování povrchové vrstvy kůže).

U kombinace tohoto léčivého přípravku a přípravku s interferonem alfa byly také hlášeny následující další nežádoucí účinky:

- abnormální myšlenky, sluchové nebo zrakové přeludy, změna duševního stavu, dezorientace,
- angioedém (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížnému polykání či dýchání),
- Vogt-Koyanagi-Haradův syndrom (autoimunitní zánětlivá porucha postihující oči, kůži a membrány uší, mozku a páteřní míchy),
- zúžení průdušek a anafylaxe (těžká, celotělová alergická reakce), konstantní kašel,
- potíže s očima včetně poškození sítnice, ucpaní sítnicové tepny, zánětu zřakového nervu, otoku očí a vatovitých ložisek (bílá depozita na sítnici),
- zvětšení břicha, pálení žáhy, potíže se střevními pohyby nebo bolestivé střevní pohyby,
- reakce akutní přecitlivělosti včetně kopřivky, modřiny, intenzivní bolest v končetině, bolest dolní končetiny nebo stehna, ztráta rozsahu pohybu, ztuhlost, sarkoidóza (onemocnění charakterizované přetrvávající horečkou, poklesem tělesné hmotnosti, bolestí a otoky kloubů, kožními lézemi a oteklými žlázami).

Tento léčivý přípravek v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b může také vyvolávat:

- tmavou, zkalenou nebo abnormálně zbarvenou moč,
- potíže s dýcháním, změny ve způsobu, jak bije Vaše srdce, bolest na hrudi, bolest vyzařující do levé paže, bolest čelistí
- ztrátu vědomí,
- ztrátu funkce, pokles nebo ztrátu síly obličejových svalů, ztrátu citlivosti,
- ztrátu zraku

Jakmile se u Vás objeví jakýkoli z těchto nežádoucích účinků, Vy nebo osoba, která Vás ošetřuje, byste měli neprodleně zavolat Vašemu lékaři.

Pokud jste **dospělý pacient infikovaný současně HCV/HIV a užíváte léčbu proti HIV**, přidání tohoto léčivého přípravku a peginterferonu alfa může u Vás zvýšit riziko zhoršení funkce jater (kombinovanou antiretrovirovou léčbou (cART)), a zvýšit Vaše riziko laktátové acidózy, selhání jater

a rozvoje krevních abnormalit (snížení počtu červených krvinek, které přenášejí kyslík, určitých bílých krvinek, které bojují proti infekci, a krevních destiček, které slouží ke srážení krve) (NRTI).

U pacientů infikovaných současně HCV/HIV, kteří užívají cART, se vyskytly při kombinaci přípravku Rebetol tvrdé tobolky a peginterferonu alfa-2b následující další nežádoucí účinky (neuvezené výše, mezi nežádoucími účinky u dospělých)

- snížená chuť k jídlu,
- bolest zad,
- snížení počtu lymfocytů CD4,
- poruchy látkové přeměny tuků,
- zánět jater,
- bolest končetiny,
- orální kandidóza (moučnivka v ústech),
- abnormality různých laboratorních hodnot v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Rebetol uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nepoužívejte tento přípravek bez porady s lékařem či lékárníkem, pokud si všimnete změny ve vzhledu tvrdých tobolek.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Rebetol obsahuje

- Léčivou látkou je ribavirinum 200 mg.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy (40 mg), sodná sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát. Obal tobolky se skládá ze želatiny a oxidu titaničitého (E 171). Potisk tobolky obsahuje šelak, propylenglykol (E 1520), koncentrovaný roztok amoniaku, hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Jak Rebetol vypadá a co obsahuje toto balení

Tento léčivý přípravek je bílá, neprůsvitná, tvrdá tobolka, potíštěná modrým inkoustem.

Tento léčivý přípravek je dostupný v různých velikostech balení obsahujících 84, 112, 140 nebo 168 tobolek po 200 mg k polykání.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Lékař Vám předepíše takové balení, které pro Vás bude nejvhodnější.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 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 Α.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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rebetol 40 mg/ml perorální roztok ribavirinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Rebetol a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rebetol užívat
3. Jak se Rebetol užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Rebetol uchovávat
6. Obsah balení a další informace

Tato příbalová informace obsahuje informace pro pediatrického pacienta (děti nebo dospívající ve věku 3 až 17 let) nebo pro jeho rodiče či pečovatele.

