

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rebetol 200 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 200 mg ribavirīna (ribavirin).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

katra cietā kapsula satur 40 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Balta, necaurspīdīga un ar zilās tintes uzrakstu.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rebetol kombinācijā ar citām zālēm ir indicēts hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Rebetol kombinācijā ar citām zālēm ir indicēts hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pediatriskiem pacientiem (bērniem vecumā no 3 gadiem un pusaudžiem), kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju un kuriem nav dekompensētas aknu slimības (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un kontrolēt ārsts, kuram ir pieredze hroniska C hepatīta ārstēšanā.

#### Devas

Rebetol jālieto kombinētā terapijā, kā aprakstīts 4.1. apakšpunktā.

Papildu informāciju par zālēm, kuras tiek lietotas kopā ar Rebetol, un ieteikumus par to devu, lietojot vienlaikus ar Rebetol, skatīt atbilstošo zāļu zāļu aprakstā (ZA).

Rebetol kapsulas jālieto iekšķīgi katru dienu divās reizēs devās (no rīta un vakarā) ēšanas laikā.

#### *Pieaugušie*

Rebetol ieteicamā deva un lietošanas ilgums ir atkarīgs no pacienta ķermeņa masas un kombinētā terapijā lietotajām zālēm. Sīkāku informāciju skatīt kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu ZA.

Tad, ja nav īpašu norādījumu par devu, jālieto šāda deva atkarībā no pacienta ķermeņa masas:  
< 75 kg = 1 000 mg un > 75 kg = 1 200 mg.

#### *Pediatriskā populācija*

Nav pieejami dati par bērniem līdz 3 gadu vecumam.

Piezīme: Par pacientiem, kas sver < 47 kg vai kuri nespēj norīt kapsulu, lūdzu, izlasiet informāciju Rebetol 40 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai ZA.

Rebetol deva bērniem un pusaudžiem tiek noteikta atkarībā no pacienta ķermeņa masas. Piemēram, deva atkarībā no ķermeņa masas, lietojot kopā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu, norādīta **1. tabulā**. Informāciju par zālēm, kas tiek lietotas kombinācijā ar Rebetol, skatīt atbilstošo zāļu ZA, jo dažas kombinētās terapijas shēmas neatbilst **1. tabulā** sniegtajiem norādījumiem par Rebetol devu.

<b>1. tabula.</b> Kombinācijā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu Rebetol deva pediatriem pacientiem atkarībā no ķermeņa masas		
Pacienta ķermeņa masa (kg)	Rebetol dienas deva	200 mg kapsulu skaits
47 - 49	600 mg	3 kapsulas <sup>a</sup>
50 - 65	800 mg	4 kapsulas <sup>b</sup>
> 65	Skatīt ieteikumus par devu pieaugušajiem	

<sup>a</sup>1 no rīta, 2 vakarā

<sup>b</sup>2 no rīta, 2 vakarā

*Devas pielāgošana blakusparādību gadījumā*

*Devas pielāgošana pieaugušajiem*

Rebetol devas samazināšana ir atkarīga no sākotnējās Rebetol devas, kas, savukārt, ir atkarīga no kombinācijā ar Rebetol lietotajām zālēm.

Ja pacientam ir būtiska nevēlama blakusparādība, kas iespējami saistīta ar Rebetol, Rebetol deva jāpielāgo vai, ja nepieciešams, tā lietošana jāpārtrauc, līdz blakusparādība izzūd vai samazinās tās smaguma pakāpe.

**2. tabulā** sniegti norādījumi par devas pielāgošanu un Rebetol lietošanas pārtraukšanu atkarībā no hemoglobīna koncentrācijas, pacienta sirds slimības un netiešā bilirubīna koncentrācijas.

<b>2. tabula.</b> Rīcība nevēlamu blakusparādību gadījumā		
Laboratoriskie raksturlielumi	Samazināt Rebetol devu* tad, ja:	Pārtraukt Rebetol lietošanu tad, ja:
Hemoglobīna līmenis pacientiem bez sirds slimības	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobīna līmenis pacientiem, kuriem anamnēzē ir stabila sirds slimība	jebkuru terapijas 4 nedēļu laikā hemoglobīna līmenis ir pazeminājies par $\geq 2$ g/dl (pastāvīga devas samazināšana)	< 12 g/dl, neraugoties uz samazinātas devas lietošanu 4 nedēļas
Bilirubīns – netiešais	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (pieaugušajiem)

\* Pacientiem, kuri lieto 1000 mg (< 75 kg) vai 1200 mg (> 75 kg) devu, Rebetol deva jāsamazina līdz 600 mg dienā (lietojot kā vienu 200 mg kapsulu no rīta un divas 200 mg kapsulas vakarā). Ja traucējumi izzūd, Rebetol lietošanu var atsākt ar 600 mg devu dienā un turpmāk, pēc ārstējošā ārsta ieskata, devu var palielināt līdz 800 mg dienā. Taču atsākt lielāku devu lietošanu nav ieteicams. Pacientiem, kuri lieto 800 mg (< 65 kg) – 1000 mg (65-80 kg) – 1200 mg (81-105 kg) vai 1400 mg (> 105 kg) devu, Rebetol dienas deva pirmajā reizē jāsamazina par 200 mg (izņemot pacientus, kuri saņem 1400 mg – dienas deva jāsamazina par 400 mg). Ja nepieciešams, otrajā reizē Rebetol dienas deva jāsamazina vēl par 200 mg. Pacientiem, kuriem Rebetol dienas deva samazināta līdz 600 mg, viena 200 mg kapsula jālieto no rīta un divas 200 mg kapsulas – vakarā.

Ja radusies būtiska nevēlama blakusparādība, kas iespējami saistīta ar zālēm, kuras tiek lietotas kombinācijā ar Rebetol, sīkāku informāciju skatīt atbilstošo zāļu ZA, jo dažas kombinētās terapijas

shēmas neatbilst **2. tabulā** sniegtajiem norādījumiem par Rebetol devas pielāgošanu un/vai lietošanas pārtraukšanu.

#### *Devas pielāgošana pediatriskiem pacientiem*

Pielāgojot devu pediatriskiem pacientiem bez sirds slimības, jāievēro tādi paši norādījumi, kādi sniegti par pieaugušajiem bez sirds slimības atkarībā no hemoglobīna līmeņa (**2. tabula**).

Datu par pediatriskiem pacientiem ar sirds slimību nav (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**3. tabulā** sniegti norādījumi par zāļu lietošanas pārtraukšanu, pamatojoties uz netiešā bilirubīna koncentrāciju pacienta asinīs.

<b>3. tabula.</b> Rīcība nevēlamu blakusparādību gadījumā	
Laboratoriskais raksturlielums	Pārtraukt Rebetol lietošanu tad, ja:
Bilirubīns – netiešais	> 5 mg/dl (> 4 nedēļas) (bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar alfa-2b interferonu) vai > 4 mg/dl (> 4 nedēļas) (bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar alfa-2b peginterferonu)

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki ( $\geq 65$ gadi)*

Nozīmīgas ar pacienta vecumu saistītas ietekmes uz Rebetol farmakokinētiku šķietami nav. Taču, tāpat kā gados jaunākiem pacientiem, pirms Rebetol lietošanas sākšanas jāpārbauda nieru darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediatriskie pacienti (bērni vecumā no 3 gadiem un pusaudži)*

Rebetol var lietot kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Rebetol zāļu forma jāizvēlas atkarībā no pacienta individuālajām īpašībām. Ribavirīna drošums un efektivitāte, lietojot kopā ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem, šiem pacientiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Turpmākus norādījumus par devu kombinētās terapijas gadījumā skatīt kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu ZA.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Rebetol farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir izmainīta šķietamā kreatinīna klīrensa samazināšanās dēļ šiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ visiem pacientiem pirms terapijas ar Rebetol ieteicams pārbaudīt nieru darbību. Pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir 30 - 50 ml/min) pārmaiņus jālieto 200 mg un 400 mg dienas deva. Pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) un pacientiem ar galastadijas nieru slimību (GSNS) vai pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, Rebetol jālieto 200 mg dienas devā. **4. tabulā** sniegti norādījumi par devas pielāgošanu pacientiem ar nieru disfunkciju. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem jāuzrauga rūpīgāk attiecībā uz anēmijas rašanos. Dati par devas pielāgošanu pediatriskiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

<b>4. tabula.</b> Devas pielāgošana pieaugušiem pacientiem nieru darbības traucējumu gadījumā	
<b>Kreatinīna klīrenss</b>	<b>Rebetol deva (dienā)</b>
No 30 līdz 50 ml/min	Pārmaiņus 200 mg un 400 mg deva katru otro dienu
Mazāk par 30 ml/min	200 mg dienā
Hemodialīze (GSNS)	200 mg dienā

### *Aknu darbības traucējumi*

Noskaidrots, ka nav saistības starp Rebetol farmakokinētiku un aknu darbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Informāciju par lietošanu pacientiem ar dekompensētu cirozi skatīt kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu ZA.

### Lietošanas veids

Rebetol jālieto iekšķīgi kopā ar pārtiku.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.4., 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā Rebetol lietošanu drīkst sākt tikai pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta iegūšanas tieši pirms terapijas.
- Barošanas ar krūti laikā.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, ietverot nestabilu un nekontrolētu sirds slimību pēdējos sešos mēnešos (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Hemoglobīnopātijas (piemēram, talasēmija, sirpjveida šūnu anēmija).

Informāciju par kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu specifiskajām kontrindikācijām skatīt atbilstošo zāļu ZA.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Rebetol jālieto kombinācijā ar citām zālēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sīkāku informāciju par zemāk norādīto nevēlamo blakusparādību kontroli un aprūpi pirms terapijas sākšanas, kā arī citus brīdinājumus, kas saistīti ar alfa (peg)interferonu, skatīt alfa (peg)interferona zāļu ZA.

Ar Rebetol un alfa (peg)interferona kombinēto terapiju ir saistītas vairākas būtiskas nevēlamas blakusparādības. Tās ietver:

- smagas psihiskās un centrālas nervu sistēmas blakusparādības (piemēram, depresiju, pašnāvnieciskas domas, pašnāvības mēģinājumu un agresīvu uzvedību u.c.);
- augšanas nomākumu bērniem un pusaudžiem, kas dažiem pacientiem var būt neatgriezenisks;
- paaugstinātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmeni bērniem un pusaudžiem;
- smagas acu slimības;
- zobu un periodonta slimības.

### Pediātriskā populācija

Pieņemot lēmumu neatlikt kombinēto terapiju ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu līdz pusaudžu vecumam, ir svarīgi ņemt vērā, ka šāda kombinētā terapija ir izraisījusi augšanas nomākumu, kas dažiem pacientiem var būt neatgriezenisks. Lēmums sākt terapiju katrā gadījumā jāpieņem individuāli.

### Hemolīze

Klīniskos pētījumos hemoglobīna līmeņa samazināšanās < 10 g/dl novēroja līdz 14 % pieaugušo pacientu un 7 % bērnu un pusaudžu ar Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu ārstētu pacientu. Kaut gan Rebetol nepiemīt tieša iedarbība uz sirds un asinsvadu sistēmu, ar Rebetol lietošanu saistītā anēmija var pasliktināt sirdsdarbību, pastiprināt koronārās sirds slimības simptomus vai izraisīt abu veidu traucējumus. Tādēļ pacientiem ar esošu sirds slimību Rebetol jālieto uzmanīgi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sirds stāvoklis jānovērtē pirms ārstēšanas un klīniski jākontrolē terapijas laikā, ja stāvoklis pasliktinās, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Sirds un asinsvadu sistēma

Pieaugušie pacienti ar sastrēguma sirds mazspēju anamnēzē, miokarda infarktu un/vai bijušiem vai esošiem sirds ritma traucējumiem rūpīgi jānovēro. Pacientiem ar esošiem sirdsdarbības traucējumiem pirms ārstēšanas un tās laikā ieteicams veikt elektrokardiogrāfisku izmeklēšanu. Sirds ritma traucējumus (galvenokārt supraventrikulāras aritmijas) parasti var novērst ar konvencionālu terapiju, bet to dēļ var būt nepieciešama arī Rebetol lietošanas pārtraukšana. Nav datu par bērniem vai pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

## Teratogēnas iedarbības risks

Pirms Rebetol lietošanas sākšanas ārstam ir vispusīgi jāinformē gan vīrieši, gan sievietes par Rebetol teratogēnas iedarbības risku, nepieciešamību pastāvīgi lietot efektīvu pretapaugļošanās metodi, iespēju, ka pretapaugļošanās metode būs neefektīva, un grūtniecības iespējamām sekām, ja tā iestājusies Rebetol lietošanas laikā pēc tās beigām (skatīt 4.6. apakšpunktu). Informāciju par laboratorisko kontroli grūtniecības laikā skatīt punktā "Laboratoriskās pārbaudes".

## Akūta paaugstināta jutība

Ja attīstās akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, nātrene, angioneirotiska tūska, bronhu spazmas, anafilakse), Rebetol lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša medicīniska ārstēšana. Pārejošu izsitumu dēļ ārstēšana nav jāpārtrauc.

## Aknu darbība

Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā attīstās izteikti aknu darbības traucējumi, rūpīgi jānovēro. Ieteikumus par zāļu lietošanas pārtraukšanu vai devas pielāgošanu skatīt kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu ZA.

## Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem Rebetol farmakokinētika atšķiras, jo šiem pacientiem ir samazināts šķietamais klīrenss. Tādēļ pirms Rebetol lietošanas sākšanas visiem pacientiem ieteicams pārbaudīt nieru darbību. Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem ir būtiski palielināta ribavirīna koncentrācija plazmā, pieaugušiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min ieteicams pielāgot Rebetol devu. Dati par devas pielāgošanu pediatriem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu), Terapijas laikā rūpīgi jākontrolē hemoglobīna koncentrācija un, ja nepieciešams, jāveic korektīvas darbības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Iespējama imunitātes nomākuma pastiprināšanās

Literatūrā ir aprakstīta pancitopēnija un kaulu smadzeņu nomākums, kas parādās 3-7 nedēļu laikā pēc peginterferona un Rebetol lietošanas vienlaikus ar azatioprīnu. 4.-6. nedēļu laikā pēc vienlaicīgas pretvīrusu HCV un azatioprīna terapijas pārtraukšanas šī mielotoksicitāte bija atgriezeniska un pēc kāda no šo preparātu lietošanas atsākšanas monoterapijas veidā neatkārtojas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## HCV/HIV vienlaicīgā infekcija:

Mitochondriālā toksicitāte un pienskābā acidoze: Ar piesardzību jālieto HIV pozitīviem pacientiem ar HCV, kuri saņem nukleozīdu reverso transkriptāzes inhibitoru (NRTI) terapiju (it īpaši ddI un d4T) kopā ar alfa interferonu un ribavirīnu. Ārstam vajadzētu uzmanīgi sekot mitochondriālās toksicitātes un pienskābās acidozes marķieriem pie Rebetol uzņemšanas HIV-pozitīvai populācijai, kas lieto NRTI terapiju. Papildu informāciju skatīt 4.5. apakšpunktā.

*Aknu dekompensācija ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi*  
Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot kombinētu pretretrovīrusu terapiju (kART), var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākamam. Pacientiem ar vienlaikus esošām infekcijām citi sākotnēji faktori, kas var būt saistīti ar lielāku aknu dekompensācijas risku, ir ārstēšana ar didanozīnu un palielināta bilirubīna koncentrācija serumā. Pacientus ar vienlaikus esošām infekcijām, kas saņem terapiju pret retrovīrusu (PRV) un hepatītu, stingri jānovēro, novērtējot *Child-Pugh* punktu skaitu ārstēšanas laikā. Ieteikumus par zāļu lietošanas pārtraukšanu vai devas pielāgošanu skatīt kombinācijā ar Rebetol lietoto medikamentu ZA. Pacientiem, kam stāvoklis progresē līdz aknu dekompensācijai, prehepatīta terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāpārvērtē PRV terapija.

#### *Hematoloģiskas novirzes ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem*

Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti, kas saņem ārstēšanu ar alfa-2b peginterferonu/ribavirīnu un kART, var būt palielināts hematoloģisku noviržu attīstīšanās risks (neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija), salīdzinot ar tikai ar HCV inficētiem pacientiem. Lai gan lielāko daļu šo pacientu var ārstēt, samazinot devu, šai pacientu grupā jāveic stingra hematoloģisko raksturlielumu uzraudzība (skatīt 4.2. apakšpunktu un turpmāk "Laboratoriskās pārbaudes" un 4.8. apakšpunktu). Ar Rebetol un zidovudīnu ārstētiem pacientiem ir palielināts anēmijas risks; tādēļ Rebetol lietošana vienlaikus ar zidovudīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar mazu CD4 skaitu*

Pacientiem ar vienlaikus esošām HCV/HIV infekcijām pieejams maz datu par efektivitāti un drošumu (N = 25), ja pacientiem CD4 skaits ir mazāks par 200 šūnām/ $\mu$ l. Tādēļ, ārstējot pacientus ar mazu CD4 skaitu, jāievēro piesardzība.

Lūdzu, izlasiet atbilstošu pretretrovīrusu zāļu ZA, ja tie tiek lietoti vienlaikus ar HCV terapiju, lai pārzinātu un ārstētu toksisku ietekmi, kas raksturīga katram līdzeklim un iespējamai kombinētai toksiskai ietekmei, lietojot vienlaikus ar Rebetol.

#### Laboratoriskās pārbaudes

Visiem pacientiem pirms terapijas sākšanas jāveic parastā asins analīze, asins bioķīmiskā analīze (pilna un diferencēta asinsaina, trombocītu skaits, elektrolīti, seruma kreatinīns, aknu funkcionālie testi, urīnskābe) un grūtniecības tests. Pieļaujamās sākotnējās vērtības pirms Rebetol terapijas ordinēšanas.

- Hemoglobīns                      Pieaugušie:  $\geq 12$  g/dl (sievietēm);  $\geq 13$  g/dl (vīriešiem)  
Bērni un pusaudži:  $\geq 11$  g/dl (sievietēm);  $\geq 12$  g/dl (vīriešiem)

Laboratoriskās pārbaudes jāveic 2. un 4. ārstēšanas nedēļā un periodiski pēc tam, cik bieži klīniski nepieciešams. Terapijas laikā periodiski jānosaka HCV-RNS līmenis (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ar Rebetol hemolīzes dēļ var paaugstināties urīnskābes līmenis. Tādēļ rūpīgi jānovēro, vai predisponētiem pacientiem neatīstās podagra.

#### Laktoze

Katra Rebetol kapsula satur 40 mg laktozes. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

*In vitro* pētījumu rezultāti, lietojot gan cilvēka, gan žurkas aknu mikrosomu preparātus, pierādīja, ka Rebetol metabolisms nav atkarīgs no citohroma P450 enzīmiem. Rebetol neinhibē citohroma P450 enzīmus. Toksicitātes pētījumi neliecina, ka Rebetol inducē aknu enzīmus. Tādēļ pastāv tikai neliela iespēja attīstīties mijiedarbībai saistībā ar P450 enzīmu.

Rebetol, kam raksturīga inhibējoša ietekme uz inozīna monofosfātdehidrogenāzi, var traucēt azatioprīna metabolismu un, iespējams, izraisīt 6-metilinozīna monofosfāta (6-MTIMP) uzkrāšanos organismā, kas ar azatioprīnu ārstētiem pacientiem bijusi saistīta ar miotoksicitāti. No pegilēto alfa interferonu un Rebetol lietošanas vienlaikus ar azatioprīnu ir jāizvairās. Atsevišķos gadījumos, kad vienlaicīgas Rebetol un azatioprīna lietošanas sniegtais ieguvums atsver iespējamo risku, vienlaicīgas azatioprīna lietošanas laikā ieteicama stingra hematoloģiska kontrole, lai identificētu miotoksicitātes pazīmes, kuru gadījumā ārstēšana ar šīm zālēm jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav veikti pētījumi par Rebetol mijiedarbību ar citām zālēm, izņemot alfa-2b peginterferonu, alfa-2b interferonu un antacīdus.

Atkārtotu devu farmakokinētikas pētījumā nekonstatēja farmakokinētisku mijiedarbību starp Rebetol un alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu.

##### *Antacīdi*

Lietojot vienlaikus magniju, alumīniju un simetikonu saturošu antacīdu līdzekli, mazinājās Rebetol 600 mg bioloģiskā pieejamība; AUC<sub>0-t</sub> samazinājās par 14 %. Iespējams, bioloģiskās pieejamības mazināšanās šai pētījumā bija saistīta ar aizkavētu Rebetol pārvietošanos vai mainītu pH. Šī mijiedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

##### *Nukleozīdu analogi*

Lietojot nukleozīdu analogus vienus pašus vai kombinācijā ar citiem nukleozīdiem var rasties pienskābā acidoze. Farmakoloģiskos pētījumos *in vitro* Rebetol palielina purīna nukleozīdu fosforilizētos metabolītus. Šī darbība var radīt potenciālu pienskābās acidozes risku, kuru izraisa purīna nukleozīdu analogi (piemēram, didanozīns vai abakavīrs). Rebetola un didanozīna vienlaicīga lietošana netiek rekomendēta. Ir bijuši ziņojumi par mitohondriālo toksicitāti, īpaši pienskābo acidozi un pankreatītu, pat ar nāves gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja zidovudīns ietilpst HIV ārstēšanai izmantotajā shēmā, ziņots par anēmijas pastiprināšanos Rebetol lietošanas dēļ, lai gan precīzs mehānisms vēl jānoskaidro. Palielināta anēmijas riska dēļ Rebetol un zidovudīna vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja zidovudīns jau tiek lietots, jāapsver tā aizstāšana ar citu līdzekli kombinētas pretretrovīrusu terapijas (PRT) ietvaros. Tas būtu īpaši svarīgi pacientiem, kam anamnēzē ir zidovudīna izraisīta anēmija.