1. Co je Rebetol a k čemu se používá

Přípravek Rebetol obsahuje léčivou látku ribavirin. Tento léčivý přípravek zastavuje množení mnoha typů virů, včetně viru hepatitidy C. Rebetol se nesmí užívat samotný.

Kombinace přípravku Rebetol s dalšími léčivy se používá při léčbě pacientů s infekcí chronickou hepatitidou C (HCV). Přípravek Rebetol lze používat u dospělých a dětských pacientů (děti ve věku 3 let a starší a dospívající), kteří dosud nebyli léčeni a u kterých nedošlo k závažnému onemocnění jater.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Rebetol užívat

Neužívejte Rebetol

Přípravek Rebetol neužívejte, pokud cokoliv z následujícího platí pro Vás nebo pro dítě, o které pečujete.

Pokud si nejste jistý(á), **porad'te se** předtím, než začnete přípravek Rebetol užívat, **se svým lékařem** nebo lékárníkem.

- jste **alergický(á)** na ribavirin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jste **těhotná či plánujete otěhotnět** (viz bod „Těhotenství a kojení“).
- **kojíte**.
- jste měl(a) za posledních 6 měsíců potíže **se srdcem**.
- trpíte jakýmkoli **krevními chorobami**, například anemií (nízký počet červených krvinek), talasemií a srpkovitou anemií.

Připomenutí: Přečtěte si, prosím, bod „Neužívejte“ příbalové informace pro další léčivé přípravky používané v kombinaci s tímto léčivým přípravkem.

Upozornění a opatření

S kombinační terapií ribavirinem a (peg)interferonem alfa je spojeno několik závažných nežádoucích účinků. Tyto účinky zahrnují:

- Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém (jako jsou deprese, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu a agresivní chování atd.). Pokud zaznamenáte, že se u Vás objevují deprese nebo pokud máte sebevražedné myšlenky nebo se u Vás projeví změny chování, určitě vyhledejte pohotovost. Můžete zvážit, že požádáte člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vás sledovali s ohledem na známky deprese nebo změny chování.
- Těžké oční poruchy.
- Poruchy zubů a paradontu: u pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s (peg)interferonem alfa-2b byly hlášeny poruchy zubů a dásní. Zuby si musíte čistit důkladně dvakrát denně a musíte pravidelně chodit na zubní prohlídky. U některých pacientů se navíc může objevit zvracení. Pokud se u Vás tento nežádoucí účinek objeví, nezapomeňte si poté důkladně vypláchnout ústa.
- Neschopnost dosáhnout plné tělesné výšky dospělého člověka u některých dětí a dospívajících.
- Zvýšení hormonu štítné žlázy (TSH) u dětí a dospívajících.

Pediatrická populace

Pokud pečujete o dítě a lékař se rozhodne, že neodloží léčbu kombinací s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b do dospělosti, je důležité, abyste byl(a) srozuměn(a) s tím, že tato kombinační terapie vyvolává zpomalení růstu, které může být u některých pacientů nevratné.

Kromě toho se u pacientů užívajících přípravek Rebetol vyskytly tyto příhody:

Hemolýza: přípravek Rebetol může způsobit rozpad červených krvinek, který má za následek chudokrevnost, která může ovlivnit funkci srdce nebo zhoršit příznaky srdečního onemocnění.

Pancytopenie: pokud je přípravek Rebetol užíván v kombinaci s peginterferonem, může způsobit pokles v počtu krevních destiček a červených a bílých krvinek.

Budou provedeny standardní krevní testy ke kontrole krve, funkce ledvin a jater.

- V pravidelných intervalech Vám budou prováděny krevní testy, které lékaři pomohou při posouzení účinnosti léčby.
- V závislosti na výsledcích těchto testů může lékař změnit/přizpůsobit užívanou dávku a/nebo změnit délku užívání této léčby.
- Pokud máte vážné potíže s ledvinami či játry, nebo se u Vás takové potíže objeví, bude léčba ukončena.

Neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás při užívání této léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (například potíže s dýcháním, sípání nebo vyrážka).

Informujte svého lékaře, pokud cokoliv z níže uvedeného platí pro Vás nebo pro dítě, o které pečujete:

- jste žena ve věku, kdy byste mohla **otěhotnět** (viz bod „Těhotenství a kojení“).
- jste **muž** a Vaše partnerka je ve věku, kdy by mohla otěhotnět (viz bod „Těhotenství a kojení“).
- dříve jste trpěl(a) závažným onemocněním **srdce** nebo onemocněním srdce trpíte v současnosti.
- máte kromě hepatitidy C další problémy s **játry**.
- máte problémy s **ledvinami**.
- máte **HIV** (virus lidské imunodeficiency) nebo jste kdykoli v minulosti měl(a) problémy s imunitním systémem.

Přečtěte si, prosím, příbalovou informaci k přípravku s (peg)interferonem alfa, kde naleznete podrobnější informace o těchto otázkách týkajících se bezpečnosti.

Připomenutí: Přečtěte si, prosím, bod „Upozornění a opatření“ příbalové informace k dalším přípravkům, které se používají v kombinaci s přípravkem Rebetol, dříve, než začnete užívat kombinovanou léčbu.

Další léčivé přípravky a Rebetol

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud Vy nebo dítě, o které pečujete, užíváte, v nedávné době jste užíval(a)(o) nebo možná budete(bude) užívat:

- azatioprin je lék, který potlačuje imunitní systém, užívání tohoto léku v kombinaci s přípravkem Rebetol může zvyšovat riziko rozvoje závažných krevních chorob.
- léky proti viru lidské imunodeficiencie (HIV) [nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (**NRTI**) a/nebo kombinovanou antiretrovirovou léčbu (**cART**)]:
 - Užívání tohoto léku v kombinaci s interferonem alfa a léčivem účinkujícím proti HIV může zvyšovat riziko laktátové acidózy, selhání jater a rozvoje krevních abnormalit (snížení počtu červených krvinek, které přenášejí kyslík, určitých bílých krvinek, které bojují s infekcí, a krevních destiček, které pomáhají srážet krev).
 - U **zidovudinu** či **stavudinu** není jisté, zda tento léčivý přípravek nezmění způsob fungování těchto léků. Proto Vám budou pravidelně prováděny krevní testy, aby se zjistilo, zda se HIV infekce nezhoršuje. Pokud ke zhoršení dojde, rozhodne Váš lékař, zda je či není třeba změnit léčbu přípravkem Rebetol. Navíc by mohlo být u pacientů užívajících **zidovudin** s **ribavirinem** v kombinaci s **interferony alfa** zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek). Užívání zidovudinu a ribavirinu v kombinaci s interferony alfa se proto nedoporučuje.
 - Vzhledem k riziku laktátové acidózy (hromadění kyseliny mléčné v těle) a pankreatitidy se nedoporučuje společné podávání **ribavirinu** a **didanosinu** a neměl by se současně podávat **ribavirin** a **stavudin**.
 - Současně infikovaní pacienti s pokročilým onemocněním jater, kteří užívají cART, mohou být ve zvýšeném riziku zhoršení funkce jater. Přidání léčby interferonem alfa samotným nebo v kombinaci s ribavirinem může zvyšovat riziko v této podskupině pacientů.

Připomenutí: Přečtěte si, prosím, bod „Další léčivé přípravky“ příbalové informace k dalším přípravkům, které se používají v kombinaci s přípravkem Rebetol, dříve, než začnete užívat kombinovanou léčbu s tímto léčivým přípravkem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste **těhotná**, nesmíte užívat tento léčivý přípravek. Tento léčivý přípravek může být velmi škodlivý pro Vaše nenarozené dítě (zárodek).

Pacienti i pacientky musí být při pohlavních aktivitách **zvláště opatrní**, může-li dojít k otěhotnění:

- **Dívka** nebo **žena** v plodném věku:
Musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 9 měsíců po jejím ukončení. Během léčby a po dobu 9 měsíců po poslední dávce musíte používat účinnou antikoncepci. O tom se poraďte s lékařem.
- **Muži:**
Při pohlavním styku s těhotnou ženou **používejte kondom**. Tím se sníží možnost zanechání zbytků ribavirinu v těle ženy.
Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, je však v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení
Vy nebo Vaše partnerka musíte během užívání tohoto léčivého přípravku a po dobu 6 měsíců po jeho skončení používat účinnou antikoncepci. O tom byste se měl(a) poradit s lékařem (viz bod „Neužívejte Rebetol“).

Pokud jste **kojící** žena, nesmíte užívat tento léčivý přípravek. Než začnete užívat tento léčivý přípravek, přerušte kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek neovlivňuje Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje; nicméně, další přípravky, které se používají v kombinaci s přípravkem Rebetol, Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje ovlivnit mohou. Neříďte proto motorová vozidla a neobsluhujte stroje, pokud se z léčby cítíte unavený(á), ospalý(á) nebo zmatený(á).