Pēc Rebetol terapijas pārtraukšanas tā garā pusperioda dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu) mijiedarbības iespējamība var saglabāties vēl divus mēnešus (piecus Rebetol pusperiodus).

Nav pierādījumu par Rebetol mijiedarbību ar nenukleozīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitoriem vai proteāžu inhibitoriem.

Literatūrā atrodami pretrunīgi dati par abakavira un Rebetol vienlaikus lietošanu. Daži dati liecina, ka pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV/HCV un saņem abakavīru saturošu PRT, var būt vājākas atbildes reakcijas risks pret pegilēta interferona/Rebetol terapiju. Lietojot abas zāles vienlaikus, jāievēro piesardzība.



#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā / kontracepcija vīriešiem un sievietēm

###### *Lietošana sievietēm*

Rebetol nedrīkst lietot grūtniecēm (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu). Sievietēm ļoti rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rebetol pacientēm drīkst ordinēt tikai pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta iegūšanas tieši pirms terapijas sākuma. Reproductīva vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un deviņus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Šai laikā katru mēnesi jāveic grūtniecības tests. Ja tomēr grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā vai deviņu mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, paciente jābrīdina par izteiktas Rebetol teratogēnas iedarbības risku uz augli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

###### *Vīrieši un viņu partneres*

Ļoti rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās sievietei, kuras partneris lieto Rebetol (skatīt 4.3., 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Rebetol uzkrājas šūnās un ļoti lēni izdalās no organisma. Nav zināms, vai spermā esošam Rebetol ir potenciāla teratogēna un genotoksiska ietekme uz cilvēka embriju/augli. Lai gan dati par aptuveni 300 prospektīvi novērotām grūtniecībām, kad vecāki lietojuši Rebetol, neliecina par palielinātu anomāliju risku, salīdzinot ar vispārējo populāciju, ne arī par specifiskām anomāliju pazīmēm, pacientiem vīriešiem vai viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka izmantot efektīvus pretapaugļošanās līdzekļus ārstēšanas laikā ar Rebetol un sešus mēnešus pēc ārstēšanas. Šai laikā regulāri reizi mēnesī jāveic grūtniecības tests. Vīrieši, kuru partneres ir grūtnieces, jāinformē par prezervatīva lietošanas nepieciešamību dzimumakta laikā, lai mazinātu Rebetol nokļūšanu partneres organismā.

##### Grūtniecība

Rebetol lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta. Preklīniskos pētījumos pierādīta Rebetol teratogēna un genotoksiska iedarbība (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Rebetol izdalās ar mātes pienu. Ņemot vērā iespējamo blakusparādību rašanos zīdaiņiem, zīdīšana jāpārtrauc pirms ārstēšanas sākšanas.

##### Fertilitāte

###### *Preklīniskie dati*

- Auglība: Dzīvnieku pētījumos Rebetol izraisīja atgriezenisku ietekmi uz spermatogēzi (skatīt 5.3. apakšpunktu).
- Teratogenitāte: Ievērojama Rebetol teratogēna un/vai embriocīdiska iedarbība konstatēta visām dzīvnieku sugām, ar kurām veikti atbilstoši pētījumi, lietojot divdesmito daļu no cilvēkam ieteiktās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).
- Genotoksicitāte: Rebetol darbojas genotoksiski (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Rebetol neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr šo spēju var ietekmēt citas zāles, ko lieto kombinācijā ar Rebetol. Tādēļ pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā attīstās nogurums, miegainība vai apjukums, jāiesaka izvairīties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Īpašs drošuma jautājums Rebetol lietošanas laikā ir hemolītiskā anēmija, kas rodas ārstēšanas pirmajās nedēļās. Ar Rebetol lietošanu saistītā hemolītiskā anēmija var pavājināt sirds funkcijas un/vai pastiprināt pacientam jau esošu sirds slimību. Dažiem pacientiem ir novērota arī ar hemolīzi saistīta urīnskābes un netiešā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās.

Informācija par šajā apakšpunktā uzskaitītajām nevēlamajām blakusparādībām ir iegūta galvenokārt klīniskos pētījumos un/vai nevēlamo blakusparādību spontānos ziņojumos par Rebetol lietošanu kombinācijā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu.

##### Ribavirīna lietošana kombinācijā ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem (TDPL)

Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem iegūtajiem datiem par TDPL un ribavirīna kombinācijas lietošanas drošumu, visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas identificētas saistībā ar ribavirīna lietošanu, ir anēmija, slikta dūša, vemšana, astēnija, nogurums, bezmiegs, klepus, dispnoja, nieze un izsitumi. Izņemot anēmiju, vairumā gadījumu šīs nevēlamās blakusparādības nebija būtiskas un izzuda, nepārtraucot ārstēšanu.

Papildu informāciju par nevēlamām blakusparādībām, kādas ziņotas kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu gadījumā, skatīt atbilstošo zāļu ZA.

##### *Pieaugušie*

##### *Divkārsa terapija kopā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu*

Rebetol kapsulu drošumu vērtē, izmantojot četrus klīniskos pētījumos (iepriekš ar interferonu neārstētiem pacientiem) iegūtos datus. Divos pētījumos vērtēja Rebetol kombinācijā ar alfa-2b interferonu, divos pētījumos vērtēja Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar alfa-2b interferonu un Rebetol, recidīva dēļ pēc interferona terapijas vai kuri tiek ārstēti īsāku laiku, parasti ir labāks preparāta lietošanas drošums nekā aprakstīts tālāk.

##### Pieaugušiem novēroto nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

**5. tabulā** minētās nevēlamās blakusparādības pamato pieredze, kas klīnisko pētījumu laikā ir iegūta par 1 gadu ārstētiem, iepriekšēju terapiju nesaņēmušiem pieaugušiem pacientiem, kā arī lietošana pēcreģistrācijas perioda laikā. **5. tabulā** ir minētas arī dažas nevēlamās blakusparādības, kuras parasti ir izskaidrojamas ar interferona terapiju, bet var būt aprakstītas arī C hepatīta terapijas kontekstā (kombinācijā ar Rebetol). Nevēlamās blakusparādības, kuras varētu būt izskaidrojamas ar interferonu monoterapiju, skatīt arī alfa-2b peginterferona un alfa-2b interferona zāļu aprakstos. Klasificējot pēc orgānu sistēmām, nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc to biežuma, ko apzīmē šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināmi. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>5. tabula.</b> Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīnisko pētījumu laikā vai lietojot Rebetol pēc reģistrācijas kopā ar pegilēto alfa-2b interferonu vai alfa-2b interferonu	
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Ļoti bieži:	Vīrusu infekcija, faringīts
Bieži:	Bakteriāla infekcija (tostarp sepse), sēnīšinfekcija, gripa, elpceļu infekcija, bronhīts, <i>Herpes simplex</i> , sinusīts, vidusauss iekaisums, rinīts, urīnceļu infekcija
Retāk	Dziļo elpceļu infekcija
Reti:	Pneimonija*
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>	

<b>5. tabula.</b> Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīnisko pētījumu laikā vai lietojot Rebetol pēc reģistrācijas kopā ar pegilēto alfa-2b interferonu vai alfa-2b interferonu	
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Bieži:	Neprecizēti audzēji
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Anēmija, neitropēnija
Bieži:	Hemolītiskā anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija
Ļoti reti:	Aplastiskā anēmija*
Nav zināmi:	Eritrocītu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiska trombocitopēniskā purpura
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Retāk:	Paaugstināta jutība pret zālēm
Reti:	Sarkoidoze*, reimatoīdais artrīts (no jauna radies vai paasinājums)
Nav zināmi:	<i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindroms, sistēmiska sarkanā vilkēde, vaskulīts, akūtas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Hipotireoze, hipertireoze
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Anoreksija
Bieži:	Hiperglikēmija, hiperurikēmija, hipokalciēmija, dehidratācija, pastiprināta ēstgriba
Retāk:	Cukura diabēts, hipertrigliceridēmija*
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Depresija, trauksme, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs
Bieži:	Domas par pašnāvību, psihoze, agresīva uzvedība, apmulsums, uzbudinājums, dusmas, garstāvokļa pārmaiņas, uzvedības traucējumi, nervozitāte, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme, apātija, patoloģiski sapņi, raudas
Retāk:	Pašnāvības mēģinājumi, panikas lēkme, halucinācijas
Reti:	Bipolāri traucējumi*
Ļoti reti:	Pašnāvība*
Nav zināmi:	Slepkavnieciskas domas*, mānija*, psihiskā stāvokļa izmaiņas
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Galvassāpes, reibonis, sausuma sajūta mutē, traucētas koncentrēšanās spējas
Bieži:	Amnēzija, atmiņas traucējumi, sinkope, migrēna, ataksija, parestēzija, disfonija, garšas sajūtas zudums, hipoestēzija, hiperestēzija, hipertoniya, miegainība, uzmanības traucējumi, trīce, garšas sajūtas traucējumi
Retāk:	Neiropātija, perifēriska neiropātija
Reti:	Krampji (konvulsijas)*
Ļoti reti:	Cerebrovaskulāra asiņošana*, cerebrovaskulāra išēmija*, encefalopātija*, polineiropātija*
Nav zināmi:	Sejas paralīze, mononeiropātijas
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži:	Redzes traucējumi, redzes miglošanās, konjunktivīts, acu kairinājums, acu sāpes, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sausas acis

<b>5. tabula.</b> Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīnisko pētījumu laikā vai lietojot Rebetol pēc reģistrācijas kopā ar pegilēto alfa-2b interferonu vai alfa-2b interferonu	
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Reti:	Tīklēnes asiņošana*, retinopātija (tostarp makulas tūska)*, tīklēnes artērijas oklūzija*, tīklēnes vēnas oklūzija*, redzes nerva iekaisums*, papillas tūska*, redzes asuma vai redzes lauka zudums*, tīklēnes eksudāti
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	
Bieži:	Vertigo, dzirdes traucējumi/zudums, troksnis ausīs, ausu sāpes
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Bieži:	Sirdsklauves, tahikardija
Retāk:	Miokarda infarkts
Reti:	Kardiomiopātija, aritmija*
Ļoti reti:	Sirds išēmija*
Nav zināmi:	Perikarda izsvīdums*, perikardīts*
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Hipotensija, hipertensija, pietūķums
Reti:	Vaskulīts
Ļoti reti:	Perifērā išēmija*
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Ļoti bieži:	Dispnoja, klepus
Bieži:	Deguna asiņošana, elpceļu traucējumi, sastrēgums elpceļos, sastrēgums deguna blakusdobumos, aizlikts deguns, rinoreja, pastiprināta augšējo elpceļu sekrēcija, faringolaringeālas sāpes, neproduktīvs klepus
Ļoti reti:	Plaušu infitrāti*, pneimonīts*, intersticiāls pneimonīts*
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, vēdersāpes
Bieži:	Čūlainais stomatīts, stomatīts, čūlu veidošanās mutes dobumā, kolīts, sāpes augšējā labajā kvadrantā, dispepsija, gastroezofageālais atvilkis*, glosīts, heilīts, vēdera uzpūšanās, smaganu asiņošana, gingivīts, šķidra vēdera izeja, zobu bojājumi, aizcietējums, meteorisms
Retāk:	Pankreatīts, sāpes mutes dobumā
Reti:	Išēmiskais kolīts
Ļoti reti:	Čūlainais kolīts*
Nav zināmi:	Periodontāli traucējumi, zobu bojājumi, mēles pigmentācija
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Hepatomegālija, dzelte, hiperbilirubinēmija*
Ļoti reti:	Hepatotoksicitāte (tostarp ar letālu iznākumu)*
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Alopēcija, nieze, sausa āda, izsitumi
Bieži:	Psoriāze, psoriāzes paasinājums, ekzēma, fotosensitivitātes reakcija, makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, svīšana naktī, hiperhidroze, dermatīts, akne, furunkuli, apsārtums, nātrene, ādas bojājumi, asinsizplūdums, pastiprināta svīšana, matu struktūras bojājumi, nagu bojājumi*
Reti:	Ādas sarkoidoze
Ļoti reti:	Stīvensa-Džonsona sindroms*, toksiska epidermāla nekrolīze*, <i>Erythema multiforme</i> *
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	

<b>5. tabula.</b> Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīnisko pētījumu laikā vai lietojot Rebetol pēc reģistrācijas kopā ar pegilēto alfa-2b interferonu vai alfa-2b interferonu	
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, skeleta muskuļu sāpes
Bieži:	Artrīts, muguras sāpes, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātēs
Retāk:	Sāpes kaulos, muskuļu vājums
Reti:	Rabdomiolīze*, miozīts*
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Bieža urinācija, poliūrija, izmaiņas urīnā
Reti:	Nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi*
Ļoti reti:	Nefrotiskais sindroms*
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	
Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruāciju traucējumi, dismenoreja, sāpes krūšu dziedzeros, olnīcu traucējumi, maksts traucējumi. <u>Vīriešiem</u> : impotence, prostatīts, erektilā disfunkcija. Seksuāla disfunkcija (nenoteikta)*
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži:	Nogurums, drebuļi, drudzis, gripai līdzīga saslimšana, astēnija, aizkaitināmība
Bieži:	Sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūtīs, perifēra tūska, slikta pašsajūta, patoloģiskas sajūtas, slāpes
Retāk:	Sejas tūska
<b>Izmeklējumi</b>	
Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās
Bieži:	Sirds trokšņi

\*Sakarā ar to, ka Rebetol vienmēr ordinē kopā ar alfa interferona preparātu, kā arī to, ka minētās blakusparādības ietver arī pēcreģistrācijas periodā iegūto pieredzi, kas neļauj precīzi raksturot blakusparādību biežumu, iepriekš minētais biežums atbilst tam, kas ir novērots, klīnisko pētījumu laikā Rebetol lietojot kombinācijā ar pegilētu vai nepegilētu alfa-2b interferonu.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos par > 4 g/dl novēroja 30 % ar Rebetol un alfa-2b peginterferonu ārstētu pacientu un 37 % ar Rebetol un alfa-2b interferonu ārstētu pacientu. Hemoglobīna līmenis samazinājās zem 10 g/dl līdz 14 % pieaugušo pacientu un 7 % bērnu un pusaudžu ar Rebetol un alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu ārstētu pacientu.

Anēmija, neitropēnija un trombocitopēnija vairumā gadījumu bija vieglas pakāpes (1. vai 2. pakāpe pēc PVO klasifikācijas). Smagāku neitropēniju dažos gadījumos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu (3. pakāpe pēc PVO klasifikācijas 39 no 186 pacientiem [21 %]; 4. pakāpe pēc PVO klasifikācijas 13 no 186 pacientiem [7 %]); par 3. pakāpes leukopēniju pēc PVO klasifikācijas ziņots arī 7 % pacientu no šīs ārstēšanas grupas.

Klīniskos pētījumos dažiem ar Rebetol un alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu ārstētiem pacientiem novēroja urīnskābes un netiešā bilirubīna līmeņa palielināšanos hemolīzes dēļ, bet raksturlielumu vērtība atjaunojās sākotnējā līmenī četras nedēļas pēc terapijas pabeigšanas. Tikai dažiem pacientiem ar paaugstinātu urīnskābes līmeni, kam veica kombinētu ārstēšanu, attīstījās klīniskas podagras pazīmes. Nevienā gadījumā nebija nepieciešams pielāgot ārstēšanu vai pārtraukt piedalīšanos klīniskā pētījumā.

#### *Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti*

Vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, kas saņēma Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu, pētījumos tika ziņots par citām blakusparādībām (par kurām nebija ziņots pacientiem ar vienu infekciju), kuru biežums bija > 5 %: mutes dobuma kandidoze (14 %), iegūta lipodistrofija

(13 %), CD4 limfocītu daudzuma samazināšanās (8 %), ēstgribas samazināšanās (8 %), gamma glutamiltransferāzes līmeņa palielināšanās (9 %), muguras sāpes (5 %), amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs (6 %), pienskābes līmeņa paaugstināšanās asinīs (5 %), citolītisks hepatīts (6 %), lipāzes līmeņa paaugstināšanās (6 %) un sāpes ekstremitātēs (6 %).

#### *Mitochondriāla toksicitāte*

Ziņots par mitochondriālu toksicitāti un pienskābo acidozi HIV pozitīviem pacientiem, kas saņēma NRTI shēmu un ar to saistītu Rebetol vienlaikus esošas HCV infekcijas gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Laboratoriski raksturlielumi vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem*

Lai gan hematoloģiska toksicitāte ar neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju biežāk radās vienlaikus ar HCV/HIV inficētiem pacientiem, lielāko daļu varēja kontrolēt ar devas maiņu un reti bija nepieciešama priekšlaicīga ārstēšanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par hematoloģiskām novirzēm biežāk tika ziņots pacientiem, kas saņēma Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma Rebetol kombinācijā ar alfa-2b interferonu. 1. pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) tika novērota absolūtā neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās zem 500 šūnām/mm<sup>3</sup> 4 % (8/194) pacientu un trombocītu skaita samazināšanās zem 50 000/mm<sup>3</sup> 4 % (8/194) pacientu, kas saņēma Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu. Tika ziņots par anēmiju (hemoglobīns < 9,4 g/dl) 12 % (23/194) pacientu, kas tika ārstēti ar Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu.

#### *CD4 limfocītu skaita samazināšanās*

Ārstēšana ar Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu bija saistīta ar absolūtu CD4+ šūnu skaita samazināšanos pirmo 4 nedēļu laikā bez procentuāla CD4+ šūnu skaita samazināšanās. CD4+ šūnu skaita samazināšanās bija atgriezeniska pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas. Rebetol lietojot kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu, netika novērota negatīva ietekme uz HIV virēmijas kontroli terapijas vai novērošanas laikā. Pieejams maz datu par drošumu (N = 25) vienlaikus ar divām infekcijām inficētiem pacientiem ar CD4+ šūnu skaitu < 200/μl (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lūdzu, izlasīt atbilstošo pretretrovīrusu zāļu ZA, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar HCV terapiju, lai pārzinātu un ārstētu toksisku ietekmi, kas raksturīga katram līdzeklim un iespējamai kombinētai toksiskai ietekmei, Rebetol lietojot kombinācijā ar citām zālēm.

#### Pediatriiskā populācija

##### *Kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu*

Klīniskā pētījumā, kurā 107 bērni un pusaudži (no 3 līdz 17 gadu vecumam) tika ārstēti ar alfa-2b peginterferona un Rebetol kombinēto terapiju, devas pielāgošana bija nepieciešama 25 % pacientu, visbiežāk anēmijas, neitropēnijas un novājēšanas dēļ. Kopumā blakusparādības bērniem un pusaudžiem bija līdzīgas pieaugušajiem novērotajām blakusparādībām, lai arī pastāv pediatriiskiem pacientiem specifiska blakusparādība - augšanas nomākums. Līdz 48 nedēļas ilgā kombinētā terapijā ar pegilētu alfa-2b interferonu un Rebetol tika novērots augšanas nomākums, kura dēļ dažiem pacientiem bija samazināts auguma garums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Terapijas laikā novājēšana un augšanas nomākums tika novērots ļoti bieži (ārstēšanas beigās vidējais mazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ķermeņa masas un auguma procentilēm bija attiecīgi par 15 un 8 procentilēm), un augšanas ātrums tika aizkavēts (70 % pacientu < 3. procentīli).

24 nedēļu ilgā pēcterapijas novērošanas perioda beigās vidējā ķermeņa masas un auguma procentīles samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, vēl aizvien bija attiecīgi par 3 un 7 procentilēm, un 20 % bērnu aizvien bija nomākta augšana (augšanas ātrums < 3. procentīli). Deviņdesmit četri no 107 bērniem tika iekļauti 5 gadu ilgtermiņa novērošanas pētījumā. Bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas, ietekme uz augšanu bija mazāka nekā tiem, kas ārstēti 48 nedēļas. No pirmsārstēšanas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām 24 vai 48 nedēļas ārstētiem bērniem vecumam atbilstošā auguma garuma procentīles samazinājās par attiecīgi 1,3 un 9,0 procentilēm. Divdesmit četri procenti bērnu (11/46), kas ārstēti 24 nedēļas, un 40 % bērnu (19/48), kas ārstēti 48 nedēļas, vecumam atbilstošā

auguma garuma procentīle samazinājās par > 15 procentilēm, sākot no pirmsārstēšanas brīža līdz 5 gadu ilgtermiņa novērošanas beigām, salīdzinot ar pirmsārstēšanas sākotnējām procentilēm. Vienpadsmit procentiem bērnu (5/46), kas ārstēti 24 nedēļas, un 13 % bērnu (6/48), kas ārstēti 48 nedēļas, novēroja vecumam atbilstošā auguma garuma procentīles samazināšanos, salīdzinot ar pirmsārstēšanas sākotnējo > 30 vecumam atbilstošo auguma garuma procentīli, līdz 5 gadu ilgtermiņa novērošanas beigām. Attiecībā uz ķermeņa masu – no pirmsārstēšanas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām vecumam atbilstošās ķermeņa masas procentīles bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas vai 48 nedēļas, samazinājās par attiecīgi 1,3 un 5,5 procentilēm. Attiecībā un ĶMI – no pirmsārstēšanas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām vecumam atbilstošā ĶMI procentīles bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas vai 48 nedēļas, samazinājās par attiecīgi 1,8 un 7,5 procentilēm. Pēc ilgāka laika novērošanas pirmajā gadā sevišķi izteikts vidējās auguma procentīles samazinājums bija pirmspubertātes vecuma bērniem. Auguma garuma, ķermeņa masas un ĶMI Z punktu skaita samazināšanās, kas novērota ārstēšanas fāzē, salīdzinot ar normatīvo populāciju, ar 48 nedēļu terapiju ārstētiem bērniem ilgtermiņa novērošanas perioda beigās pilnībā neizzuda (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šī pētījuma ārstēšanas fāzē izplatītākās blakusparādības visiem pētījuma dalībniekiem bija drudzis (80 %), galvassāpes (62 %), neitropēnija (33 %), nespēks (30 %), anoreksija (29 %) un apsārtums injekcijas vietā (29 %). Tikai 1 pētījuma dalībnieks pārtrauca terapiju blakusparādības (trombocitopēnijas) dēļ. Vairums pētījumā ziņoto blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas. Par smagām blakusparādībām ziņots 7 % (8/107) visu pētījuma dalībnieku, un tās bija sāpes injekcijas vietā (1 %), sāpes ekstremitātē (1 %), galvassāpes (1 %), neitropēnija (1 %) un drudzis (4 %). Svarīgas terapijas izraisītas blakusparādības, kas radās šajā pacientu grupā, bija nervozitāte (8 %), agresija (3 %), dusmas (2 %), depresija/nomākts garastāvoklis (4 %) un hipotireoze (3 %), un 5 pētījuma dalībnieki saņēma levotiroksīnu hipotireozes/paaugstināta TSH līmeņa ārstēšanai.