Rebetol obsahuje benzylalkohol (E 1519)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,5 mg benzylalkoholu na mililitr.

Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud máte onemocnění ledvin nebo jater, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

Rebetol obsahuje propylenglykol (E 1520)

Tento léčivý přípravek obsahuje 100,3 mg propylenglykolu na mililitr.

Rebetol obsahje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 23,8 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské /stolní soli) v každé denní dávce. To odpovídá 1,19 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Rebetol obsahuje natrium-benzoát (E 211)

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg natrium-benzoátu na mililitr.

Rebetol obsahuje sorbitol (E 420)

Tento léčivý přípravek obsahuje 142 mg sorbitolu v jednom mililitru. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte (nebo Vaše dítě nesnáší) některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy (HFI), což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než je Vám podán (nebo je Vašemu dítěti podán) tento léčivý přípravek.

Rebetol obsahuje sacharosu

Pokud Vám Váš lékař řekl, že **nesnášíte některé cukry**, poraďte se se svým lékařem předtím, než začnete tento léčivý přípravek užívat. Sacharosa může být škodlivá pro zuby.

3. Jak se Rebetol užívá

Obecné informace o užívání tohoto léčivého přípravku:

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Neužívejte větší dávku, než Vám bylo doporučeno, a lék užívejte tak dlouho, jak bylo předepsáno.

Váš lékař stanovil velikost dávky tohoto léčivého přípravku na základě Vaší tělesné hmotnosti nebo tělesné hmotnosti dítěte, o které pečujete.

Použití u dětí a dospívajících

Dávkování u dětí starších 3 let a dospívajících závisí na hmotnosti pacienta a lécích, které se užívají v kombinaci. Doporučená dávka přípravku Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b je uvedena v následující tabulce.

Rebetol perorální roztok		
Obvyklé dávky, které se mají užívat s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b u dětí starších 3 let a dospívajících		
Pokud pacient váží tolik kg	Odměřte a podejte tuto dávku	
	Ranní dávka	Večerní dávka
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. Odměřte:

Dávku můžete odměřit pomocí dávkovací stříkačky pro perorální podání.

Plastová dávkovací stříkačka pro perorální podání se skládá ze dvou částí, neprůhledného válce a bílého pístu, který odpovídá rozměrům válce.

Píst je v rozmezí od 1,5 ml (zcela nahoře) po 10 ml opatřen značkami, které jsou vyznačeny vždy po 0,5 ml.



A. Vložte sestavenou dávkovací stříkačku do láhve perorálního roztoku Rebetol.

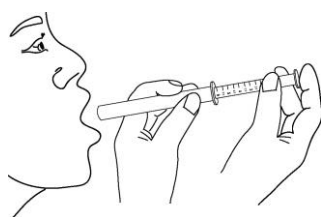


B. Za stálého ponoření hrotu táhněte za píst. Jak se stříkačka bude plnit roztokem, uvidíte na pístu zvyšující se čísla 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml atd. Připomenutí: Váš lékař mohl množství změnit podle posledních výsledků Vašich testů.

C. Vytáhněte píst tak daleko, až uvidíte číslo ml, které odpovídá dávce, kterou chcete odměřit.

D. Vytáhněte stříkačku z lahve a přesvědčte se, že stříkačka obsahuje správné množství. Pokud jste nabrali příliš mnoho nebo naopak příliš málo, zkuste to znovu, dokud stříkačka nebude obsahovat správné množství.

2. Aplikujte:

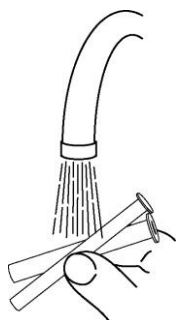


Snažte se stříkačkou nedotknout vnitřku úst.

Držte stříkačku pro perorální podání před ústy a stlačením pístu aplikujte dávku léku do svých úst (nebo do úst pacienta, o kterého pečujete).

Dávku léku polkněte.

3. Opláchněte:



Pokud se stříkačka vnitřku úst dotkla, opláchněte ji vodou před tím, než ji znovu ponoříte do láhve.

Stříkačku je vhodné opláchnout vodou po každém použití, abyste předešli jejímu zalepení.