#### *Kombinētā terapija ar alfa-2b interferonu*

Klīniskajos pētījumos ar 118 bērniem un pusaudžiem no 3 līdz 16 gadus veciem, kas tika ārstēti ar alfa-2b interferona un Rebetol kombinēto terapiju, 6 % pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ. Kopumā blakusparādību raksturojums nelielajā bērnu un pusaudžu grupā, kas tika pētīta, līdzinājās pieaugušajiem novērotajām, lai gan bija arī bērnu grupai specifiska nevēlama blakusparādība - augšanas nomākums, jo ārstēšanas laikā tika novērota auguma garuma procentīles (vidējās procentīles samazināšanās par 9 procentilēm) un ķermeņa masas procentīles samazināšanās (vidējās procentīles samazināšanās par 13 procentilēm). 5 gadu novērošanas periodā pēc ārstēšanas bērnu vidējā auguma garuma procentīle bija 44., kas bija zem mediānas normas populācijā un mazāk nekā viņu vidējais sākotnējais auguma garums (48. procentīle). Divdesmit (21 %) no 97 bērniem auguma garuma procentīle samazinājās par > 15 procentilēm, no tiem 10 no 20 bērniem auguma garuma procentīle samazinājās par > 30 procentilēm, sākot no ārstēšanas sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas beigām (līdz 5 gadiem). Galīgais pieaugušā auguma garums bija zināms 14 no šiem bērniem, kas parādīja, ka 12 joprojām 10 – 12 gadus pēc ārstēšanas beigām bija > 15 procentīļu auguma garuma deficīts. Līdz 48 nedēļas ilgās kombinētās alfa-2b interferona un Rebetol terapijas laikā tika novērota aizkavēta augšana, kuras dēļ dažiem pacientiem bija samazināts galīgais pieaugušā auguma garums. Īpaši vidējās auguma procentīles samazināšanās no sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas perioda beigām izteikta bija pirmspubertātes vecuma bērniem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 % pret. 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Papildus tam, bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

#### Pediātriskā populācijā novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Informācija par **6. tabulā** norādītām blakusparādībām iegūta divos daudzcentru klīniskos pētījumos, kuros bērni un pusaudži tika ārstēti ar Rebetol un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona

kombināciju. Orgānu sistēmu klasifikācijas grupās blakusparādības norādītas to sastopamības biežuma grupās, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>6. tabula.</b> Ļoti bieži, bieži un retāk ziņotās blakusparādības klīniskos pētījumos, kuros bērni un pusaudži ārstēti ar Rebetol un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona kombināciju	
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Ļoti bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts
Bieži:	Sēnīšinfekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, nazofaringīts, streptokoku izraisīts faringīts, vidusauss iekaisums, sinusīts, zoba abscess, gripa, mutes dobuma herpes infekcija, herpes simplex, urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
Retāk:	Pneimonija, askaridoze, enterobioze, herpes zoster, celulīts
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>	
Bieži:	Neprecizēts audzējs
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Anēmija, neitropēnija
Bieži:	Trombocitopēnija, limfadenopātija
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Hipotireoze
Bieži:	Hipertireoze, virilisms
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Anoreksija, pastiprināta ēstgriba, samazināta ēstgriba
Bieži:	Hipertrigliceridēmija, hiperurikēmija
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Depresija, bezmiegs, emocionāla nelīdzsvarotība
Bieži:	Pašnāvnieciskas domas, agresija, apjukums, emocionāla nestabilitāte, uzvedības traucējumi, uzbudinājums, somnambulisms, trauksme, garastāvokļa pārmaiņas, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Retāk:	Patoloģiska uzvedība, nomākts garastāvoklis, emocionāli traucējumi, bailes, murgi
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Galvassāpes, reibonis
Bieži:	Hiperkinēzija, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība, uzmanības traucējumi, slikts miegs
Retāk:	Neiralģija, letarģija, psihomotorā hiperaktivitāte
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži:	Konjunktivīts, acu sāpes, patoloģiska redze, asaru dziedzeru bojājums
Retāk:	Asinsizplūdums konjunktīvā, acs nieze, keratīts, redzes miglošanās, fotofobija
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	
Bieži:	Reibonis
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Bieži:	Tahikardija, sirdsklauves
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Bālums, pietvīkums



<b>6. tabula.</b>	Ļoti bieži, bieži un retāk ziņotās blakusparādības klīniskos pētījumos, kuros bērni un pusaudži ārstēti ar Rebetol un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona kombināciju
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Retāk:	Hipotensija
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Bieži:	Dispnoja, tahipnoja, deguna asiņošana, klepošana, aizlikts deguns, deguna kairinājums, rinoreja, šķaudīšana, faringolaringeālas sāpes
Retāk:	Sēkšana, diskomforta sajūta degunā
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Vēdersāpes, sāpes vēdera augšdaļā, vemšana, caureja, slikta dūša
Bieži:	Čūlas mutes dobumā, čūlainais stomatīts, stomatīts, aftozs stomatīts, dispepsija, heiloze, glosīts, gastroezofageālais atvilkis, taisnās zarnas saslimšana, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, aizcietējums, mīksta vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi, diskomforta sajūta vēderā, sāpes mutes dobumā
Retāk:	Gingivīts
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Retāk:	Hepatomegālija
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Alopēcija, izsitumi
Bieži:	Nieze, fotosensitivitātes reakcija, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, hiperhidroze, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājums, ādas krāsas maiņa, sausa āda, apsārtums, asinsizplūdums
Retāk:	Pigmentācijas traucējumi, atopisks dermatīts, ādas lobīšanās
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un skeleta sāpes
Bieži:	Sāpes ekstremitātē, muguras sāpes, muskuļu raustīšanās
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Enurēze, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana, proteīnūrija
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	
Bieži:	<u>Sievietes</u> : amenoreja, menorāģija, menstruāli traucējumi, vagināli traucējumi, <u>Vīrieši</u> : sāpes sēkliniekos
Retāk:	<u>Sievietes</u> : dismenoreja
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži:	Nespēks, drebuļi, drudzis, gripai līdzīga slimība, astēnija, savārgums, aizkaitināmība
Bieži:	Sāpes krūtīs, tūska, sāpes, salšanas sajūta
Retāk:	Diskomforta sajūta krūtīs, sejas sāpes
<b>Izmeklējumi</b>	
Ļoti bieži:	Augšanas ātruma mazināšanās (vecumam neatbilstošs auguma un/vai ķermeņa masas mazinājums)
Bieži:	Paaugstināts tiroīdstimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs, paaugstināts tiroglobulīna līmenis
Retāk:	Pozitīvs rezultāts antitiroīdo antivielu testā
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>	
Bieži:	Ādas brūces

<b>6. tabula.</b>	Ļoti bieži, bieži un retāk ziņotās blakusparādības klīniskos pētījumos, kuros bērni un pusaudži ārstēti ar Rebetol un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona kombināciju
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Retāk:	Kontūzija

Vairums laboratorisko rādītāju pārmaiņu Rebetol/alfa-2b peginterferona klīniskajā pētījumā bija vieglas vai mērenas. Hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, leikocītu, trombocītu, neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā var būt nepieciešama devas mazināšana vai pastāvīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lai arī dažiem pacientiem, kuri klīniskā pētījuma laikā tika ārstēti ar Rebetol un alfa-2b peginterferona kombināciju, tika novērotas laboratorisko rādītāju pārmaiņas, tie atgriezās sākotnējā līmenī dažu nedēļu laikā pēc terapijas beigām.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskos pētījumos, lietojot Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu, ziņots par pārdozēšanas gadījumu maksimāli ar 10 g kopējo Rebetol devu (50 x 200 mg kapsulas) un 39 MSV alfa-2b interferona (13 injekcijas zemādā pa 3 MSV katra), ko vienā dienā pacients lietojis pašnāvības nolūkā. Pacientu divas dienas novēroja intensīvās terapijas palātā. Šai laikā nenovēroja pārdozēšanas izraisītas blakusparādības.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi C hepatīta infekciju ārstēšanai, ATĶ kods: J05AP01.

#### Darbības mehānisms

Ribavirīns (Rebetol) ir sintētisks nukleozīdu analogs, kam *in vitro* pierādīta iedarbība pret dažiem RNS un DNS vīrusiem. Mehānisms, ar kādu Rebetol kombinācijā ar citām zālēm darbojas pret HCV, nav zināms. Rebetol perorālu zāļu formu lietošana monoterapijas veidā hroniska C hepatīta ārstēšanai pētīta vairākos klīniskos pētījumos. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka Rebetol monoterapija nav efektīvs līdzeklis hepatīta vīrusa (HCV-RNS) izvadīšanai vai aknu histoloģijas uzlabošanai pēc 6 līdz 12 ārstēšanas mēnešiem un 6 novērošanas mēnešiem.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Rebetol kombinācijā ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekli (TDPL):

Pilnīgu klīnisko datu aprakstu par šādas kombinācijas lietošanu skatīt atbilstošo TDPL zāļu ZA. Šajā ZA sīkāk aprakstīta tikai Rebetol lietošana alfa-2b (peg)interferona oriģinālpreparāta izstrādē.

Divkārtša terapija ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu:

Rebetol lietošana kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu tika pētīta daudzos klīniskos pētījumos. Šiem pētījumiem atlasītiem pacientiem bija hronisks C hepatīts, kas apstiprināts ar pozitīvu HCV-RNS polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) rezultātu (> 30 SV/ml), aknu biopsijas dati

atbilda hroniska hepatīta histoloģiskai diagnozei un nebija citu hroniska hepatīta iemeslu, un pacientiem bija patoloģiski izmainīts ALAT līmenis serumā.

#### *Iepriekš neārstēti pacienti*

Trīs pētījumos vērtēja interferona lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem, divos pētījumos lietoja Rebetol un alfa-2b interferonu (C95–132 un I95–143) un vienā – Rebetol un alfa-2b peginterferonu (C/I98-580). Visos gadījumos ārstēšanu turpināja vienu gadu un novērošanas periods bija seši mēneši. Alfa-2b interferonam pievienojot Rebetol, noturīgā atbildreakcija novērošanas perioda beigās ievērojami uzlabojās (41 % pret 16 %,  $p < 0,001$ ).

C95–132 un I95–143 klīniskos pētījumos pierādīts, ka kombinēta ārstēšana ar Rebetol un alfa-2b interferonu ir daudz efektīvāka nekā alfa-2b interferona monoterapija (noturīgā atbildreakcija ir divreiz izteiktāka). Kombinēta ārstēšana mazina arī recidīvu rašanās biežumu. Tas attiecināms uz visiem HCV genotipiem, īpaši uz 1. genotipu, kad recidīvu biežums mazinājās par 30 %, salīdzinot ar alfa-2b interferona monoterapiju.

C/I98–580 klīniskā pētījuma 1 530 iepriekš neārstētus pacientus vienu gadu ārstēja pēc vienas no tālāk minētām shēmām.

- Rebetol (800 mg/dienā) + alfa-2b peginterferons (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā), (n = 511).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/dienā) + alfa-2b peginterferons (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā vienu mēnesi, pēc tam 0,5 mikrogrami/kg/nedēļā 11 mēnešus), (n = 514).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/dienā) + alfa-2b interferons (3 MSV trīsreiz nedēļā), (n = 505).

Šajā pētījumā Rebetol un alfa-2b peginterferona (1,5 mikrogrami/kg/nedēļā) kombinācija bija ievērojami efektīvāka nekā Rebetol un alfa-2b interferona kombinācija, īpaši ar 1. genotipa vīrusiem inficētiem pacientiem. Noturīgo atbildreakciju vērtēja, ņemot vērā atbildreakcijas pakāpi sešus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

HCV genotips un sākotnējā vīrusu slodze ir prognostiskie faktori, kas ietekmē atbildreakcijas pakāpi. Tomēr šai pētījumā pierādīja, ka atbildreakcijas pakāpe atkarīga arī no kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu lietotās Rebetol devas. Pacientiem, kas saņēma Rebetol > 10,6 mg/kg (800 mg tipiskam pacientam ar ķermeņa masu 75 kg), neatkarīgi no genotipa vai vīrusu slodzes atbildreakcijas pakāpe bija ievērojami augstāka nekā pacientiem, kas saņēma Rebetol ≤ 10,6 mg/kg (**7. tabula**), turklāt atbildreakcijas pakāpe pacientiem, kas saņēma Rebetol > 13,2 mg/kg, bija vēl augstāka.

<b>7. tabula</b> Noturīgas atbildreakcijas pakāpe, lietojot Rebetol un alfa-2b peginterferonu (atkarībā no Rebetol devas [mg/kg], vīrusu genotipa un vīrusu slodzes)				
HCV genotips	Rebetol deva (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
<b>Visi genotipi</b>	<b>Visi</b>	<b>54 %</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
<b>1. genotips</b>	<b>Visi</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
1. genotips ≤ 600 000 SV/ml	Visi	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
1. genotips > 600 000 SV/ml	Visi	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
<b>2./3. genotips</b>	<b>Visi</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R	Rebetol (800 mg) + alfa-2b peginterferons (1,5 mikrogrami/kg)
P0,5/R	Rebetol (1 000/1 200 mg) + alfa-2b peginterferons (1,5 līdz 0,5 mikrogrami/kg)
I/R	Rebetol (1 000/1 200 mg) + alfa-2b interferons (3 MSV)

Atsevišķā pētījumā 224 pacienti, kas inficēti ar 2. vai 3. genotipa vīrusu, saņēma alfa-2b peginterferonu 1,5 mikrogrami/kg subkutāni reizi nedēļā kombinācijā ar 800 mg – 1 400 mg Rebetol perorāli 6 mēnešus (ņemot vērā ķermeņa masu, tikai trīs pacienti, kas sver > 105 kg, saņēma 1 400 mg devu) (**8. tabula**). Divdesmit četriem % pacientu bija tiltveida fibroze vai ciroze (*Knodell 3/4*).

<b>8. tabula.</b> Virusoloģiskā atbildreakcija ārstēšanas beigās, noturīga virusoloģiskā atbildreakcija un recidīvs atbilstoši HCV genotipam un vīrusu slodzei*			
	Alfa-2b peginterferons 1,5 µg/kg reizi nedēļā plus Rebetol 800-1 400 mg dienā		
	Uzlabošanās ārstēšanas beigās	Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija	Recidīvs
<b>Visi pacienti</b>	<b>94 % (211/224)</b>	<b>81 % (182/224)</b>	<b>12 % (27/224)</b>
<b>HCV 2</b>	<b>100 % (42/42)</b>	<b>93 % (39/42)</b>	<b>7 % (3/42)</b>
≤ 600 000 SV/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 SV/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
<b>HCV 3</b>	<b>93 % (169/182)</b>	<b>79 % (143/182)</b>	<b>14 % (24/166)</b>
≤ 600 000 SV/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 SV/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

\*Uzskatīja, ka visiem pacientiem, kuriem bija nenosakāms HCV-RNS līmenis novērošanas 12. nedēļas vizītē un nebija datu par novērošanas 24. nedēļas vizīti, ir noturīga uzlabošanās. Uzskatīja, ka visiem pacientiem, par kuriem nebija datu novērošanas 12. nedēļas vizītē un pēc tam, nav atbildes reakcijas 24. novērošanas nedēļā.

6 mēnešus ilgas ārstēšanas panesamība šajā pētījumā bija labāka nekā 1 gadu ilgai ārstēšanai pivotālā kombinācijas pētījumā; lietošanas pārtraukšana 5 % pret 14 %, devas pielāgošana 18 % pret 49 %.

Atsevišķā pētījumā 235 pacienti ar 1. genotipu un zemu vīrusu slodzi (< 600 000 SV/ml) saņēma subkutāni 1,5 mikrogrami/kg alfa-2b peginterferonu kombinācijā ar Rebetol, kura deva tika pielāgota atkarība no ķermeņa masas, vienu reizi nedēļā. Vispārējās vēlinās atbildreakcijas paredzamība pēc 24 nedēļu ārstēšanas kursa bija 50 %. Četrdesmit vienam procentam cilvēku (97/235) HCV - RNS līmenis plazmā 4. terapijas nedēļā un 24. terapijas nedēļā nebija nosakāms. Šajā apakšgrupā bija 92 % (89/97) ar vēlinu virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpi. Šajā pacientu grupā augsta vēlina atbildreakcijas pakāpe tika noteikta starposmos ar analīžu palīdzību (n=49) un pastāvīgi apstiprināta (n=48).

Ierobežotie slimības vēstures dati uzrāda, ka 48 nedēļu ilgs ārstēšanas periods ir saistīts ar augstāku vēlinās atbildreakcijas pakāpi (11/11) un zemāku recidīva riska pakāpi (0/11 salīdzinājumā ar 7/96 pēc 24 ārstēšanas nedēļām).

48 nedēļas ilgas terapijas drošums un efektivitāte tika salīdzināta plašā randomizētā pētījumā, kura laikā 3 070 terapiju nesaņēmušiem pieaugušiem pacientiem ar hronisku 1. genotipa C hepatītu tika izmantotas divas alfa-2b peginterferona/Rebetola shēmas [1,5 µg/kg vai 1 µg/kg alfa-2b peginterferona subkutāni vienu reizi nedēļā abos gadījumos kopā ar 800 -1 400 mg ribavirīna dienā perorāli (divās dalītās devās)] un 180 µg alfa-2a peginterferona vienu reizi nedēļā subkutāni kopā ar 1 000 – 1 200 mg ribavirīna dienā perorāli (divās dalītās devās). Reakcija uz terapiju tika noteikta pēc Noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas (IVA), kas definēta kā nenosakāma HCV-RNS 24 nedēļas pēc terapijas beigām (skatīt **9. tabulu**).

**9. tabula. Virusoloģiskā atbildreakcija terapijas 12. nedēļā, atbildreakcija terapijas beigās, recidīvu biežums\* un noturīga virusoloģiskā atbildreakcija (IVA)**

Terapijas grupa	Pacientu % daudzums		
	alfa-2b peginterferons 1,5 µg/kg + Rebetol	alfa-2b peginterferons 1 µg/kg + Rebetol	alfa-2a peginterferons 180 µg + ribavirīns
Nenosakāma HCV-RNS koncentrācija terapijas 12. nedēļā	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Atbildreakcija terapijas beigās*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Recidīvs*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
IVA	40 (406/1019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
IVA pacientiem ar nenosakāmu HCV-RNS terapijas 12. nedēļā	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\* HCV-RNS noteikta ar PQR, zemākā kvantitatīvās noteikšanas robeža ir 27 SV/ml

Terapijas pārtraukšanas kritērijs bija agrīnas virusoloģiskās atbildreakcijas trūkums līdz 12. terapijas nedēļai (nosakāma HCV-RNS, kuras daudzums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli samazinājies par < 2 log<sub>10</sub>).

Visās trijās terapijas grupās noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpe bija līdzīga. Afroamerikāņu izcelsmes pacientiem (kas ir zināms kā vājš prognostisks faktors attiecībā uz HCV eradikāciju) terapija ar alfa-2b peginterferonu (1,5 µg/kg)/Rebetol kombināciju, salīdzinājumā ar 1 µg/kg lielu alfa-2b peginterferona devu lietošanu, izraisīja augstāku noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpi. Lietojot 1,5 µg/kg lielas alfa-2b peginterferona devas un Rebetol devas, pacientiem ar cirozi, pacientiem ar normālu ALAT līmeni, pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi > 600 000 SV/ml, vai pacientiem, kuri vecāki par 40 gadiem, noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpe bija mazāka. Salīdzinājumā ar afroamerikāņu izcelsmes pacientiem baltās rases pacientiem noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpe bija augstāka. Starp pacientiem ar nenosakāmu HCV-RNS terapijas beigās recidīvu sastopamība bija 24 %.

*Noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas paredzamība iepriekš neārstētiem pacientiem*

Virusoloģiskā atbildreakcija līdz 12. nedēļai ir definēta kā vīrusu slodzes samazināšanās par vismaz 2 log vai nenosakāma HCV-RNS koncentrācija. Virusoloģiskā atbildreakcija līdz 4. nedēļai ir definēta kā vīrusu slodzes samazināšanās par vismaz 1 log vai nenosakāma HCV-RNS koncentrācija. Ir pierādīts, ka šie laika punkti (terapijas 4. nedēļa un 12. nedēļa) ir prognostiski attiecībā uz ilgstošu atbildreakciju (**10. tabula**).

<b>10. tabula</b> Ārstēšanas laikā paredzamā virusoloģiskā atbildreakcija, terapijā lietojot 1,5 µg/kg lielu alfa-2b peginterferona un 800 – 1 400 mg lielu Rebetol devu kombināciju						
	Negatīva			Pozitīva		
	Terapijas nedēļā atbildreakcijas nav	Nav noturīgas atbildreakcijas	Paredzošā vērtība	Atbildreakcija terapijas nedēļā	Noturīga atbildreakcija	Paredzošā vērtība
<b>1. genotips*</b>						
<b>Līdz 4. nedēļai*** (n = 950)</b>						
Negatīva HCV-RNS	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)

<b>10. tabula</b> Ārstēšanas laikā paredzamā virusoloģiskā atbildreakcija, terapijā lietojot 1,5 µg/kg lielu alfa-2b peginterferona un 800 – 1 400 mg lielu Rebetol devu kombināciju						
	<b>Negatīva</b>			<b>Pozitīva</b>		
	Terapijas nedēļā atbildreakcijas nav	Nav noturīgas atbildreakcijas	Paredzošā vērtība	Atbildreakcija terapijas nedēļā	Noturīga atbildreakcija	Paredzošā vērtība
Negatīva HCV-RNS vai vīrusu slodze samazinājusies par $\geq 1$ log	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Līdz 12. nedēļai*** (n = 915)</b>						
Negatīva HCV-RNS	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)
Negatīva HCV-RNS vai vīrusu slodze samazinājusies par $\geq 2$ log	206	205	<b>NP<sup>†</sup></b>	709	402	<b>57 %</b> (402/709)
<b>2. un 3. genotipi**</b>						
<b>Līdz 12. nedēļai (n = 215)</b>						
Negatīva HCV-RNS vai vīrusu slodze samazinājusies par $\geq 2$ log	2	1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)

\*1. genotipa gadījumā terapija ilga 48 nedēļas

\*\*2. un 3. genotipa gadījumā terapija ilga 24 nedēļas

\*\*\*Norādītie rezultāti iegūti vienā laikā. Pacientam 4. vai 12. nedēļā iegūtie rezultāti atšķīrās vai nebija pieejami.

† Protokolā tika izmantoti šādi kritēriji: ja 12. nedēļā HCV-RNS ir pozitīva un, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tās koncentrācija samazinājusies par  $< 2\log_{10}$ , pacienta ārstēšana jāpārtrauc. Ja 12. nedēļā HCV-RNS ir pozitīva un, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tās koncentrācija samazinājusies par  $\geq 2\log_{10}$ , 24. nedēļā jāveic atkārtota HCV-RNS analīze. Ja rezultāti ir pozitīvi, pacienta ārstēšana jāpārtrauc.

#### *Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti*

Veikti divi pētījumi ar pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV un HCV. Atbildes reakcija pret ārstēšanu abos pētījumos norādīta **11. tabulā**. 1. pētījums (RIBAVIC; P01017) bija randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā bija iesaistīti 412 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu un vienlaikus inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu Rebetol (800 mg dienā) un alfa-2b peginterferonu (1,5 µg/kg nedēļā) vai Rebetol (800 mg dienā) un alfa-2b interferonu (3 MSV TRN) 48 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu. 2. pētījums (P02080) bija randomizēts, viena centra pētījums, kurā bija iesaistīti 95 iepriekš neārstēti pieauguši pacienti ar hronisku C hepatītu un vienlaikus inficēti ar HIV. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu Rebetol (800 - 1 200 mg dienā atkarībā no ķermeņa masas) un alfa-2b peginterferonu (100 vai 150 µg nedēļā atkarībā no ķermeņa masas) vai Rebetol (800 - 1 200 mg dienā atkarībā no ķermeņa masas) un alfa-2b interferonu (3 MSV TRN). Ārstēšanas ilgums bija 48 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu, izņemot pacientus, kas bija inficēti ar 2. vai 3. genotipu un vīrusu

slodzi < 800 000 SV/ml (Amplicor), kas tika ārstēti 24 nedēļas ar 6 mēnešu ilgu turpmākas novērošanas periodu.

<b>11. tabula.</b> Noturīga virusoloģiskā atbildes reakcija atbilstoši genotipam pēc Rebetol lietošanas kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem						
	<b>1. pētījums<sup>1</sup></b>			<b>2. pētījums<sup>2</sup></b>		
	Rebetol (800 mg/dienā) + alfa-2b peginterferons (1,5 µg/kg/ nedēļā)	Rebetol (800 mg/dienā) + alfa-2b interferons (3 MSV TRN)	p lielums <sup>a</sup>	Rebetol (800-1 200 mg/dienā) <sup>d</sup> + alfa-2b peginterferons (100 vai 150 <sup>c</sup> µg/ nedēļā)	Rebetol (800-1 200 mg/dienā) <sup>d</sup> + alfa-2b interferons (3 MSV TRN)	p lielums <sup>b</sup>
Visi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1., 4. genotips	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2., 3. genotips	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MSV = miljons starptautiskās vienības; TRN = trīs reizes nedēļā.

a: p lielums balstās uz Kohrāna-Mantela-Henzela Hī kvadrata kritēriju.

b: p lielums balstās uz Hī kvadrata kritēriju.

c: pacienti ar ķermeņa masu < 75 kg, kas saņēma 100 µg alfa-2b peginterferona nedēļā, un pacienti ar ķermeņa masu ≥ 75 kg, kas saņēma 150 µg alfa-2b peginterferona nedēļā.

d: Rebetol deva bija 800 mg pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg, 1 000 mg pacientiem ar ķermeņa masu 60 - 75 kg un 1 200 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 75 kg.

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

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

### *Histoloģiska atbildes reakcija*

Aknu biopsija 1. pētījumā tika ņemta pirms un pēc ārstēšanas 210 no 412 pacientiem (51 %). Gan *Metavir* punkti, gan *Ishak* pakāpe samazinājās pacientiem, kas tika ārstēti ar Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu. Šī samazināšanās bija nozīmīga pacientiem ar atbildes reakciju (-0,3 *Metavir* un -1,2 *Ishak*) un stabila (-0,1 *Metavir* un -0,2 *Ishak*) pacientiem bez atbildes reakcijas. Attiecībā uz aktivitāti apmēram 1/3 pacientu ar ilgstošu atbildes reakciju bija uzlabošanās un nevienam nebija pasliktināšanās. Šajā pētījumā nenovēroja uzlabošanos, vērtējot fibrozi. Pacientiem, kas bija inficēti ar HCV 3. genotipu, uzlabojās stāvoklis steatozes gadījumā.

### *Iepriekš ārstēti pacienti*

- Pacientu, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga terapija (recidīvs vai nav bijusi atbildes reakcija), atkārtota ārstēšana ar alfa-2b peginterferonu kombinācijā ar Rebetolu:

Nesalīdzinošā pētījumā 2 293 pacienti ar vidēji smagu vai smagu fibrozi, kam iepriekš bijusi neveiksmīga terapija ar alfa interferona/ribavirīna kombināciju, tika ārstēti atkārtoti ar alfa-2b peginterferonu, devā 1,5 mikrogrami/kg zemādā reizi nedēļā kombinācijā ar ķermeņa masai pielāgotu Rebetola devu. Iepriekšējās terapijas neveiksme tika definēta kā recidīvs vai atbildes reakcijas trūkums (HCV-RNS pozitīvs vismaz 12 nedēļu ilga ārstēšanas perioda beigās).

Pacientiem, kas ārstēšanas 12. nedēļā bija HCV-RNS negatīvi, turpināja ārstēšanu 48 nedēļas un novēroja 24 nedēļas pēc ārstēšanas. Atbildes reakcija uz ārstēšanu 12. ārstēšanas nedēļā tika definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis pēc 12 ārstēšanas nedēļām. Noturīga virusoloģiska reakcija (IVR) tiek definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis 24 nedēļas pēc ārstēšanas (**12. tabula**).

<b>12. tabula</b> Atbildes reakcijas biežums uz atkārtotu ārstēšanu pacientiem, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga terapija					
	Pacienti ar nenosakāmu HCV-RNS līmeni pēc 12 ārstēšanas nedēļām un IVR uz atkārtotu ārstēšanu				
	Alfa interferons/ribavirīns		Alfa peginterferons/ribavirīns		Populācija kopumā*
	Reakcija 12. nedēļā % (n/N)	IVR % (n/N) 99 % TI	Reakcija 12. nedēļā % (n/N)	IVR % (n/N) 99 % TI	IVR % (n/N) 99 % TI
Kopumā	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Iepriekš bijusi atbildes reakcija					
Recidīvs	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
1./4. genotips	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
2./3. genotips	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 (188/1385) 11,2; 15,9
1./4. genotips	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
2./3. genotips	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
Genotips					
1.	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2./3.	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 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 fibrozes vērtējums					
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
Sākotnējā vīrusu slodze					
HVL (> 600 000 SV/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1



<b>12. tabula</b> Atbildes reakcijas biežums uz atkārtotu ārstēšanu pacientiem, kuriem iepriekš bijusi neveiksmīga terapija					
Pacienti ar nenosakāmu HCV-RNS līmeni pēc 12 ārstēšanas nedēļām un IVR uz atkārtotu ārstēšanu					
Alfa interferons/ribavirīns		Alfa peginterferons/ribavirīns		Populācija kopumā*	
Reakcija 12. nedēļā % (n/N)	IVR % (n/N) 99 % TI	Reakcija 12. nedēļā % (n/N)	IVR % (n/N) 99 % TI	IVR % (n/N) 99 % TI	IVR % (n/N) 99 % TI
LVL ( $< 600\ 000$ SV/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: pacients bez atbildes reakcijas, kas definētas kā HCV-RNS pozitivitāte serumā/plazmā vismaz 12 nedēļas ilga ārstēšanas perioda beigās.

HCV-RNS serumā nosaka centrālā laboratorijā ar kvantitatīvu polimerāzes ķēdes reakciju, kas balstīta uz pētījumiem.

\*Ārstēt paredzētā populācija ietver 7 pacientus, kuriem nevar apstiprināt vismaz 12 nedēļas ilgu iepriekš veiktu terapiju.

Kopumā aptuveni 36 % (821/2286) pacientu bija nenosakāms HCV-RNS līmenis plazmā ārstēšanas 12. nedēļā, nosakot ar testu, kas balstīts uz pētījumiem (noteikšanas robeža 125 SV/ml). Šajā apakšgrupā noturīgas virusoloģiskas atbildes reakcijas biežums bija 56 % (463/823). Pacientiem, kam iepriekš bijusi neveiksmīga terapija ar nepegilētu interferonu vai pegilētu interferonu un negatīvs HCV-RNS rezultāts 12. nedēļā, noturīgas atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 59 % un 50 %. No 480 pacientiem ar vīrusu daudzuma samazināšanos par  $> 2$  log, bet ar nosakāmu vīrusu daudzumu 12. nedēļā, terapiju turpināja kopumā 188 pacienti. Šiem pacientiem SVR bija 12 %.

Pacientiem, kuriem nebija atbildreakcijas uz iepriekšēju terapiju ar pegilētu alfa interferonu/ribavirīnu, bija mazāk raksturīga reakcija 12. nedēļā uz atkārtotu ārstēšanu nekā pacientiem bez atbildreakcijas uz nepegilētu alfa interferonu/ribavirīnu (12,4 % salīdzinājumā ar 28,6 %). Taču, ja bija vērojama reakcija 12. nedēļā, noturīgas virusoloģiskās reakcijas atšķirības bija nelielas, neatkarīgi no iepriekš veiktās ārstēšanas vai iepriekš novērotās reakcijas.

- Pacientu, kam bijis recidīvs, atkārtota ārstēšana ar Rebetol un alfa-2b interferona kombinētu terapiju Divos pētījumos vērtēja Rebetol un alfa-2b interferona kombinētas ārstēšanas nozīmi pacientiem ar slimības recidīvu (C95-144 un I95-145): 345 hroniska hepatīta pacientus, kam pēc iepriekšējās ārstēšanas ar interferonu bija attīstījies slimības recidīvs, ārstēja sešus mēnešus ar sekojošu sešu mēnešu novērošanas periodu. Kombinēta ārstēšana ar Rebetol un alfa-2b interferonu nodrošināja noturīgu virusoloģisku atbildes reakciju, kas bija 10 reizes izteiktāka, nekā lietojot tikai alfa-2b interferonu (49 % pret 5 %,  $p < 0,0001$ ). Šis labvēlīgais rezultāts saglabājās neatkarīgi no parastiem atbildreakciju ietekmējošiem faktoriem pret alfa-2b interferonu, piemēram, vīrusu daudzuma, HCV genotipa un procesa histoloģiskās stadijas

#### Ilgtermiņa efektivitātes dati – pieaugušiem pacientiem

Divos lielos ilgstošos novērošanas pētījumos tika iesaistīti 1 071 pacients un 567 pacienti pēc ārstēšanas iepriekšējos pētījumos attiecīgi ar nepegilētu alfa-2b interferonu (kombinācijā ar Rebetol vai bez tā) un pegilētu alfa-2b interferonu (kombinācijā ar Rebetol vai bez tā). Pētījumu mērķis bija novērtēt noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas (IVA) ilgumu un noturīgas vīrusu negativitātes ietekmi uz klīniskiem iznākumiem. Vismaz 5 gadus ilga novērošana pēc ārstēšanas tika veikta attiecīgi 462 un 327 pacientiem. Pētījumos recidīvu novēroja attiecīgi divpadsmit no 492 pacientiem ar ilgstošu atbildreakciju un tikai 3 no 366 pacientiem ar ilgstošu atbildreakciju.

Kaplāna-Meijera aprēķins noturīgai atbildreakcijai 5 gadu laikā ir 97 % (95 % TI: 95-99 %) pacientiem, kas saņem nepegilētu alfa-2b interferonu (kombinācijā ar Rebetol vai bez tā), un 99 % (95 % TI: 98-100 %) pacientiem, kas saņem pegilētu alfa-2b interferonu (kombinācijā ar Rebetol vai bez tā).

Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija (IVA) pēc hroniska HCV ārstēšanas ar alfa-2b interferonu (pegilētu vai nepegilētu, ar vai bez Rebetola) uzrāda ilgtermiņa vīrusa līmeņa samazinājumu pie aknu

infekciju slimībām, un klīnisku hroniska HCV ārstēšanu. Taču tas nenovērš aknu bojājumus pacientiem ar cirozi (t.sk. arī hepatokarcinomu).

### Pediātriskā populācija

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu*

Bērņus un pusaudžus no 3 līdz 17 gadu vecumam ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV-RNS līmeni iesaistīja daudzcentru klīniskā pētījumā un, balstoties uz HCV genotipu un vīrusu kopiju skaitu pētījuma sākumā, ārstēja ar Rebetol pa 15 mg/kg dienā un pegilētu alfa-2b interferonu pa 60 µg/m<sup>2</sup> vienu reizi nedēļā 24 vai 48 nedēļas. Visus pacientus uzraudzīja 24 nedēļas pēc terapijas beigām. Kopā terapiju saņēma 107 pacienti, no kuriem 52 % bija sievietes, 89 % baltās rases, 67 % ar 1. genotipa HCV un 63 % jaunāki par 12 gadiem. Pētījumā iesaistītie pacienti bija bērni ar galvenokārt vieglu vai mērenu C hepatītu. Tā kā nav informācijas par bērniem, kam slimība smagi progresē, un datu par nevēlamo blakusparādību iespēju, Rebetol un pegilēta alfa-2b interferona kombinētās terapijas ieguvums/risks šai pacientu grupā ir rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1., 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pētījumu rezultāti ir apkopoti **13. tabulā**.

<b>13. tabula.</b> Noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpe (n <sup>a,b</sup> (%)) iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem atkarībā no genotipa un terapijas ilguma – Visi pētījuma dalībnieki n = 107		
	<b>24 nedēļas</b>	<b>48 nedēļas</b>
Visi genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1. genotips	-	38/72 (53 %)
2. genotips	14/15 (93 %)	-
3. genotips <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4. genotips	-	4/5 (80 %)

a: Reakcija pret terapiju tika definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis 24 nedēļas pēc terapijas beigām, noteikšanas apakšējā robeža = 125 SV/ml.

b: n = pret terapiju reaģējošo pacientu skaits/pētījuma dalībnieku, kam ir norādītais genotips un nozīmētais terapijas ilgums, skaits.

c: Pacienti ar mazu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu (< 600 000 SV/ml) terapiju saņēma 24 nedēļas, bet pacienti ar lielu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu (≥ 600 000 SV/ml) terapiju saņēma 48 nedēļas.

##### *Rebetol kombinācijā ar alfa--2b interferonu*

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un noteicamu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 15 mg/kg Rebetol dienā plus 3 MSV/m<sup>2</sup> alfa-2b interferona trīs reizes nedēļā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % baltās rases, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Divos daudzcentru klīniskajos pētījumos noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas pakāpe bērniem un pusaudžiem līdzinājās šādas atbildreakcijas pakāpei pieaugušajiem. Tā kā šajos divos daudzcentru klīniskajos pētījumos netika iegūta informācija par bērniem, kuriem slimība smagi progresē, un par nevēlamo blakusparādību iespēju, Rebetol un alfa-2b interferona kombinētās terapijas ieguvums/risks šajā pacientu grupā ir rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1., 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pētījumu rezultāti ir apkopoti **14. tabulā**.

<b>14. tabula</b> Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni un pusaudži	
	<b>15 mg/kg Rebetol dienā + 3 MSV/m<sup>2</sup> alfa-2b interferona 3 reizes nedēļā</b>
Kopēja atbildreakcija <sup>a</sup> (n = 118)	54 (46 %)*
1. genotips (n = 92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n = 26)	21 (81 %)*

\*Pacientu skaits (%)

a. To raksturo HCV -RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

### Ilgtermiņa efektivitātes dati

#### *Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu*

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 94 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas daudzcentru pētījumā. No tiem sešdesmit trīs bija pacienti ar noturīgu atbildes reakciju. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt ilgstošās virusoloģiskās atbildreakcijas (IVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negativitātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 24 vai 48 nedēļu ārstēšanas ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu bija noturīga atbildes reakcija. 5. gada beigās 85 % (80/94) visu iekļauto pētāmo personu un 86 % (54/63) pacientu ar noturīgu atbildes reakciju pabeidza pētījumu. Nevienai bērnu vecuma pētāmajai personai ar IVR 5 gadu novērošanas laikā nebija recidīva.

#### *Rebetol kombinācijā ar alfa-2b interferonu*

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 97 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas divos iepriekš minētajos daudzcentru pētījumos. Septiņdesmit procentu (68/97) visu iekļauto personu pabeidza šo pētījumu, 75 % (42/56) bija noturīga atbildes reakcija. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt ilgstošās virusoloģiskās atbildreakcijas (IVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negativitātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 48 nedēļu ārstēšanas ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu bija noturīga atbildreakcija. Visiem, izņemot vienu bērnu vecuma pacientu, ilgtermiņa novērošanas laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar interferonu alfa-2b plus ribavirīnu saglabājās noturīga virusoloģiskā atbildreakcija. *Kaplan-Meier* noturīgas pastāvīgas atbildreakcijas novērtējums bērnu vecuma pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu, 5 gadu laikā ir 98 % [95 % TI: 95 %, 100 %]. Vēl 98 % (51/52) ar normālu ALAT līmeni 24. novērošanas nedēļā saglabāja normālu ALAT līmeni pēdējā vizītē.

IVR pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu interferonu alfa-2b un Rebetol izraisa ilgstošu vīrusa klīrensu un tādējādi – aknu infekcijas izzušanu un klīnisku hroniska HCV “izārstēšanu”. Tomēr tas nenovērš aknu bojājumu rašanos pacientiem ar cirozi (arī aknu karcinomu).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Atsevišķas devas, krusteniskā ribavirīna pētījumā veseliem pieaugušajiem konstatēja kapsulu un perorālā šķīduma zāļu formu bioekvivalenci.

### Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas devas iekšķīgas lietošanas ribavirīns uzsūcas ātri (vidēji  $T_{max} = 1,5$  stundas). Pēc tam vērojama ātra izplatīšanās organismā un noturīgas eliminācijas fāze (vienreizējas devas uzsūkšanās, izplatīšanās un eliminācijas pusperiods ir attiecīgi 0,05, 3,73 un 79 stundas). Uzsūcas preparāta lielākā daļa un tikai 10 % no radioloģiski iezīmētās devas izdalās ar izkārnījumiem. Tomēr absolūta bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 45 – 65 %, ko nosaka pirmā loka metabolisms. Lietojot ribavirīna

vienreizējas devas (200 – 1 200 mg), pastāv lineāra sakarība starp devu un  $AUC_{tf}$ . Sadales tilpums ir aptuveni 5 000 l. Ribavirīns nesaistās ar plazmas olbaltumiem.