4. Užití veškerého Vašeho léku:

Užívejte nebo podávejte předepsanou dávku ústy ráno a večer, s jídlem.

Připomenutí: Tento léčivý přípravek je používán v kombinaci s dalšími léčivými přípravky na infekci virem hepatitidy C. Abyste měl(a) kompletní informaci, nezapomeňte si přečíst část „Jak se používá“ příbalové informace k dalším léčivým přípravkům používaných v kombinaci s přípravkem Rebetol.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rebetol, než jste měl(a)

Co nejdříve kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rebetol

Užijte/podejte zapomenutou dávku co nejdříve tentýž den. Pokud jste zmeškali celý den, poradte se se svým lékařem. Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i kombinace tohoto léčivého přípravku s dalšími léky nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, mohou vyžadovat lékařskou pomoc.

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodu byly pozorovány především při užívání ribavirinu v kombinaci s přípravky obsahujícími interferon.

Informace o nežádoucích účincích ostatních léčivých přípravků, které se používají v kombinaci s ribavirinem, naleznete také v příbalových informacích těchto léčivých přípravků.

Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků při léčbě kombinací s dalšími léky:

- bolest na hrudi nebo dlouhodobější kašel; změny srdečního rytmu, upadání do bezvědomí,
- zmatenost, pocity deprese, sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování, sebevražedný pokus, myšlenky na ohrožení života jiných osob,
- pocity necitlivosti nebo brnění,
- poruchy spánku, myšlení nebo soustředění,
- závažné bolesti žaludku, černé nebo dehtové zbarvení stolice, stopy krve ve stolici nebo v moči, bolest ve spodní části zad nebo v boku,
- bolestivé nebo obtížné močení,
- závažné krvácení z nosu,
- horečka či zimnice začínající po několika týdnech léčby,
- problémy se zrakem či sluchem,
- závažná kožní vyrážka nebo zarudnutí.

Děti a dospívající

U kombinované léčby tímto léčivým přípravkem a přípravkem interferonu alfa-2b byly **u dětí a dospívajících** hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- snížení počtu červených krvinek (které může způsobovat únavu, dušnost, závrať), snížení počtu neutrofilů (které zvyšuje Vaši náchylnost k různým infekcím),
- snížení aktivity štítné žlázy (které u Vás může navodit pocit únavy, deprese, zvýšení Vaší citlivosti na chlad a další příznaky),
- pocity deprese nebo podrážděnosti, pocit žaludeční nevolnosti, pocit, kdy se člověk necítí dobře, změny nálady, pocit únavy, potíže s usínáním či spaním, virová infekce, slabost,
- průjem, závrať, horečka, chřipkové příznaky, bolest hlavy, ztráta nebo zvýšení chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, snížení rychlosti růstu (hmotnosti a výšky), bolest na pravé straně žebere, faryngitida (bolest v hrdle), třesavka, bolest žaludku, zvracení,
- suchá kůže, vypadávání vlasů, podrážděnost, svědění, bolest svalů, pobolívání svalů, bolest v kloubech a svalech, vyrážka.

Často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- snížení počtu krevních destiček srážejících krev (které může vést ke snadné tvorbě modřin a spontánnímu krvácení),
- nadbytek triglyceridů v krvi, nadbytek kyseliny močové (jako u dny) v krvi, zvýšená činnost štítné žlázy (což může způsobovat nervozitu, nesnášenlivost tepla a nadměrné pocení, úbytek tělesné hmotnosti, bušení srdce, třesy),