### Izkliede

Ribavirīna transports ārpus plazmas vislabāk izpētīts eritrocītos, un konstatēts, ka tas notiek galvenokārt ar  $e_s$  tipa ekvibrējošo nukleozīdu transportētāju starpniecību. Šā transportētāja tips atrasts praktiski uz visu šūnu virsmām, kas varētu būt par iemeslu ribavirīna lielajam sadales tilpumam. Attiecība starp ribavirīna koncentrāciju asinīs un plazmā ir aptuveni 60 : 1. Ribavirīna lielais daudzums asinīs skaidrojams ar ribavirīna nukleotīdu sekvestrāciju eritrocītos.

### Biotransformācija

Ribavirīnam ir divi metabolisma ceļi: 1) atgriezeniskās fosforilēšanas ceļš; 2) sadalīšanās ceļš, kas ietver deribozilēšanu un amīdu hidrolīzi, rodoties triazola karboksilskābes metabolītam. Gan ribavirīns, gan tā triazola karboksiamīds un triazola karboksilskābes metabolīti arī izdalās caur nierēm.

Ribavirīnam ir izteikta farmakokinētikas mainība cilvēka organismā, kā arī atšķirības starp dažādiem indivīdiem pēc vienreizējas iekšķīgas devas lietošanas (katram pacientam individuālā mainība ir aptuveni 30 % gan  $AUC$ , gan  $C_{max}$  vērtībām), ko, iespējams, nosaka plašais pirmā loka metabolisms un pārsadale asinīs un citos audos.

### Eliminācija

Lietojot atkārtoti, ribavirīns uzkrājas plazmā sešas reizes vairāk, salīdzinot ar vienreizējas devas  $AUC_{12h}$ . Lietojot perorāli 600 mg divreiz dienā, līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc aptuveni četrām nedēļām ar vidējo līdzsvara koncentrāciju plazmā aptuveni 2 200 ng/ml. Terapijas pārtraukšanas brīdī preparāta pusperiods bija aptuveni 298 stundas, kas, iespējams, atspoguļo lēno elimināciju no ārpus plazmas struktūrām.

### *Izdalīšanās ar sēklas šķidrumu*

Pētīta ribavirīna izdalīšanās ar sēklas šķidrumu. Ribavirīna koncentrācija sēklas šķidrums ir aptuveni divreiz lielāka nekā serumā. Tomēr ribavirīna sistēmiskā iedarbība uz sievietes organismu pēc dzimumakta ar pacientu, kas tiek ārstēts ar šīm zālēm, ir aprēķināta un aizvien ir ļoti ierobežota, salīdzinot ar ribavirīna terapeitisko koncentrāciju plazmā.

### *Uztura ietekme*

Ribavirīna vienreizējas perorālas devas bioloģiskā pieejamība palielinājās, lietojot vienlaikus ar treknu ēdienu ( $AUC_{tf}$  un  $C_{max}$  palielinājās par 70 %). Bioloģiskās pieejamības palielināšanās šai pētījumā, iespējams, saistīta ar aizkavētu ribavirīna transportu vai mainītu pH. Šo vienreizējas devas klīniskā pētījuma rezultātu klīniskā nozīmība nav zināma. Pivotalā klīniskās efektivitātes pētījumā pacientiem ribavirīnu ieteica lietot vienlaikus ar uzturu, lai sasniegtu maksimālo ribavirīna koncentrāciju plazmā.

### *Nieru darbība*

Pamatojoties uz publicētiem datiem, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ribavirīna vienreizējas devas farmakokinētika bija izmainīta (palielināts  $AUC_{tf}$  un  $C_{max}$ ), salīdzinot ar kontrolgrupu (kreatinīna klīrenss > 90 ml/min). Pētāmām personām ar kreatinīna klīrensu no 10 līdz 30 ml/min vidējais  $AUC_{tf}$  bija trīs reizes lielāks nekā kontroles grupā. Pētāmām personām ar kreatinīna klīrensu no 30 līdz 50 ml/min  $AUC_{tf}$  bija divas reizes lielāks nekā kontroles grupā. Acīmredzot tas saistīts ar samazināto šķīstamo klīrensu šiem pacientiem. Veicot hemodialīzi, ribavirīna koncentrācija būtiski nemainās.

### Aknu darbība

Ribavirīna vienreizējas devas farmakokinētika pacientiem ar viegli, vidēji izteiktiem vai izteiktiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C pakāpe pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) ir līdzīga kā veselīgiem kontrolgrupas pacientiem.

### Gados vecāki pacienti ( $\geq 65$ gadus veci)

Specifiski farmakokinētikas pētījumi gados vecākiem cilvēkiem nav veikti. Tomēr populācijā veiktos farmakokinētikas pētījumos pacienta vecums nebija galvenais ribavirīna farmakokinētiku ietekmējošais faktors; noteicošais faktors ir nieru darbība.

*Populācijas farmakokinētikas analīze* veikta, izmantojot pēc nejaušības principa savāktus datus par preparāta koncentrāciju serumā no četriem kontrolētiem klīniskiem pētījumiem. Izstrādātais klīrensa modelis rāda, ka galvenie ietekmējošie faktori ir ķermeņa masa, dzimums, vecums un kreatinīna līmenis serumā. Vīriešiem klīrenss bija par aptuveni 20 % augstāks nekā sievietēm. Klīrenss palielinājās kā ķermeņa masas funkcija, un mazinājās pacientiem pēc 40 gadu vecuma. Šo faktoru ietekmei uz ribavirīna klīrensu ir ierobežota klīniska nozīme, jo šai modelī netika ņemta vērā būtiska reziduālā mainība.

### Pediātriskā populācija

#### *Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu*

Rebetol un alfa-2b peginterferona atkārtotu devu farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem ar hronisku C hepatītu tika vērtētas klīniskā pētījuma laikā. Tiek prognozēts, ka bērniem un pusaudžiem, kuriem pēc ķermeņa virsmas laukuma standartizētā alfa-2b peginterferona deva ir  $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$  nedēļā, decimāllogaritmiski transformētās kopējās iedarbības attiecības aplēse dozēšanas intervālā ir par 58 % (90 % TI: 141-177 %) lielāka nekā novērotā kopējā iedarbība pieaugušajiem, kam zāļu deva ir  $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}$  nedēļā. Rebetol farmakokinētiskās īpašības (normalizētas pēc devas) šajā klīniskajā pētījumā līdzinājās tām īpašībām, kādas ziņotas iepriekš veiktā kombinētās Rebetol un alfa-2b interferona lietošanas pētījumā bērniem un pusaudžiem, kā arī pieaugušajiem.

#### *Rebetol kombinācijā ar alfa-2b interferonu*

Rebetol kapsulu un alfa-2b interferona atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **15. tabulā**. Rebetol un alfa-2b interferona (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

<b>15. tabula.</b> Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi alfa-2b interferonam un Rebetol kapsulām, lietojot tos pediātriskiem pacientiem ar hronisku C hepatītu		
<b>RAKSTURLIELUMS</b>	<b>Rebetol</b> 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	<b>Alfa-2b interferons</b> 3 MSV/m <sup>2</sup> 3 reizes nedēļā (n = 54)
T <sub>max</sub> (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

\* Rebetol AUC<sub>12</sub> (ng.h/ml); alfa-2b interferona AUC<sub>0-24</sub> (SV.h/ml)

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

#### *Ribavirīns*

Ribavirīns ir embriotoksisks un/vai teratogēns visām dzīvnieku sugām, ar kurām veikti pētījumi, lietojot par cilvēkam ieteikto devu mazākas devas. Novēroja galvaskausa, aukslēju, acu, žokļu, ekstremitāšu, skeleta un kuņģa un zarnu trakta anomālijas. Teratogēnās iedarbības sastopamība un izteiktības pakāpe palielinājās, palielinot devu. Augļu un pēcnācēju izdzīvošanas rādītāji bija pazemināti.

Juvenīlas toksicitātes pētījumā ar žurkām, lietojot 10, 25 un 50 mg/kg ribavirīna mazuļiem no 7. līdz 63. dienai pēc dzimšanas, novēroja no devas atkarīgu augšanas samazināšanos kopumā, kas vēlāk izpaudās kā nedaudz samazināta ķermeņa masa, garums no galvas virsmas līdz sēžas kaulam un kaulu garums. Atveseļošanās perioda beigās tibiālā un femorālā kaula garuma pārmaiņas bija minimālas, lai gan kopumā statistiski nozīmīgas, tēviņiem lietojot visas devas, salīdzinot ar kontrolgrupu, un mātītēm, lietojot divas lielākās devas, salīdzinot ar kontrolgrupu. Histopatoloģiska ietekme uz kauliem netika novērota. Ribavirīna ietekme uz neiroloģisko un uzvedības vai reproduktīvo attīstību netika novērota. Koncentrācija plazmā, ko sasniedza žurku mazuļiem, bija mazāka par koncentrāciju plazmā, kas radās cilvēkam, lietojot terapeitiskas devas.

Eritrocīti ir galvenās ribavirīna toksicitātes mērķšūnas pētījumos ar dzīvniekiem. Anēmija parādās neilgi pēc terapijas sākšanas un ātri pazūd pēc tās pārtraukšanas.

Lai noteiktu ribavirīna izraisītas sēklinieku un spermas pārmaiņas, tika veikti 3 un 6 mēnešus ilgi pētījumi, kuru laikā patoloģiskas pārmaiņas spermā attīstījās, lietojot ribavirīnu 15 mg/kg un lielākā devā. Šīs devas dzīvniekiem izraisa vājāku sistēmisku iedarbību nekā terapeitiskās devas cilvēkam. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas toksiskā ietekme uz sēkliniekiem pilnībā izzuda pēc viena vai diviem spermatoģenēzes cikliem (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Genotoksicitātes pētījumos pierādīts, ka ribavirīnam piemīt neliela genotoksiska ietekme. Ribavirīns bija aktīvs *Balb/3T3* transformācijas testā *in vitro*. Genotoksiskā iedarbība novērota limfomas testos pelēm, kā arī kodoliņu testos pelēm, lietojot ribavirīnu 20 – 200 mg/kg. Dominantās letalitātes pētījums žurkām bija negatīvs. Tas liecina, ka mutācijas, kas attīstās žurkām, netiek pārmantotas ar vīrišķām gametām.

Parastie kancerogenitātes pētījumi ar grauzējiem, lietojot zemas pieļaujamās devas salīdzinājumā ar cilvēka devām pie terapeitiskiem nosacījumiem (0,1 faktors žurkām un 1 pelēm), neatklāja ribavirīna tumorigenitāti. Papildus 26 nedēļu kancerogenitātes pētījumos ar heterozigotiem p53(+/-) peļu tiptiem, ribavirīns neizraisīja audzējus pie maksimāli pieļaujamās devas 300 mg/kg (plazmas ekspozīcijas faktors bija apmēram 2,5 salīdzinājumā ar cilvēka ekspozīciju). Šie pētījumi liecina, ka ribavirīna kancerogenitātes potenciāls cilvēkam ir praktiski neiespējams.

#### *Ribavirīns kombinācijā ar interferonu*

Lietojuot kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu, ribavirīns neizraisīja reakcijas, kas nebūtu novērotas, lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi. Nozīmīgākā ārstēšanas izraisītā reakcija bija pārejoša viegla vai mēreni izteikta anēmija, kuras smaguma pakāpe bija lielāka nekā lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze  
Laktozes monohidrāts  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Magnija stearāts

#### Kapsulas apvalks

Želatīns  
Titāna dioksīds (E 171)

## Apdruka uz kapsulas

Šellaka  
Propilēnglikols (E 1520)  
Amonija hidroksīds  
Krāsviela (E 132)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Rebetol kapsulas iepakotas polivinilhlorīda (PVH)/polietilēna (PE)/ polivinilidēnhlorīda (PVDH) blisteros.

Iepakojumā ir 84, 112, 140 vai 168 kapsulas.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/99/107/001	84 cietās kapsulas
EU/1/99/107/005	112 cietās kapsulas
EU/1/99/107/002	140 cietās kapsulas
EU/1/99/107/003	168 cietās kapsulas

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 1999.gada 7.maijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 23.aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rebetol 40 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 40 mg ribavirīna (ribavirin).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

1 ml Rebetol satur 0,5 mg benzilspirta (E 1519).

1 ml Rebetol satur 100,3 mg propilēnglikola (E 1520).

1 ml Rebetol satur 1,4 mg nātrija.

1 ml Rebetol satur 1 mg nātrija benzoāta (E 211).

1 ml Rebetol satur 142 mg sorbīta (E 420).

1 ml Rebetol satur 300 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Dzidrs, bezkrāsains līdz blāvi vai gaiši dzeltenas krāsas šķīdums iekšķīgai lietošanai

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rebetol kombinācijā ar citām zālēm ir indicēts hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pediatriem pacientiem (bērniem vecumā no 3 gadiem un pusaudžiem), kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju un kuriem nav dekompensētas aknu slimības (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un kontrolēt ārsts, kuram ir pieredze hroniska C hepatīta ārstēšanā.

#### Devas

Rebetol jālieto kombinētā terapijā, kā aprakstīts 4.1. apakšpunktā.

Papildu informāciju par zālēm, kuras tiek lietotas kopā ar Rebetol, un ieteikumus par to devu, lietojot vienlaikus ar Rebetol, skatīt atbilstošo zāļu zāļu aprakstā (ZA).

Rebetol šķīdums iekšķīgai lietošanai pieejams 40 mg/ml koncentrācijā.

Rebetol šķīdumu iekšķīgai lietošanai lieto iekšķīgi 2 dalītās devās (no rīta un vakarā) kopā ar ēdienu.

#### *Pediatriiskā populācija*

Nav pieejami dati par bērniem līdz 3 gadu vecumam.

Rebetol deva bērniem un pusaudžiem tiek noteikta atkarībā no pacienta ķermeņa masas. Piemēram, deva atkarībā no ķermeņa masas, lietojot kopā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu, norādīta **1. tabulā**. Informāciju par zālēm, kas tiek lietotas kombinācijā ar Rebetol, skatīt atbilstošo medikamentu ZA, jo dažas kombinētās terapijas shēmas neatbilst **1. tabulā** sniegtajiem norādījumiem par Rebetol devu.

Klīniskos pētījumos, kuros piedalījušies šādi pacienti, Rebetol tika lietots pa 15 mg/kg dienā (1. tabula).

<b>1. tabula.</b> Rebetol šķīdums iekšķīgai lietošanai – bērniem un pusaudžiem lietotās devas kopā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu	
Ķermeņa masa (kg)	Nomērīta deva (no rīta/vakarā)
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

Pacientiem, kas sver > 47 kg un spēj norīt kapsulas, var lietot atbilstošu ribavirīna 200 mg kapsulu devu divās dalītās devās (lūdzu, skatīt Rebetol kapsulu ZA).

*Devas pielāgošana blakusparādību gadījumā*

Rebetol devas samazināšana ir atkarīga no sākotnējās Rebetol devas, kas, savukārt, ir atkarīga no kombinācijā ar Rebetol lietotajām zālēm.

Ja pacientam ir būtiska blakusparādība, kas iespējami saistīta ar Rebetol, Rebetol deva jāpielāgo vai, ja nepieciešams, tā lietošana jāpārtrauc, līdz blakusparādība izzūd vai samazinās tās smaguma pakāpē.

**2. tabulā** sniegti norādījumi par devas pielāgošanu un Rebetol lietošanas pārtraukšanu atkarībā no hemoglobīna koncentrācijas un netiešā bilirubīna koncentrācijas.

Datu par pediatriem pacientiem ar sirds slimību nav (skatīt 4.4. apakšpunktu).

<b>2. tabula.</b> Rīcība nevēlamu blakusparādību gadījumā		
Laboratoriskie raksturlielumi	Samazināt Rebetol devu* tad, ja:	Pārtraukt Rebetol lietošanu tad, ja:
Hemoglobīna līmenis pacientiem bez sirds slimības	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Bilirubīns – netiešais	-	> 5 mg/dl (> 4 nedēļas) (bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar alfa-2b interferonu) vai > 4 mg/dl (> 4 nedēļas) (bērniem un pusaudžiem, kurus ārstē ar alfa-2b peginterferonu)

\*Bērniem un pusaudžiem, kuri tiek ārstēti ar Rebetol un alfa-2b peginterferona kombināciju, pirmā Rebetol devas mazināšana tiek veikta līdz 12 mg/kg dienā, bet otrā Rebetol devas mazināšana – līdz 8 mg/kg dienā.

Bērniem un pusaudžiem, kas tiek ārstēti ar Rebetol un alfa-2b interferona kombināciju, Rebetol deva jāmazina līdz 7,5 mg/kg dienā.

Ja radusies būtiska nevēlama blakusparādība, kas iespējami saistīta ar zālēm, kuras tiek lietotas kombinācijā ar Rebetol, sīkāku informāciju skatīt atbilstošo zāļu ZA, jo dažas kombinētās terapijas shēmas neatbilst **2. tabulā** sniegtajiem norādījumiem par Rebetol devas pielāgošanu un/vai lietošanas pārtraukšanu.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pediatrikie pacienti (bērni vecumā no 3 gadiem un pusaudži)*

Rebetol var lietot kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Zāļu forma jāizvēlas atkarībā no pacienta individuālajām īpašībām. Ribavirīna drošums un efektivitāte, lietojot kopā ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem, šiem pacientiem nav pierādīta. Dati nav pieejami. Turpmākus norādījumus par devu kombinētās terapijas gadījumā skatīt kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu ZA.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Rebetol farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir izmainīta novērotā kreatinīna klīrensa samazināšanas dēļ šiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ visiem pacientiem pirms terapijas ar Rebetol ieteicams pārbaudīt nieru darbību. Pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir 30 - 50 ml/min) pārmaiņus jālieto 200 mg un 400 mg dienas deva. Pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) un pacientiem ar galastadijas nieru slimību (GSNS) vai pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, Rebetol jālieto 200 mg dienas devā. **3. tabulā** sniegti norādījumi par devas pielāgošanu pacientiem ar nieru disfunkciju. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem jāuzrauga rūpīgāk attiecībā uz anēmijas rašanos. Dati par devas pielāgošanu pediatrikiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

<b>3. tabula.</b> Devas pielāgošana pieaugušiem pacientiem nieru darbības traucējumu gadījumā	
<b>Kreatinīna klīrenss</b>	<b>Rebetol deva (dienā)</b>
No 30 līdz 50 ml/min	Pārmaiņus 200 mg un 400 mg deva katru otro dienu
Mazāk par 30 ml/min	200 mg dienā
Hemodialīze (GSNS)	200 mg dienā

#### *Aknu darbības traucējumi*

Noskaidrots, ka nav saistības starp Rebetol farmakokinētiku un aknu darbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Informāciju par lietošanu pacientiem ar dekompensētu cirozi skatīt kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu ZA.

### Lietošanas veids

Rebetol jālieto iekšķīgi kopā ar pārtiku.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.4., 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā Rebetol lietošanu drīkst sākt tikai pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta iegūšanas tieši pirms terapijas.
- Barošanas ar krūti laikā.
- Smaga sirds slimība anamnēzē, ietverot nestabilu un nekontrolētu sirds slimību pēdējos sešos mēnešos (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Hemoglobīnopātijas (piemēram, talasēmija, sirpjveida šūnu anēmija).

Informāciju par kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu specifiskajām kontrindikācijām skatīt atbilstošo zāļu ZA.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Rebetol jālieto kombinācijā ar citām zālēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sīkāku informāciju par zemāk norādīto nevēlamo blakusparādību kontroli un aprūpi pirms terapijas sākšanas, kā arī citus brīdinājumus, kas saistīti ar alfa (peg)interferonu, skatīt alfa (peg)interferona zāļu ZA.

Ar Rebetol un alfa (peg)interferona kombinēto terapiju ir saistītas vairākas būtiskas nevēlamas blakusparādības. Tās ietver:

- smagas psihiskās un centrālas nervu sistēmas blakusparādības (piemēram, depresiju, pašnāvnieciskas domas, pašnāvības mēģinājumu un agresīvu uzvedību u.c.);
- augšanas nomākumu bērniem un pusaudžiem, kas dažiem pacientiem var būt neatgriezenisks;
- paaugstinātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmeni bērniem un pusaudžiem;
- smagas acu slimības;
- zobu un periodonta slimības.

#### Pediatriskā populācija

Pieņemot lēmumu neatlikt kombinēto terapiju ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu līdz pusaudžu vecumam, ir svarīgi ņemt vērā, ka šāda kombinētā terapija ir izraisījusi augšanas nomākumu, kas dažiem pacientiem var būt neatgriezenisks. Lēmums sākt terapiju katrā gadījumā jāpieņem individuāli.

#### Hemolīze

Klīniskos pētījumos hemoglobīna līmeņa samazināšanos < 10 g/dl novēroja līdz 14 % pieaugušo pacientu un 7 % bērnu un pusaudžu ar Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu ārstētu pacientu. Kaut gan Rebetol nepiemīt tieša iedarbība uz sirds un asinsvadu sistēmu, ar Rebetol lietošanu saistītā anēmija var pasliktināt sirdsdarbību, pastiprināt koronārās sirds slimības simptomus vai izraisīt abu veidu traucējumus. Tādēļ pacientiem ar esošu sirds slimību Rebetol jālieto uzmanīgi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sirds stāvoklis jānovērtē pirms ārstēšanas un klīniski jākontrolē terapijas laikā, ja stāvoklis pasliktinās, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Sirds un asinsvadu sistēma

Pieaugušie pacienti ar sastrēguma sirds mazspēju anamnēzē, miokarda infarktu un/vai bijušiem vai esošiem sirds ritma traucējumiem rūpīgi jānovēro. Pacientiem ar esošiem sirdsdarbības traucējumiem pirms ārstēšanas un tās laikā ieteicams veikt elektrokardiogrāfisku izmeklēšanu. Sirds ritma traucējumus (galvenokārt supraventrikulāras aritmijas) parasti var novērst ar konvencionālu terapiju, bet to dēļ var būt nepieciešama arī Rebetol lietošanas pārtraukšana. Nav datu par bērniem vai pusaudžiem, kam anamnēzē ir sirds slimība.

#### Teratogēnas iedarbības risks

Pirms Rebetol lietošanas sākšanas ārstam ir vispusīgi jāinformē gan vīrieši, gan sievietes par Rebetol teratogēnās iedarbības risku, nepieciešamību pastāvīgi lietot efektīvu pretapaugļošanās metodi, iespēju, ka pretapaugļošanās metode būs neefektīva, un grūtniecības iespējamām sekām, ja tā iestājusies Rebetol lietošanas laikā pēc tās beigām (skatīt 4.6. apakšpunktu). Informāciju par laboratorisko kontroli grūtniecības laikā skatīt punktā "Laboratoriskās pārbaudes".

### Akūta paaugstināta jutība

Ja attīstās akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, nātrene, angioneirotiska tūska, bronhu spazmas, anafilakse), Rebetol lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša medicīniska ārstēšana. Pārejošu izsitumu dēļ ārstēšana nav jāpārtrauc.

### Aknu darbība

Pacienti, kam ārstēšanas laikā attīstās izteikti aknu darbības traucējumi, rūpīgi jānovēro. Ieteikumus par zāļu lietošanas pārtraukšanu vai devas pielāgošanu skatīt kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu ZA.

### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem Rebetol farmakokinētika atšķiras, jo šiem pacientiem ir samazināts šķietamais klīrenss. Tādēļ pirms Rebetol lietošanas sākšanas visiem pacientiem ieteicams pārbaudīt nieru darbību. Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem ir būtiski palielināta ribavirīna koncentrācija plazmā, pieaugušiem pacientiem ar kreatīna klīrensu < 50 ml/min ieteicams pielāgot Rebetol devu. Dati par devas pielāgošanu pediatriem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu), Terapijas laikā rūpīgi jākontrolē hemoglobīna koncentrācija un, ja nepieciešams, jāveic korektīvas darbības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Iespējama imunitātes nomākuma pastiprināšanās

Literatūrā ir aprakstīta pancitopēnija un kaulu smadzeņu nomākums, kas parādās 3-7 nedēļu laikā pēc peginterferona un Rebetol lietošanas vienlaikus ar azatiopriņu. 4.-6. nedēļu laikā pēc vienlaicīgas pretvīrusu HCV un azatiopriņa terapijas pārtraukšanas šī mielotoksicitāte bija atgriezeniska un pēc kāda no šo preparātu lietošanas atsākšanas monoterapijas veidā neatkārtojas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### HCV/HIV vienlaicīgā infekcija

Mitochondriālā toksicitāte un laktātacidoze:

Ar piesardzību jālieto HIV pozitīviem pacientiem ar HCV, kuri saņem nukleozīdu reverso transkriptāzes inhibitoru (NRTI) terapiju (it īpaši ddI un d4T) kopā ar alfa interferonu un ribavirīnu. Ārstam vajadzētu uzmanīgi sekot mitochondriālās toksicitātes un pienskābās acidozes marķieriem pie Rebetol uzņemšanas HIV-pozitīvai populācijai, kas lieto NRTI terapiju. Papildu informāciju skatīt 4.5. apakšpunktā.

*Aknu dekompensācija ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem slimniekiem ar progresējošu cirozi*

Vienlaicīgi inficētiem pacientiem ar progresējošu cirozi, saņemot kombinētu pretretrovīrusu terapiju (kART), var pieaugt aknu dekompensācijas risks līdz pat letālam iznākumam. Pacientiem ar vienlaikus esošām infekcijām citi sākotnēji faktori, kas var būt saistīti ar lielāku aknu dekompensācijas risku, ir ārstēšana ar didanozīnu un palielināta bilirubīna koncentrācija serumā. Pacientus ar vienlaikus esošām infekcijām, kas saņem terapiju pret retrovīrusu (PRV) un hepatītu, stingri jānovēro, novērtējot *Child-Pugh* punktu skaitu ārstēšanas laikā. Ieteikumus par zāļu lietošanas pārtraukšanu vai devas pielāgošanu skatīt kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu ZA. Pacientiem, kam stāvoklis progresē līdz aknu dekompensācijai, prehepatīta terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāpārvērtē PRV terapija.

*Hematoloģiskas novirzes ar HCV/HIV vienlaikus inficētiem pacientiem*

Vienlaikus ar HCV/HIV inficēti pacienti, kas saņem ārstēšanu ar alfa-2b peginterferonu/ribavirīnu un kART, var būt palielināts hematoloģisku noviržu attīstīšanās risks (neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija), salīdzinot ar tikai ar HCV inficētiem pacientiem. Lai gan lielāko daļu šo pacientu var ārstēt, samazinot devu, šai pacientu grupā jāveic stingra hematoloģisko raksturlielumu uzraudzība (skatīt 4.2. apakšpunktu un turpmāk "Laboratoriskās pārbaudes" un 4.8. apakšpunktu).

Ar Rebetol un zidovudīnu ārstētiem pacientiem ir palielināts anēmijas risks; tādēļ Rebetol lietošana vienlaikus ar zidovudīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar mazu CD4 skaitu*

Pacientiem ar vienlaikus esošām HCV/HIV infekcijām pieejams mazs datu par efektivitāti un drošumu (N = 25), ja pacientiem CD4 skaits ir mazāks par 200 šūnām/ $\mu$ l. Tādēļ, ārstējot pacientus ar mazu CD4 skaitu, jāievēro piesardzība.

Lūdzu, izlasiet atbilstošu pretretrovīrusu zāļu ZA, ja tie tiek lietoti vienlaikus ar HCV terapiju, lai pārzinātu un ārstētu toksisku ietekmi, kas raksturīga katram līdzeklim un iespējamai kombinētai toksiskai ietekmei, lietojot vienlaikus ar Rebetol.

#### Laboratoriskās pārbaudes

Visiem pacientiem pirms terapijas sākšanas jāveic parastā asins analīze, asins bioķīmiskā analīze (pilna un diferencēta asinsaina, trombocītu skaits, elektrolīti, seruma kreatinīns, aknu funkcionālie testi, urīnskābe) un grūtniecības tests. Pieļaujamās sākotnējās vērtības pirms Rebetol terapijas ordinēšanas bērniem un pusaudžiem:

- Hemoglobīns  $\geq 11$  g/dl (sievietēm);  $\geq 12$  g/dl (vīriešiem)

Laboratoriskās pārbaudes jāveic 2. un 4. ārstēšanas nedēļā un periodiski pēc tam, cik bieži klīniski nepieciešams. Terapijas laikā periodiski jānosaka HCV-RNS līmenis (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ar Rebetol hemolīzes dēļ var paaugstināties urīnskābes līmenis. Tādēļ rūpīgi jānovēro, vai predisponētiem pacientiem neattīstās podagra.

#### Benzilspirts

Benzilspirts var izraisīt anafilaktoīdas reakcijas.

Liels daudzums benzilspirta var izraisīt metabolisko acidozi. Ordinējot Rebetol pacientiem ar aknu vai nieru slimību, jāievēro īpaša piesardzība.

#### Nātrijs

Šīs zāles satur līdz 23,8 mg nātrija katrā dienas devā (skatīt 4.2. apakšpunkta 1. tabulu), kas ir līdzvērtīgi 1,19% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

#### Sorbīts

Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību. Sorbīts ir fruktozes avots, pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot/saņemt šīs zāles.

#### Saharoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību. Saharoze var kaitēt zobiem.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

*In vitro* pētījumu rezultāti, lietojot gan cilvēka, gan žurkas aknu mikrosomu preparātus, pierādīja, ka Rebetol metabolisms nav atkarīgs no citohroma P450 enzīmiem. Rebetol neinhibē citohroma

P450 enzīmus. Toksicitātes pētījumi neliecina, ka Rebetol inducē aknu enzīmus. Tādēļ pastāv tikai neliela iespēja attīstīties mijiedarbībai saistībā ar P450 enzīmu.

Rebetol, kam raksturīga inhibējoša ietekme uz inozīna monofosfātdehidrogenāzi, var traucēt azatioprīna metabolismu un, iespējams, izraisīt 6-metiltioinozīna monofosfāta (6-MTIMP) uzkrāšanos organismā, kas ar azatioprīnu ārstētiem pacientiem bijusi saistīta ar miotoksicitāti. No pegilēto alfa interferonu un Rebetol lietošanas vienlaikus ar azatioprīnu ir jāizvairās. Atsevišķos gadījumos, kad vienlaicīgas Rebetol un azatioprīna lietošanas sniegtais ieguvums atsver iespējamo risku, vienlaicīgas azatioprīna lietošanas laikā ieteicama stingra hematoloģiska kontrole, lai identificētu miotoksicitātes pazīmes, kuru gadījumā ārstēšana ar šīm zālēm jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav veikti pētījumi par Rebetol mijiedarbību ar citām zālēm, izņemot alfa-2b interferonu un antacīdus.

Atkārtotu devu farmakokinētikas pētījumā nekonstatēja farmakokinētisku mijiedarbību starp Rebetol un alfa-2b interferonu.

#### *Antacīdi*

Lietojot vienlaikus magniju, alumīniju un simetikonu saturošu antacīdu līdzekli, mazinājās Rebetol 600 mg bioloģiskā pieejamība;  $AUC_{0-24}$  samazinājās par 14 %. Iespējams, bioloģiskās pieejamības mazināšanās šai pētījumā bija saistīta ar aizkavētu Rebetol pārvietošanos vai mainītu pH. Šī mijiedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

#### *Nukleozīdu analogi*

Lietojot nukleozīdu analogus vienus pašus vai kombinācijā ar citiem nukleozīdiem var rasties pienskābā acidoze. Farmakoloģiskos pētījumos *in vitro* Rebetol palielina purīna nukleozīdu fosforilizētos metabolītus. Šī darbība var radīt potenciālu pienskābās acidozes risku, kuru izraisa purīna nukleozīdu analogi (piemēram didanozīns vai abakavīrs). Rebetola un didanozīna vienlaicīga lietošana netiek rekomendēta. Ir bijuši ziņojumi par mitohondriālo toksicitāti, īpaši pienskābo acidozi un pankreatītu, pat ar nāves gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu )

Ja zidovudīns ietilpst HIV ārstēšanai izmantotajā shēmā, ziņots par anēmijas pastiprināšanos Rebetol lietošanas dēļ, lai gan precīzs mehānisms vēl jānoskaidro. Palielināta anēmijas riska dēļ Rebetol un zidovudīna vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja zidovudīns jau tiek lietots, jāapsver tā aizstāšana ar citu līdzekli kombinētas pretretrovīrusu terapijas (PRT) ietvaros. Tas būtu īpaši svarīgi pacientiem, kam anamnēzē ir zidovudīna izraisīta anēmija.

Pēc Rebetol terapijas pārtraukšanas tā garā pusperioda dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu) mijiedarbības iespējamība var saglabāties vēl divus mēnešus (piecus Rebetol pusperiodus).

Nav pierādījumu par Rebetol mijiedarbību ar nenuklozīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitoriem vai proteāžu inhibitoriem.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes reproduktīvā vecumā / kontracepcija vīriešiem un sievietēm

#### *Lietošana sievietēm*

Rebetol nedrīkst lietot grūtniecēm (skatīt 4.3. un 5.3 apakšpunktu). Sievietēm ļoti rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rebetol pacientēm drīkst ordinēt tikai pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta iegūšanas tieši pirms terapijas sākuma. Reprodukīva vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un deviņus mēnešus pēc tās pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Šai laikā katru mēnesi jāveic grūtniecības tests. Ja tomēr grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā vai deviņu mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, paciente jābrīdina par izteiktas Rebetol teratogēnas iedarbības risku uz augli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Vīrieši un viņu partneres*

Ļoti rūpīgi jāizvairās no grūtniecības iestāšanās sievietei, kuras partneris lieto Rebetol (skatīt 4.3., 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Rebetol uzkrājas šūnās un ļoti lēni izdalās no organisma. Nav zināms, vai spermā esošais Rebetol potenciāli darbosies uz cilvēka embriju/augli teratogēni vai genotoksiski. Lai gan dati par aptuveni 300 prospektīvi novērotām grūtniecībām, kad vecāki lietojuši Rebetol, neliecina par palielinātu anomāliju risku, salīdzinot ar vispārējo populāciju, ne arī par specifiskām anomāliju pazīmēm, pacientiem vīriešiem vai viņu reproduktīvā vecuma partnerēm jāiesaka izmantot efektīvus pretapaugļošanās līdzekļus ārstēšanas laikā ar Rebetol un sešus mēnešus pēc ārstēšanas. Šai laikā regulāri reizi mēnesī jāveic grūtniecības tests. Vīrieši, kuru partneres ir grūtnieces, jāinformē par prezervatīva lietošanas nepieciešamību dzimumakta laikā, lai mazinātu Rebetol nokļūšanu partneres organismā.

### Grūtniecība

Rebetol lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta. Preklīniskos pētījumos pierādīta Rebetol teratogēnā un genotoksiskā iedarbība (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Rebetol izdalās ar mātes pienu. Ņemot vērā iespējamo blakusparādību rašanos zīdaiņiem, zīdīšana jāpārtrauc pirms ārstēšanas sākšanas.

### Fertilitāte

#### *Preklīniskie dati*

- Auglība: Dzīvnieku pētījumos Rebetol izraisīja atgriezenisku ietekmi uz spermatogēnēzi (skatīt 5.3. apakšpunktu).
- Teratogenitāte: Ievērojama Rebetol teratogēna un/vai embriocīdiska iedarbība konstatēta visām dzīvnieku sugām, ar kurām veikti atbilstoši pētījumi, lietojot divdesmito daļu no cilvēkam ieteiktās devas (skatīt 5.3. apakšpunktu).
- Genotoksicitāte: Rebetol darbojas genotoksiski (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Rebetol neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr šo spēju var ietekmēt citas zāles, ko lieto kombinācijā ar Rebetol. Tādēļ pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā attīstās nogurums, miegainība vai apjukums, jāiesaka izvairīties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Īpašs drošuma jautājums Rebetol lietošanas laikā ir hemolītiskā anēmija, kas rodas ārstēšanas pirmajās nedēļās. Ar Rebetol lietošanu saistītā hemolītiskā anēmija var pavājināt sirds funkcijas un/vai pastiprināt pacientam jau esošu sirds slimību. Dažiem pacientiem ir novērota arī ar hemolīzi saistīta urīnskābes un netiešā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās.

Informācija par šajā apakšpunktā uzskaitītajām nevēlamajām blakusparādībām ir iegūta galvenokārt klīniskos pētījumos un/vai nevēlamo blakusparādību spontānos ziņojumos par Rebetol lietošanu kombinācijā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu.

Papildu informāciju par nevēlamām blakusparādībām, kādas ziņotas kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu gadījumā, skatīt atbilstošo medikamentu ZA.



## Pediātriskā populācija

### *Kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu*

Klīniskā pētījumā, kurā 107 bērni un pusaudži (no 3 līdz 17 gadu vecumam) tika ārstēti ar alfa-2b peginterferona un Rebetol kombinēto terapiju, devas mainīšana bija nepieciešama 25 % pacientu, visbiežāk anēmijas, neitropēnijas un novājēšanas dēļ. Kopumā blakusparādības bērniem un pusaudžiem bija līdzīgas pieaugušajiem novērotajām blakusparādībām, lai arī pastāv pediātriskiem pacientiem specifiska blakusparādība - augšanas nomākums. Līdz 48 nedēļas ilgā kombinētā terapijā ar pegilētu alfa-2b interferonu un Rebetol tika novērots augšanas nomākums, kura dēļ dažiem pacientiem bija samazināts auguma garums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Terapijas laikā novājēšana un augšanas nomākums tika novērota ļoti bieži (ārstēšanas beigās vidējais mazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ķermeņa masas un auguma procentīlēm bija attiecīgi par 15 un 8 procentīlēm), un augšanas ātrums tika aizkavēts (70 % pacientu < 3. procentīli).

24 nedēļu ilgā pēcterapijas novērošanas perioda beigās vidējā ķermeņa masas un auguma procentīles samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, vēl aizvien bija attiecīgi par 3 un 7 procentīlēm, un 20 % bērnu aizvien bija nomākta augšana (augšanas ātrums < 3. procentīli). Deviņdesmit četri no 107 bērniem, kas iekļauti 5 gadu ilgtermiņa novērošanas pētījumā. Bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas, ietekme uz augšanu bija mazāka nekā tiem, kas ārstēti 48 nedēļas. No pirmsārstēšanas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām 24 vai 48 nedēļas ārstētiem bērniem vecumam atbilstošā auguma garuma procentīles samazinājās par attiecīgi 1,3 un 9,0 procentīlēm. Divdesmit četri procenti bērnu (11/46), kas ārstēti 24 nedēļas, un 40 % bērnu (19/48), kas ārstēti 48 nedēļas, vecumam atbilstošā auguma garuma procentīle samazinājās par > 15 procentīlēm, sākot no pirmsārstēšanas brīža līdz 5 gadu ilgtermiņa novērošanas beigām, salīdzinot ar pirmsārstēšanas sākotnējām procentīlēm. Vienpadsmit procentiem bērnu (5/46), kas ārstēti 24 nedēļas, un 13 % bērnu (6/48), kas ārstēti 48 nedēļas, novēroja vecumam atbilstošā auguma garuma procentīles samazināšanos, salīdzinot ar pirmsārstēšanas sākotnējo > 30 vecumam atbilstošo auguma garuma procentīli, līdz 5 gadu ilgtermiņa novērošanas beigām. Attiecībā uz ķermeņa masu – no pirmsārstēšanas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām vecumam atbilstošās ķermeņa masas procentīles bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas vai 48 nedēļas, samazinājās par attiecīgi 1,3 un 5,5 procentīlēm. Attiecībā un  $\text{KMI}$  – no pirmsārstēšanas brīža līdz ilgtermiņa novērošanas beigām vecumam atbilstošā  $\text{KMI}$  procentīles bērniem, kas ārstēti 24 nedēļas vai 48 nedēļas, samazinājās par attiecīgi 1,8 un 7,5 procentīlēm. Pēc ilgāka laika uzraudzības pirmajā gadā sevišķi izteikts vidējās auguma procentīles samazinājums bija pirmspubertātes vecuma bērniem. Auguma garuma, ķermeņa masas un  $\text{KMI}$  Z punktu skaita samazināšanās, kas novērota ārstēšanas fāzē, salīdzinot ar normatīvo populāciju, ar 48 nedēļu terapiju ārstētiem bērniem ilgtermiņa novērošanas perioda beigās pilnībā neizzuda (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šī pētījuma ārstēšanas fāzē izplatītākās blakusparādības visiem pētījuma dalībniekiem bija drudzis (80 %), galvassāpes (62 %), neitropēnija (33 %), nespēks (30 %), anoreksija (29 %) un eritēma injekcijas vietā (29 %). Tikai 1 pētījuma dalībnieks pārtrauca terapiju blakusparādības (trombocitopēnijas) dēļ. Vairums pētījumā ziņoto blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas. Par smagām blakusparādībām ziņots 7 % (8/107) visu pētījuma dalībnieku, un tās bija sāpes injekcijas vietā (1 %), sāpes ekstremitātē (1 %), galvassāpes (1 %), neitropēnija (1 %) un drudzis (4 %). Svarīgas terapijas izraisītas blakusparādības, kas radās šajā pacientu grupā, bija nervozitāte (8 %), agresija (3 %), dusmas (2 %), depresija/nomākts garastāvoklis (4 %) un hipotireoze (3 %), un 5 pētījuma dalībnieki saņēma levotiroksīnu hipotireozes/paaugstināta TSH līmeņa ārstēšanai.

### *Kombinētā terapija ar alfa-2b interferonu*

Klīniskajos pētījumos ar 118 bērniem un pusaudžiem no 3 -16 gadus veciem, kas tika ārstēti ar alfa-2b interferona un Rebetol kombinēto terapiju, 6 % pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ. Kopumā blakusparādību raksturojums nelielajā bērnu un pusaudžu grupā, kas tika pētīta, līdzinājās pieaugušajiem novērotajām, lai gan bija arī bērnu grupai specifiska nevēlama blakusparādība - augšanas nomākums, jo ārstēšanas laikā tika novērota auguma garuma procentīles (vidējās procentīles samazināšanās par 9 procentīlēm) un ķermeņa masas procentīles samazināšanās (vidējās procentīles samazināšanās par 13 procentīlēm). 5 gadu novērošanas periodā pēc ārstēšanas bērnu vidējā auguma garuma procentīle bija 44., kas bija zem mediānas normas populācijā un mazāk nekā viņu

vidējais sākotnējais auguma garums (48. procentīle). Divdesmit (21 %) no 97 bērniem auguma garuma procentīle samazinājās par > 15 procentīlēm, no tiem 10 no 20 bērniem auguma garuma procentīle samazinājās par > 30 procentīlēm, sākot no ārstēšanas sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas beigām (līdz 5 gadiem). Galīgais pieaugušā auguma garums bija zināms 14 no šiem bērniem, kas parādīja, ka 12 joprojām 10 – 12 gadus pēc ārstēšanas beigām bija > 15 procentīļu auguma garuma deficīts. Līdz 48 nedēļas ilgās kombinētās alfa-2b interferona un Rebetol terapijas laikā tika novērota aizkavēta augšana, kuras dēļ dažiem pacientiem bija samazināts galīgais pieaugušā auguma garums. Īpaši vidējās auguma procentīles samazināšanās no sākuma līdz ilgtermiņa novērošanas perioda beigām izteikta bija pirmspubertātes vecuma bērniem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bez tam ārstēšanas laikā un 6 mēnešus ilgā novērošanas periodā pēc ārstēšanās biežāk kā pieaugušiem pacientiem tika ziņots par domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem (attiecīgi 2,4 % pret 1 %). Tāpat kā pieaugušiem pacientiem, bērniem un pusaudžiem radās arī citas psihiskas blakusparādības (piemēram, depresija, emocionāla nestabilitāte un miegainība) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Papildus tam, bērniem un pusaudžiem biežāk novēroja reakcijas injekcijas vietā, drudzi, anoreksiju, vemšanu un emocionālu nestabilitāti, salīdzinot ar pieaugušiem pacientiem. 30 % pacientu vajadzēja mainīt devu, visbiežāk anēmijas un neitropēnijas dēļ.