- agitovanost (neklid), vztek, agresivní chování, porucha chování, potíže se soustředěním, emoční nestabilita, upadání do bezvědomí, pocit úzkosti nebo nervozity, pocit chladu, pocit zmatenosti, pocit neklidu, pocit ospalosti, nedostatek zájmu nebo pozornosti, změny nálady, bolest, nekvalitní spánek, náměsíčnost, sebevražedný pokus, potíže se spaním, neobvyklé sny, potřeba sebeublížení,
- bakteriální infekce, prosté nachlazení, plísňové infekce, abnormální vidění, suché nebo slzící oči, ušní infekce, podráždění nebo bolesti nebo infekce očí, změna chuti, změny Vašeho hlasu, opary, kašel, zánět dásní, krvácení z nosu, podráždění nosu, bolest úst, faryngitida (bolest v hrdla), rychlé dýchání, infekce dýchacích cest, olupující se rty a praskliny v ústních koutcích, dušnost, sinusitida (zánět vedlejších nosních dutin), kýchání, bolestivost úst, bolest jazyka, ucpaný nos nebo výtok z nosu, bolest v hrdle, bolest zubů, zubní absces, porucha zubů, závrat' (pocit točení hlavy), slabost,
- bolest na hrudi, zrudnutí, palpitace (bušení srdce), rychlá srdeční frekvence,
- abnormální jaterní funkce,
- pálení žáhy, bolest zad, noční pomočování, zácpa, porucha žaludku, jícnu nebo konečníku, inkontinence, zvýšená chuť k jídlu, zánět sliznice žaludku a střev, podráždění žaludku, řídká stolice,
- porucha močení, infekce močových cest,
- obtížné, nepravidelné nebo chybějící menstruace, abnormálně silné a prodloužené menstruační období, porucha pochvy, zánět pochvy, bolest varlete, rozvoj mužských tělesných rysů,
- akné, modřiny, ekzém (zánět, zarudnutí, svědění a suchá kůže s možnými mokvajícimi lézemi), zvýšená nebo snížená citlivost na dotek, zvýšené pocení, zvýšení svalových pohybů, napětí ve svalech, bolest končetiny, porucha nehtu, necitlivost nebo pocit brnění, bledá kůže, vyrážka s vyvýšenými bodovými lézemi, třes rukou, zarudnutí kůže nebo porucha kůže, odbarvení kůže, kůže citlivá na sluneční záření, kožní rána, otok způsobený nadbytkem vody, zduřelé žlázy (zduřelé mizní uzliny), třes, nádor (nespecifikovaný)

Méně často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- abnormální chování, emoční porucha, strach, noční můry,
- krvácení do spojivky lemující vnitřní povrch očních víček, rozmazané vidění, ospalost, nesnášenlivost světla, svědicí oči, bolest obličeje, zánět dásní,
- nepříjemný pocit na hrudi, obtížné dýchání, plicní infekce, nepříjemný pocit v nose, zápal plic, sípání,
- nízký krevní tlak,
- zvětšená játra,
- bolestivá menstruace,
- svědění v oblasti konečníku (roupy nebo škrkavky), puchýřnatá vyrážka (pásový opar), snížená citlivost na dotyk, svalové záškuby, bolest kůže, bledost, olupování kůže, zarudnutí, otok.

Dospělí

Rebetol při použití v kombinaci s přímými antivirotyky:

Když byl tento přípravek použit v klinických studiích u dospělých v kombinaci s jinými přípravky k léčbě hepatitidy C (nazývané také přímá antivirotyka), nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s tímto přípravkem byla anémie (nízký počet červených krvinek), pocit na zvracení, zvracení, únava, vyčerpání, nespavost, kašel, dušnost, svědění a vyrážka.

U kombinované léčby tímto přípravkem a alfa-interferonovým přípravkem se **u dospělých, ne však u dětí**, vyskytly další následující *nežádoucí účinky*:

Často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- snížení počtu určitých bílých krvinek zvaných leukocyty, které pomáhají bojovat proti infekci, nadbytek cukru v krvi, nízká hladina vápníku v krvi,
- ztráta paměti, pláč, krvácení z dásně, pocit na omdlení, vztek, porucha paměti, duševní porucha,
- srdeční šelest (abnormální zvuk při srdeční frekvenci), obtíže s dýcháním, nízký nebo vysoký krevní tlak,

- rozmazané vidění, změny Vašeho sluchu, šelest v uších, bolest ucha, nadmutí, pocit pálení jazyka, změna chuti, ztráta chuti, sucho v ústech, migréna, suchý kašel, žízeň,
- abnormální moč, větší množství moči než obvykle,
- podrážděný tračník, podráždění prostaty, střevní plynatost (flatus),
- žloutenka (žlutá kůže),
- porucha vaječnicku, bolest prsu, ztráta zájmu o sex nebo neschopnost styku, problémy s erekcí,
- abnormální struktura vlasů, zánět kloubů, lupénka, svalové křeče, naběhlé nebo oteklé ruce a kotníky, otok obličeje, nestabilita při chůzi, porucha hospodaření s vodou.