#### Pediātriskā populācijā novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Informācija par **4. tabulā** norādītām blakusparādībām iegūta divos daudzcentru klīniskos pētījumos, kuros bērni un pusaudži tika ārstēti ar Rebetol un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona kombināciju. Orgānu sistēmu klasifikācijas grupās blakusparādības norādītas to sastopamības biežuma grupās, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>4. tabula.</b>	Ļoti bieži, bieži un retāk ziņotās blakusparādības klīniskos pētījumos, kuros bērni un pusaudži ārstēti ar Rebetol un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona kombināciju	
	<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		
	Ļoti bieži:	Vīrusinfekcija, faringīts
	Bieži:	Sēnīšinfekcija, bakteriāla infekcija, plaušu infekcija, nazofaringīts, streptokoku izraisīts faringīts, vidusauss iekaisums, sinusīts, zoba abscess, gripa, mutes dobuma herpes infekcija, herpes simplex, urīnceļu infekcija, vaginīts, gastroenterīts
	Retāk:	Pneimoniya, askaridoze, enterobioze, herpes zoster, celulīts
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>		
	Bieži:	Neprecizēts audzējs
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>		
	Ļoti bieži:	Anēmija, neitropēnija
	Bieži:	Trombocitopēnija, limfadenopātija
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>		
	Ļoti bieži:	Hipotireoze
	Bieži:	Hipertireoze, virilisms
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>		
	Ļoti bieži:	Anoreksija, pastiprināta ēstgriba, samazināta ēstgriba
	Bieži:	Hipertrigliceridēmija, hiperurikēmija
<b>Psihiskie traucējumi</b>		
	Ļoti bieži:	Depresija, bezmiegs, emocionāla nelīdzsvarotība

<b>4. tabula.</b>	Ļoti bieži, bieži un retāk ziņotās blakusparādības klīniskos pētījumos, kuros bērni un pusaudži ārstēti ar Rebetol un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona kombināciju
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Bieži:	Pašnāvnieciskas domas, agresija, apjukums, emocionāla nestabilitāte, uzvedības traucējumi, uzbudinājums, somnambulisms, trauksme, garastāvokļa pārmaiņas, nemiers, nervozitāte, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, apātija
Retāk:	Patoloģiska uzvedība, nomākts garastāvoklis, emocionāli traucējumi, bailes, murgi
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Galvassāpes, reibonis
Bieži:	Hiperkinēzija, trīce, disfonija, parestēzija, hipoestēzija, hiperestēzija, koncentrēšanās traucējumi, miegainība, uzmanības traucējumi, slikts miegs
Retāk:	Neiralģija, letarģija, psihomotorā hiperaktivitāte
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži:	Konjunktivīts, acu sāpes, patoloģiska redze, asaru dziedzeru bojājums
Retāk:	Asinsizplūdums konjunktīvā, acs nieze, keratīts, redzes miglošanās, fotofobija
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	
Bieži:	Reibonis
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Bieži:	Tahikardija, sirdsklauves
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Bālums, pietūkums
Retāk:	Hipotensija
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Bieži:	Dispnoja, tahipnoja, deguna asiņošana, klepošana, aizlikts deguns, deguna kairinājums, rinoreja, šķaudīšana, faringolaringeālas sāpes
Retāk:	Sēkšana, diskomforta sajūta degunā
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Vēdersāpes, sāpes vēdera augšdaļā, vemšana, caureja, slikta dūša
Bieži:	Čūlas mutes dobumā, čūlainais stomatīts, stomatīts, aftozs stomatīts, dispepsija, heiloze, glosīts, gastroezofageālais atvilkis, taisnās zarnas saslimšana, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, aizcietējums, mīksta vēdera izeja, zobu sāpes, zobu bojājumi, diskomforta sajūta vēderā, sāpes mutes dobumā
Retāk:	Gingivīts
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Aknu darbības traucējumi
Retāk:	Hepatomegālija
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Alopēcija, izsitumi
Bieži:	Nieze, fotosensitivitātes reakcija, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, hiperhidroze, pinnes, ādas bojājums, nagu bojājums, ādas krāsas maiņa, sausa āda, apsārtums, asinsizplūdums
Retāk:	Pigmentācijas traucējumi, atopisks dermatīts, ādas lobīšanās

<b>4. tabula.</b>	Ļoti bieži, bieži un retāk ziņotās blakusparādības klīniskos pētījumos, kuros bērni un pusaudži ārstēti ar Rebetol un alfa-2b interferona vai alfa-2b peginterferona kombināciju
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, muskuļu un skeleta sāpes
Bieži:	Sāpes ekstremitātē, muguras sāpes, muskuļu raustīšanās
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Enurēze, urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana, proteīnūrija
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	
Bieži:	<u>Sievietes</u> : amenoreja, menorāģija, menstruāli traucējumi, vagināli traucējumi, <u>Vīrieši</u> : sāpes sēkliniekos
Retāk:	<u>Sievietes</u> : dismenoreja
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži:	Nespēks, drebuļi, drudzis, gripai līdzīga slimība, astēnija, savārgums, aizkaitināmība
Bieži:	Sāpes krūtīs, tūska, sāpes, salšanas sajūta
Retāk:	Diskomforta sajūta krūtīs, sejas sāpes
<b>Izmeklējumi</b>	
Ļoti bieži:	Augšanas ātruma mazināšanās (vecumam neatbilstošs auguma un/vai ķermeņa masas mazinājums)
Bieži:	Paaugstināts tiroīdstimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs, paaugstināts tiroglobulīna līmenis
Retāk:	Pozitīvs rezultāts antitiroīdo antivielu testā
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>	
Bieži:	Ādas brūces
Retāk:	Kontūzija

Vairums laboratorisko rādītāju pārmaiņu Rebetol/alfa-2b peginterferona klīniskajā pētījumā bija vieglas vai mērenas. Hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, leikocītu, trombocītu, neitrofilu leikocītu skaita samazināšanās un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā var būt nepieciešama devas mazināšana vai pastāvīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lai arī dažiem pacientiem, kas klīniskā pētījumā tika ārstēti ar Rebetol un alfa-2b peginterferona kombināciju, tika novērotas laboratorisko rādītāju pārmaiņas, tie atgriezās sākotnējā līmenī dažu nedēļu laikā pēc terapijas beigām.

#### *Pieaugušie*

Bērniem un pusaudžiem ir aprakstītas arī blakusparādības, kuras > 10 % gadījumu ir aprakstītas ar Rebetol kapsulu un alfa-2b interferona vai pegilēta alfa-2b interferona kombināciju vienu gadu ārstētajiem pieaugušajiem pacientiem. Arī retāk novēroto blakusparādību spektrs bija līdzīgs.

#### Ribavirīna lietošana kombinācijā ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem (TDPL)

Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem iegūtajiem datiem par TDPL un ribavirīna kombinācijas lietošanas drošumu, visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas identificētas saistībā ar ribavirīna lietošanu, ir anēmija, slikta dūša, vemšana, astēnija, nogurums, bezmiegs, klepus, dispnoja, nieze un izsitumi. Izņemot anēmiju, vairumā gadījumu šīs nevēlamās blakusparādības nebija būtiskas un izzuda, nepārtraucot ārstēšanu.

#### Pieaugušiem novēroto nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

**5. tabulā** minētās nevēlamās blakusparādības pamato pieredze, kas klīnisko pētījumu laikā ir iegūta par 1 gadu ārstētiem, iepriekšēju terapiju nesaņēmušiem pieaugušiem pacientiem, kā arī lietošana pēcreģistrācijas perioda laikā. **5. tabulā** ir minētas arī dažas nevēlamās blakusparādības, kuras parasti

ir izskaidrojamas ar interferona terapiju, bet var būt aprakstītas arī C hepatīta terapijas kontekstā (kombinācijā ar Rebetol). Nevēlamās blakusparādības, kuras varētu būt izskaidrojamas ar interferonu monoterapiju, skatīt arī alfa-2b peginterferona un alfa-2b interferona zāļu aprakstos. Klasificējot pēc orgānu sistēmām, nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc to biežuma, ko apzīmē šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināmi. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>5. tabula.</b> Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīnisko pētījumu laikā vai lietojot Rebetol pēc reģistrācijas kopā ar pegilēto alfa-2b interferonu vai alfa-2b interferonu	
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Ļoti bieži:	Vīrusu infekcija, faringīts
Bieži:	Bakteriāla infekcija (tostarp sepse), sēnīšinfekcija, gripa, elpceļu infekcija, bronhīts, <i>Herpes simplex</i> , sinusīts, vidusauss iekaisums, rinīts, urīnceļu infekcija
Retāk	Dziļo elpceļu infekcija
Reti:	Pneimonijs*
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>	
Bieži:	Nenoteikti audzēji
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Anēmija, neitropēnija
Bieži:	Hemolītiskā anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija, limfadenopātija, limfopēnija
Ļoti reti:	Aplastiskā anēmija*
Nav zināmi:	Eritrocītu aplāzija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura, trombotiska trombocitopēniskā purpura
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Retāk:	Paaugstināta jutība pret zālēm
Reti:	Sarkoidoze*, reimatoīdais artrīts (no jauna radies vai paasinājums)
Nav zināmi:	<i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindroms, sistēmiska sarkanā vilkēde, vaskulīts, akūtas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhokonstrikcija, anafilakse
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Hipotireoze, hipertireoze
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Anoreksija
Bieži:	Hiperglikēmija, hiperurikēmija, hipokalciēmija, dehidratācija, pastiprināta ēstgriba
Retāk:	Cukura diabēts, hipertrigliceridēmija*
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Depresija, trauksme, emocionāla nestabilitāte, bezmiegs
Bieži:	Domas par pašnāvību, psihoze, agresīva uzvedība, apmulsums, uzbudinājums, dusmas, garastāvokļa pārmaiņas, uzvedības traucējumi, nervozitāte, miega traucējumi, samazināta dzimumtieksme, apātija, patoloģiski sapņi, raudas
Retāk:	Pašnāvības mēģinājumi, panikas lēkme, halucinācijas
Reti:	Bipolāri traucējumi*
Ļoti reti:	Pašnāvība*
Nav zināmi:	Slepkavnieciskas domas*, mānija*, psihiskā stāvokļa izmaiņas

<b>5. tabula.</b> Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīnisko pētījumu laikā vai lietojot Rebetol pēc reģistrācijas kopā ar pegilēto alfa-2b interferonu vai alfa-2b interferonu	
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Galvassāpes, reibonis, sausuma sajūta mutē, traucētas koncentrēšanās spējas
Bieži:	Amnēzija, atmiņas traucējumi, sinkope, migrēna, ataksija, parestēzija, disfonija, garšas sajūtas zudums, hipoestēzija, hiperestēzija, hipertoniya, miegainība, uzmanības traucējumi, trīce, garšas sajūtas traucējumi
Retāk:	Neiropātija, perifēriskā neiropātija
Reti:	Krampji (konvulsijas)
Ļoti reti:	Cerebrovaskulāra asiņošana*, cerebrovaskulāra išēmija*, encefalopātija*, polineiropātija*
Nav zināmi:	Sejas paralīze, mononeiropātijas
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži:	Redzes traucējumi, redzes miglošanās, konjunktivīts, acu kairinājums, acu sāpes, redzes traucējumi, asaru dziedzeru darbības traucējumi, sausas acis
Reti:	Tīklenes asiņošana*, retinopātija (tostarp makulas tūska)*, tīklenes artērijas oklūzija*, tīklenes vēnas oklūzija*, redzes nerva iekaisums*, papillas tūska*, redzes asuma vai redzes lauka zudums*, tīklenes eksudāti
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	
Bieži:	Vertigo, dzirdes traucējumi/zudums, troksnis ausīs, ausu sāpes
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Bieži:	Sirdsklauves, tahikardija
Retāk:	Miokarda infarkts
Reti:	Kardiomiopātija, aritmija*
Ļoti reti:	Sirds išēmija*
Nav zināmi:	Perikarda izsvīdums*, perikardīts*
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Hipotensija, hipertensija, pietvīkums
Reti:	Vaskulīts.
Ļoti reti:	Perifēra išēmija*
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Ļoti bieži:	Dispnoja, klepus
Bieži:	Deguna asiņošana, elpceļu traucējumi, sastrēgums elpceļos, sastrēgums deguna blakusdobumos, aizlikts deguns, rinoreja, pastiprināta augšējo elpceļu sekrēcija, faringolaringeālas sāpes, neproduktīvs klepus
Ļoti reti:	Plaušu infitrāti*, pneimonīts*, intersticiāls pneimonīts*
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Caureja, vemšana, slikta dūša, vēdersāpes
Bieži:	Čūlainais stomatīts, stomatīts, čūlu veidošanās mutes dobumā, kolīts, sāpes augšējā labajā kvadrantā, dispepsija, gastroezofageālais atvīlis*, glosīts, heilīts, vēdera uzpūšanās, smaganu asiņošana, gingivīts, šķidra vēdera izeja, zobu bojājumi, aizcietējums, meteorisms
Retāk:	Pankreatīts, sāpes mutes dobumā
Reti:	Išēmiskais kolīts
Ļoti reti:	Čūlainais kolīts*

<b>5. tabula.</b> Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīnisko pētījumu laikā vai lietojot Rebetol pēc reģistrācijas kopā ar pegilēto alfa-2b interferonu vai alfa-2b interferonu	
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Nav zināmi:	Periodontāli traucējumi, zobu bojājumi, mēles pigmentācija
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Hepatomegālija, dzelte, hiperbilirubinēmija*
Ļoti reti:	Hepatotoksicitāte (tostarp ar letālu iznākumu)*
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Alopēcija, nieze, sausa āda, izsitumi
Bieži:	Psoriāze, psoriāzes paasinājums, ekzēma, fotosensitivitātes reakcija, makulopapulāri izsitumi, eritematozi izsitumi, svīšana naktī, hiperhidroze, dermatīts, akne, furunkuli, eritēma, nātrene, ādas bojājumi, asinsizplūdums, pastiprināta svīšana, matu struktūras bojājumi, nagu bojājumi*
Reti:	Ādas sarkoidoze
Ļoti reti:	Stīvensa-Džonsona sindroms*, toksiska epidermāla nekrolīze*, <i>Erythema multiforme</i> *
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Ļoti bieži:	Artralģija, mialģija, skeleta muskuļu sāpes
Bieži:	Artrīts, muguras sāpes, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātēs
Retāk:	Sāpes kaulos, muskuļu vājums
Reti:	Rabdomiolīze*, miozīts*
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Bieža urinācija, poliūrija, izmaiņas urīnā
Reti:	Nieru mazspēja*, nieru darbības traucējumi*
Ļoti reti:	Nefrotiskais sindroms*
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	
Bieži:	<u>Sievietēm</u> : amenoreja, menorāģija, menstruāciju traucējumi, dismenoreja, sāpes krūšu dziedzeros, olnīcu traucējumi, maksts traucējumi. <u>Vīriešiem</u> : impotence, prostatīts, erektilā disfunkcija. Seksuāla disfunkcija (nenoteikta)*
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži:	Nogurums, drebuļi, drudzis, gripai līdzīga saslimšana, astēnija, aizkaitināmība
Bieži:	Sāpes krūtīs, diskomforta sajūta krūtīs, perifēra tūska, slikta pašsajūta, patoloģiskas sajūtas, slāpes
Retāk:	Sejas tūska
<b>Izmeklējumi</b>	
Ļoti bieži:	Ķermeņa masas samazināšanās
Bieži:	Sirds trokšņi

\*Sakarā ar to, ka Rebetol vienmēr ordinē kopā ar alfa interferona preparātu, kā arī to, ka minētās blakusparādības ietver arī pēcreģistrācijas periodā iegūto pieredzi, kas neļauj precīzi raksturot blakusparādību biežumu, iepriekš minētais biežums atbilst tam, kas ir novērots, klīnisko pētījumu laikā Rebetol lietojot kombinācijā ar pegilētu vai nepegilētu alfa-2b interferonu.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Klīniskos pētījumos daži ar Rebetol un alfa-2b interferonu ārstētiem pacientiem novēroja urīnskābes un netiešā bilirubīna līmeņa palielināšanos hemolīzes dēļ, bet raksturlielumu vērtība atjaunojās sākotnējā līmenī četras nedēļas pēc terapijas pabeigšanas.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos, lietojot Rebetol kombinācijā ar alfa-2b interferonu, ziņots par pārdozēšanas gadījumu maksimāli ar 10 g kopējo Rebetol devu (50 x 200 mg kapsulas) un 39 MSV alfa-2b interferona (13 injekcijas zemādā pa 3 MSV katra), ko vienā dienā pacients lietojis pašnāvības nolūkā. Pacientu divas dienas novēroja intensīvās terapijas palātā. Šai laikā nenovēroja pārdozēšanas izraisītas blakusparādības.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi C hepatīta infekciju ārstēšanai, ATĶ kods: J05AP01.

#### Darbības mehānisms

Ribavirīns (Rebetol) ir sintētisks nukleozīdu analogs, kam *in vitro* pierādīta iedarbība pret dažiem RNS un DNS vīrusiem. Mehānisms, ar kādu Rebetol kombinācijā ar citām zālēm darbojas pret HCV, nav zināms. Rebetol perorālu zāļu formu lietošana monoterapijas veidā hroniska C hepatīta ārstēšanai pētīta vairākos klīniskos pētījumos. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka Rebetol monoterapija nav efektīvs līdzeklis hepatīta vīrusa (HCV-RNS) izvadīšanai vai aknu histoloģijas uzlabošanai pēc 6 līdz 12 ārstēšanas mēnešiem un 6 novērošanas mēnešiem.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā ZA sīkāk aprakstīta tikai Rebetol lietošana alfa-2b (peg)interferona oriģinālpreparāta izstrādē.

#### Pediatriskā populācija

##### *Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu*

Bērnus un pusaudžus no 3 līdz 17 gadu vecumam ar kompensētu hronisku C hepatītu un nosakāmu HCV-RNS līmeni iesaistīja daudzcentru klīniskā pētījumā un, balstoties uz HCV genotipu un vīrusu kopiju skaitu pētījuma sākumā, ārstēja ar Rebetol pa 15 mg/kg dienā un pegilētu alfa-2b interferonu pa 60 µg/m<sup>2</sup> vienu reizi nedēļā 24 vai 48 nedēļas. Visus pacientus uzraudzīja 24 nedēļas pēc terapijas beigām. Kopā terapiju saņēma 107 pacienti, no kuriem 52 % bija sievietes, 89 % baltās rases, 67 % ar 1. genotipa HCV un 63 % jaunāki par 12 gadiem. Pētījumā iesaistītie pacienti bija bērni ar galvenokārt vieglu vai mērenu C hepatītu. Tā kā nav informācijas par bērniem, kam slimība smagi progresē, un datu par nevēlamo blakusparādību iespēju, Rebetol un pegilēta alfa-2b interferona kombinētās terapijas sniegtais ieguvums/radītais risks šai pacientu grupā ir rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1., 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pētījumu rezultāti ir apkopoti **6. tabulā**.

<b>6. tabula.</b> Noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas pakāpe (n <sup>a,b</sup> (%)) iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem atkarībā no genotipa un terapijas ilguma – Visi pētījuma dalībnieki	n = 107	
	<b>24 nedēļas</b>	<b>48 nedēļas</b>
Visi genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)



1. genotips	-	38/72 (53 %)
2. genotips	14/15 (93 %)	-
3. genotips <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4. genotips	-	4/5 (80 %)

a: Reakcija pret terapiju tika definēta kā nenosakāms HCV-RNS līmenis 24 nedēļas pēc terapijas beigām, noteikšanas apakšējā robeža = 125 SV/ml.

b: n = pret terapiju reaģējošo pacientu skaits/pētījuma dalībnieku, kam ir norādītais genotips un nozīmētais terapijas ilgums, skaits.

c: Pacienti ar mazu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu (< 600 000 SV/ml) terapiju saņēma 24 nedēļas, bet pacienti ar lielu 3. genotipa vīrusa kopiju skaitu (≥ 600 000 SV/ml) terapiju saņēma 48 nedēļas.