Méně často hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- sluchové a zrakové přeludy,
- srdeční záchvat, panická ataka,
- přecitlivělá reakce na léčbu,
- zánět slinivky břišní, kostní bolest, diabetes mellitus (cukrovka),
- svalová slabost.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí):

- záchvaty (křeče),
- zápal plic,
- revmatoidní artritida, problémy s ledvinami,
- černá nebo krvavá stolice, intenzivní bolest břicha,
- sarkoidóza (onemocnění charakterizované přetrvávající horečkou, úbytkem tělesné hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz),
- vaskulitida (zánětlivé onemocnění cév).

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí):

- sebevražda,
- mrtvice (cévní mozkové příhody).

Nežádoucí účinky, u kterých není známa četnost (z dostupných údajů ji nelze určit):

- myšlenky na ohrožení života jiných osob,
- mánie (nadměrné nebo bezdůvodné nadšení),
- perikarditida (zánět osrdečníku), perikardiální výpotek [hromadění tekutiny mezi perikardem (osrdečníkem) a samotným srdcem],
- změna barvy jazyka.

U dospělých, dětí a dospívajících byly také hlášeny pokusy o sebepoškození.

Tento léčivý přípravek v kombinaci s alfa-interferonovým přípravkem může také způsobovat:

- aplastickou anemii, čistou aplazii červené krevní řady (stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek); což vyvolává závažnou anemii, mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a nedostatek energie,
- bludy,
- infekce horních a dolních cest dýchacích
- zánět slinivky břišní,
- těžké vyrážky, které mohou být spojeny s puchýři v ústech, dutině nosní, na očích a dalších sliznicích (erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom), toxickou epidermální nekrolýzu (zpuchýřování a odlupování povrchové vrstvy kůže).

U kombinace tohoto léčivého přípravku a přípravku s interferonem alfa byly také hlášeny následující další nežádoucí účinky:

- abnormální myšlenky, sluchové nebo zrakové přeludy, změna duševního stavu, dezorientace,
- angioedém (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížnému polykání či dýchání),

- Vogt-Koyanagi-Haradův syndrom (autoimunitní zánětlivá porucha postihující oči, kůži a membrány uší, mozku a páteřní míchy),
- zúžení průdušek a anafylaxe (těžká, celotělová alergická reakce), konstantní kašel,
- potíže s očima včetně poškození sítnice, ucpaní sítnicové tepny, zánětu zřakového nervu, zánětu očí a vatovitých ložisek (bílá depozita na sítnici),
- zvětšení břicha, pálení žáhy, potíže se střevními pohyby nebo bolestivé střevní pohyby,
- reakce akutní přecitlivělosti včetně kopřivky, modřiny, intenzivní bolest v končetině, bolest dolní končetiny nebo stehna, ztráta rozsahu pohybu, ztuhlost, sarkoidóza (onemocnění charakterizované přetrvávající horečkou, úbytkem tělesné hmotnosti, bolestí a otoky kloubů, kožními lézemi a oteklými žlázami).

Tento léčivý přípravek v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b může také vyvolávat:

- tmavou, zkalenou nebo abnormálně zbarvenou moč,
- potíže s dýcháním, změny ve způsobu, jak bije Vaše srdce, bolest na hrudi, bolest vyzařující do levé paže, bolest čelisti,
- ztrátu vědomí,
- ztrátu funkce, pokles nebo ztrátu síly obličejových svalů, ztrátu citlivosti,
- ztrátu zraku

Jakmile se u Vás objeví jakýkoli z těchto nežádoucích účinků, Vy nebo osoba, která Vás ošetřuje, byste měli neprodleně zavolat Vašemu lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Rebetol uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Perorální roztok může být používán 1 měsíc po prvním otevření lahvičky.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek bez porady s lékařem či lékárníkem, pokud si všimnete změny ve vzhledu roztoku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Rebetol obsahuje

- Léčivou látkou je ribavirinum 40 mg/ml.
- Pomocnými látkami jsou: citronan sodný, kyselina citronová, natrium-benzoát (E 211), glycerol, sacharosa, tekutý krystalizující sorbitol 70 % (E 420), propylenglykol (E 1520), čištěná voda, ovocné aroma (obsahující benzylalkohol (E 1519) a propylenglykol).

Jak Rebetol vypadá a co obsahuje toto balení

Roztok je balen v lahvičkách o objemu 118 ml ze skla jantarové barvy obsahujících 100 ml perorálního roztoku.

K odměření dávky je dodávána 10ml dávkovací stříkačka pro perorální podání.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 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 Α.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

Polska

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.