#### *Rebetol kombinācijā ar alfa-2b interferonu*

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 16 gadiem ar kompensētu hronisku C hepatītu un noteicamu HCV RNS līmeni (ko izmeklēja centrālā laboratorijā, izmantojot pētījumam paredzētu RT-PCR raudzi) tika iekļauti divos daudzcentru pētījumos un saņēma 15 mg/kg Rebetol dienā plus 3 MSV/m<sup>2</sup> alfa-2b interferona trīs reizes nedēļā 1 gadu ilgi, kam sekoja 6 mēnešus ilgs pēcterapijas novērošanas periods. Kopumā pētījumā tika iekļauti 118 pacienti: 57 % vīriešu dzimuma, 80 % baltās rases, 78 % ar 1. genotipa vīrusu inficēti, 64 % ≤ 12 gadus veci. Pētījumā bija iesaistīti galvenokārt bērni ar vieglu vai vidēji smagu C hepatītu. Divos daudzcentru klīniskos pētījumos noturīgas virusoloģiskas atbildreakcijas pakāpe bērniem un pusaudžiem līdzinājās šādas atbildreakcijas pakāpei pieaugušajiem (skatīt **7. tabulu**). Tā kā šajos divos daudzcentru klīniskajos pētījumos netika iegūta informācija par bērniem, kuriem slimība smagi progresē, un par nevēlamo blakusparādību iespēju, Rebetol un alfa-2b interferona kombinētās terapijas sniegtais ieguvums/radītais risks šajā pacientu grupā ir rūpīgi jāapsver (skatīt 4.1., 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pētījumu rezultāti ir apkopoti **7. tabulā**.

<b>7. tabula</b> Noturīga virusoloģiskā atbildreakcija: iepriekš neārstēti bērni un pusaudži	
	<b>15 mg/kg Rebetol dienā + 3 MSV/m<sup>2</sup> alfa-2b interferona 3 reizes nedēļā</b>
Kopēja atbildreakcija <sup>a</sup> (n = 118)	54 (46 %)*
1. genotips (n = 92)	33 (36 %)*
2./3./4. genotips (n = 26)	21 (81 %)*

\*Pacientu skaits (%)

a. To raksturo HCV RNS koncentrācija, kas ir mazāka par nosakāmo robežu, izmantojot pētījumam paredzēto RT-PCR raudzi terapijas beigās un novērošanas perioda laikā.

#### Ilgtermiņa efektivitātes dati

##### *Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu*

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 94 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas daudzcentru pētījumā. No tiem sešdesmit trīs bija pacienti ar noturīgu atbildes reakciju. Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt ilgstošās virusoloģiskās atbildreakcijas (IVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negativitātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 24 vai 48 nedēļu ārstēšanas ar alfa-2b peginterferonu un ribavirīnu bija noturīga atbildes reakcija. 5. gada beigās 85 % (80/94) visu iekļauto pētāmo personu un 86 % (54/63) pacientu ar noturīgu atbildes reakciju pabeidza pētījumu. Nevienai bērnu vecuma pētāmajai personai ar IVR 5 gadu novērošanas laikā nebija recidīva.

##### *Rebetol kombinācijā ar alfa-2b interferonu*

Piecu gadu ilgtermiņa novērojuma pētījumā piedalījās 97 bērnu vecuma pacienti ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas divos iepriekš minētajos daudzcentru pētījumos. Septiņdesmit procentu (68/97) visu iekļauto personu pabeidza šo pētījumu, 75 % (42/56) bija noturīga atbildes reakcija.

Pētījuma mērķis bija katru gadu novērtēt ilgstošās virusoloģiskās atbildreakcijas (IVR) ilgumu, kā arī pastāvīgas vīrusu negativitātes iespaidu uz klīnisko iznākumu pacientiem, kuriem 24 nedēļas pēc 48 nedēļu ārstēšanas ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu bija noturīga atbildreakcija. Visiem, izņemot vienu bērnu vecuma pacientu, ilgtermiņa novērošanas laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas ar interferonu alfa-2b plus ribavirīnu saglabājās noturīga virusoloģiskā atbildreakcija. *Kaplan-Meier* noturīgas pastāvīgas atbildreakcijas novērtējums bērnu vecuma pacientiem, kas ārstēti ar interferonu alfa-2b un ribavirīnu, 5 gadu laikā ir 98 % [95 % TI: 95 %, 100 %]. Vēl 98 % (51/52) ar normālu ALAT līmeni 24. novērošanas nedēļā saglabāja normālu ALAT līmeni pēdējā vizītē.

IVR pēc hroniska HCV ārstēšanas ar nepegilētu interferonu alfa-2b un Rebetol izraisa ilgstošu vīrusa klīrensu un tādējādi – aknu infekcijas izzušanu un klīnisku hroniska HCV “izārstēšanu”. Tomēr tas nenovērš aknu bojājumu rašanos pacientiem ar cirozi (arī aknu karcinomu).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Atsevišķas devas, krusteniskā ribavirīna pētījumā veseliem pieaugušajiem konstatēja kapsulu un perorālā šķīduma zāļu formu bioekvivalenci.

### Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas devas iekšķīgas lietošanas ribavirīns uzsūcas ātri (vidēji  $T_{max} = 1,5$  stundas). Pēc tam vērojama ātra izplatīšanās organismā un noturīgas eliminācijas fāze (vienreizējas devas uzsūkšanās, izplatīšanās un eliminācijas pusperiods ir attiecīgi 0,05, 3,73 un 79 stundas). Uzsūcas preparāta lielākā daļa un tikai 10 % no radioloģiski iezīmētās devas izdalās ar izkārnījumiem. Tomēr absolūta bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 45 %–65 %, ko nosaka pirmā loka metabolisms. Lietojot ribavirīna vienreizējas devas (200 – 1 200 mg), pastāv lineāra sakarība starp devu un  $AUC_{tr}$ . Sadales tilpums ir aptuveni 5 000 l. Ribavirīns nesaistās ar plazmas olbaltumiem.

### Izkliede

Ribavirīna transports ārpus plazmas vislabāk izpētīts eritrocītos, un konstatēts, ka tas notiek galvenokārt ar  $e_s$  tipa ekvilibrējošo nukleozīdu transportētāju starpniecību. Šā transportētāja tips atrasts praktiski uz visu šūnu virsmām, kas varētu būt par iemeslu ribavirīna lielajam sadales tilpumam. Attiecība starp ribavirīna koncentrāciju asinīs un plazmā ir aptuveni 60 : 1. Ribavirīna lielais daudzums asinīs skaidrojams ar ribavirīna nukleotīdu sekvestrāciju eritrocītos.

### Biotransformācija

Ribavirīnam ir divi metabolisma ceļi: 1) atgriezeniskās fosforilēšanas ceļš; 2) sadalīšanās ceļš, kas ietver deribozilēšanu un amīdu hidrolīzi, rodoties triazola karboksilskābes metabolītam. Gan ribavirīns, gan tā triazola karboksiamīds un triazola karboksilskābes metabolīti arī izdalās caur nierēm.

Ribavirīnam ir izteikta farmakokinētikas mainība cilvēka organismā, kā arī atšķirības starp dažādiem indivīdiem pēc vienreizējas iekšķīgas devas lietošanas (katram pacientam individuālā mainība ir aptuveni 30 % gan  $AUC$ , gan  $C_{max}$  vērtībām), ko, iespējams, nosaka plašais pirmā loka metabolisms un pārsadale asinīs un citos audos.

### Eliminācija

Lietojot atkārtoti, ribavirīns uzkrājas plazmā sešas reizes vairāk, salīdzinot ar vienreizējas devas  $AUC_{12h}$ . Lietojot perorāli 600 mg divreiz dienā, līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc aptuveni četrām nedēļām ar vidējo līdzsvara koncentrāciju plazmā aptuveni 2 200 ng/ml. Terapijas pārtraukšanas brīdī preparāta pusperiods bija aptuveni 298 stundas, kas, iespējams, atspoguļo lēno elimināciju no ārpus plazmas struktūrām.

### *Izdalīšanās ar sēklas šķidrumu*

Pētīta ribavīrīna izdalīšanās ar sēklas šķidrumu. Ribavīrīna koncentrācija sēklas šķidrumā ir aptuveni divreiz lielāka nekā serumā. Tomēr ribavīrīna sistēmiskā iedarbība uz sievietes organismu pēc dzimumakta ar pacientu, kas tiek ārstēts ar šīm zālēm, ir aprēķināta un aizvien ir ļoti ierobežota, salīdzinot ar ribavīrīna terapeitisko koncentrāciju plazmā.

### *Uztura ietekme*

Ribavīrīna vienreizējas perorālas devas bioloģiskā pieejamība palielinājās, lietojot vienlaikus ar treknu ēdienu ( $AUC_{tf}$  un  $C_{max}$  palielinājās par 70 %). Bioloģiskās pieejamības palielināšanās šai pētījumā, iespējams, saistīta ar aizkavētu ribavīrīna transportu vai mainītu pH. Šo vienreizējas devas klīniskā pētījuma rezultātu klīniskā nozīmība nav zināma. Pivotalā klīniskās efektivitātes pētījumā pacientiem ribavīrīnu ieteica lietot vienlaikus ar uzturu, lai sasniegtu maksimālo ribavīrīna koncentrāciju plazmā.

### *Nieru darbība*

Pamatojoties uz publicētiem datiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ribavīrīna vienreizējas devas farmakokinētika bija izmainīta (palielināts  $AUC_{tf}$  un  $C_{max}$ ), salīdzinot ar kontrolgrupu (kreatinīna klīrenss > 90 ml/min). Pētāmām personām ar kreatinīna klīrensu no 10 līdz 30 ml/min vidējais  $AUC_{tt}$  bija trīs reizes lielāks nekā kontroles grupā. Pētāmām personām ar kreatinīna klīrensu no 30 līdz 50 ml/min  $AUC_{tt}$  bija divas reizes lielāks nekā kontroles grupā. Acīmredzot tas saistīts ar samazināto šķietamo klīrensu šiem pacientiem. Veicot hemodialīzi, ribavīrīna koncentrācija būtiski nemainās.

### *Aknu darbība*

Ribavīrīna vienreizējas devas farmakokinētika pacientiem ar viegli, vidēji izteiktiem vai izteiktiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir līdzīga kā veselīgiem kontrolgrupas pacientiem.

### Pediatriiskā populācija

#### *Rebetol kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu*

Rebetol un alfa-2b peginterferona atkārtotu devu farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem ar hronisku C hepatītu tika vērtētas klīniskā pētījuma laikā. Tiek prognozēts, ka bērniem un pusaudžiem, kuriem pēc ķermeņa virsmas laukuma standartizētā alfa-2b peginterferona deva ir 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  nedēļā, decimālogaritmiski transformētās kopējās iedarbības attiecības aplēse dozēšanas intervālā ir par 58 % (90 % TI: 141-177 %) lielāka nekā novērotā kopējā iedarbība pieaugušajiem, kam zāļu deva ir 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  nedēļā. Rebetol farmakokinētiskās īpašības (normalizētas pēc devas) šajā klīniskajā pētījumā līdzinājās tām īpašībām, kādas ziņotas iepriekš veiktā kombinētās Rebetol un alfa-2b interferona lietošanas pētījumā bērniem un pusaudžiem, kā arī pieaugušajiem.

#### *Rebetol kombinācijā ar alfa-2b interferonu*

Rebetol kapsulu un alfa-2b interferona atkārtotu devu lietošanas farmakokinētiskās īpašības bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 16 gadiem ar hronisku C hepatītu apkopotas **8. tabulā**. Rebetol un alfa-2b interferona (normalizētas devas) farmakokinētika ir līdzīga pieaugušajiem un pusaudžiem vai bērniem.

<b>8. tabula.</b> Vidējie (% SK) atkārtotu devu farmakokinētiskie raksturlielumi alfa-2b interferonam un Rebetol kapsulām, lietojot tos pediatrijas pacientiem ar hronisku C hepatītu		
<b>RAKSTURLIELUMS</b>	<b>Rebetol</b> 15 mg/kg dienā 2 dalītās devās (n = 17)	<b>Alfa-2b interferons</b> 3 MSV/m <sup>2</sup> 3 reizes nedēļā (n = 54)
$T_{max}$ (stundas)	1,9 (83)	5,9 (36)
$C_{max}$ (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Šķietamais klīrenss l/h/kg	0,27 (27)	Nav noteikts

\* Rebetol AUC<sub>12</sub> (ng.h/ml); alfa-2b interferona AUC<sub>0-24</sub> (SV.h/ml)

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

#### *Ribavirīns*

Ribavirīns ir embriotoksisks un/vai teratogēns visām dzīvnieku sugām, ar kurām veikti pētījumi, lietojot par cilvēkam ieteikto devu mazākas devas. Novēroja galvaskausa, aukslēju, acu, žokļu, ekstremitāšu, skeleta un kuņģa un zarnu trakta anomālijas. Teratogēnās iedarbības sastopamība un izteiktības pakāpe palielinājās, palielinot devu. Augļu un pēcnācēju izdzīvošanas rādītāji bija pazemināti.

Juvenīlas toksicitātes pētījumā ar žurkām, lietojot 10, 25 un 50 mg/kg ribavirīna mazuļiem no 7. līdz 63. dienai pēc dzimšanas, novēroja no devas atkarīgu augšanas samazināšanos kopumā, kas vēlāk izpaudās kā nedaudz samazināta ķermeņa masa, garums no galvas virsmas līdz sēžas kaulam un kaulu garums. Atveseļošanās perioda beigās tibiālā un femorālā kaula garuma pārmaiņas bija minimālas, lai gan kopumā statistiski nozīmīgas, tēviņiem lietojot visas devas, salīdzinot ar kontrolgrupu, un mātītēm, lietojot divas lielākās devas, salīdzinot ar kontrolgrupu. Histopatoloģiska ietekme uz kauliem netika novērota. Ribavirīna ietekme uz neiroloģisko un uzvedības vai reproduktīvo attīstību netika novērota. Koncentrācija plazmā, ko sasniedza žurku mazuļiem, bija mazāka par koncentrāciju plazmā, kas radās cilvēkam, lietojot terapeitiskas devas.

Eritrocīti ir galvenās ribavirīna toksicitātes mērķšūnas pētījumos ar dzīvniekiem. Anēmija parādās neilgi pēc terapijas sākšanas un ātri pazūd pēc tās pārtraukšanas.

Lai noteiktu ribavirīna izraisītas sēklinieku un spermas pārmaiņas, tika veikti 3 un 6 mēnešus ilgi pētījumi, kuru laikā patoloģiskas pārmaiņas spermā attīstījās, lietojot ribavirīnu 15 mg/kg un lielākā devā. Šīs devas dzīvniekiem izraisa vājāku sistēmisku iedarbību nekā terapeitiskās devas cilvēkam. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas toksiskā ietekme uz sēkliniekiem pilnībā izzuda pēc viena vai diviem spermatogēnēzes cikliem (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Genotoksicitātes pētījumos pierādīts, ka ribavirīnam piemīt neliela genotoksiska ietekme. Ribavirīns bija aktīvs *Balb/3T3* transformācijas testā *in vitro*. Genotoksiskā iedarbība novērota limfomas testos pelēm, kā arī kodoliņu testos pelēm, lietojot ribavirīnu 20 – 200 mg/kg. Dominantās letalitātes pētījums žurkām bija negatīvs. Tas liecina, ka mutācijas, kas attīstās žurkām, netiek pārmantotas ar vīrišķām gametām.

Parastie kancerogenitātes pētījumi ar grauzējiem lietojot zemas pieļaujamās devas salīdzinājumā ar cilvēka devām pie terapeitiskiem nosacījumiem (0,1 faktors žurkām un 1 pelēm) neatklāja ribavirīna tumorigenitāti. Papildus 26 nedēļu kancerogenitātes pētījumos ar heterozigotiem p53(+/-) peļu tipiēm, ribavirīns neizraisīja audzējus pie maksimāli pieļaujamās devas 300 mg/kg (plazmas ekspozīcijas faktors bija apmēram 2,5 salīdzinājumā ar cilvēka ekspozīciju). Šie pētījumi liecina, ka ribavirīna kancerogenitātes potenciāls cilvēkam ir praktiski neiespējams.

#### *Ribavirīns kombinācijā ar interferonu*

Lietojot kombinācijā ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu, ribavirīns neizraisīja reakcijas, kas nebūtu novērotas, lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi. Nozīmīgākā ārstēšanas izraisītā reakcija bija pārejoša viegla vai mēreni izteikta anēmija, kuras smaguma pakāpe bija lielāka nekā lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs citrāts

Bezūdens citronskābe

Nātrijs benzoāts (E 211)

Glicerīns  
Saharoze  
Sorbīta šķīdumu (kristalizējošs) (E 420)  
Propilēnglikols (E 1520)  
Attīrīts ūdens  
Dabiskie un sintētiskie aromatizatori (košļājamās gumijas) (satur benzilspirtu (E 1519) un propilēnglikolu)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi  
Pēc pirmās atvēršanas zāles var lietot vienu mēnesi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Rebetol 100 ml šķīdums iekšķīgai lietošanai iepakots 118 ml dzintara krāsas stikla (iekrāsots stikls EP IV klases, *Ph.Eur.*) pudelēs.

Bērniem neatveramam vāciņam ir iekšējais un ārējais polipropilēna apvalks.

10 ml iekšķīgai lietošanai izmantojamās dozēšanas šļircēs sastāvdaļas ir korpuss no dabīga polietilēna un virzulis no balta polistirēna. Iedaļas atzīmētas ik pa 0,5 ml, pieaugošā secībā no 1,5 līdz 10 ml.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/99/107/004

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2005.gada 25.janvāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009.gada 23.aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par cieto kapsulu sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par šķīduma iekšķīgai lietošanai sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riskvadības pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**REBETOL – 84, 112, 140, 168 cietās kapsulas**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rebetol 200 mg cietās kapsulas  
ribavirin

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 200 mg ribavirīna.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi  
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

84 cietās kapsulas  
112 cietās kapsulas  
140 cietās kapsulas  
168 cietās kapsulas

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/99/107/001 (84 cietās kapsulas)  
EU/1/99/107/005 (112 cietās kapsulas)  
EU/1/99/107/002 (140 cietās kapsulas)  
EU/1/99/107/003 (168 cietās kapsulas)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rebetol 200 mg kapsulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Tiešais iepakojums (folijas blisters)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rebetol 200 mg kapsulas  
ribavirin

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

MSD

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Rebetol 40 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rebetol 40 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
ribavirin

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 40 mg ribavirīna.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur: benzilspirtu, propilēnglikolu, nātrija benzoātu, nātriju, sorbīta šķīdumu (kristalizētu), saharozi.  
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

šķīdums iekšķīgai lietošanai

100 ml pudele

10 ml dozēšanas šļirce iekšķīgai lietošanai

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/99/107/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rebetol 40 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Rebetol 40 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rebetol 40 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
ribavirin

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 40 mg ribavirīna.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur: benzilspirtu, propilēnglikolu, nātrija benzoātu, nātriju, sorbīta šķīdumu (kristalizētu), saharozi.  
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

šķīdums iekšķīgai lietošanai  
100 ml

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/99/107/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Rebetol 200 mg cietās kapsulas ribavirin

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Rebetol un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rebetol lietošanas
3. Kā lietot Rebetol
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rebetol
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Rebetol un kādam nolūkam tās lieto

Rebetol aktīvā viela ir ribavirīns. Šīs zāles apstādina C hepatīta vīrusa vairošanos. Rebetol nedrīkst lietot vienu pašu.

Atkarībā no Jūsu C hepatīta vīrusa genotipa, ārsts var izvēlēties Jūs ārstēt ar šo zāļu kombināciju ar citām zālēm. Iespējami daži citi terapijas ierobežojumi, ja Jums iepriekš ir vai nav tikusi ārstēta hroniska C hepatīta infekcija. Jūsu ārsts ieteiks labāko terapijas shēmu.

Rebetol un citu zāļu kombināciju lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar hronisku C hepatītu (HCH). Rebetol var lietot pediatriem pacientiem (bērniem vecumā no 3 gadiem un pusaudžiem), kas iepriekš nav ārstēti un kuriem nav smagas aknu slimības.

Pediatriem pacientiem (bērniem un pusaudžiem), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 47 kg, ir pieejama zāļu forma šķīduma veidā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Rebetol lietošanas

**Nelietojiet Rebetol šādos gadījumos**

Nelietojiet Rebetol, ja kāds no sekojošiem apgalvojumiem attiecas uz Jums vai Jūsu aprūpē esošo bērnu.

Ja neesat pārliecināts, pirms Rebetol lietošanas **konsultējieties ar ārstu** vai farmaceitu:

- ja Jums ir **alerģija** pret ribavirīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat **grūtniece vai plānojat grūtniecību** (skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”);
- ja **barojat bērnu ar krūti**;
- ja Jums pēdējo 6 mēnešu laikā bijuši nopietni **sirdsdarbības traucējumi**;
- ja Jums ir jebkāda **asins slimība**, piemēram, anēmija (mazs eritrocītu skaits), talasēmija, sirpjveida šūnu anēmija.

Atgādinājums: Lūdzu, izlasiet kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu lietošanas instrukcijas nodaļu “Nelietojiet zāles šādos gadījumos”.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ar kombinētu ribavirīna un alfa (peg)interferona terapiju ir saistītas vairākas būtiskas nevēlamas blakusparādības. Tās var būt:

- psihiskās un centrālās nervu sistēmas blakusparādības (piemēram, depresija, pašnāvnieciskas domas, pašnāvības mēģinājums un agresīva uzvedība u.c.). Ja ievērojat, ka esat kļuvis nomākts vai Jums ir pašnāvnieciskas domas, vai ir mainījusies Jūsu uzvedība, nekavējoties noteikti meklējiet medicīnisku palīdzību. Jūs varat arī ģimenes loceklim vai tuvam draugam lūgt palīdzību uzmanīt, vai Jums nerodas depresijas pazīmes vai pārmaiņas uzvedībā;
- smagas acu slimības;
- zobu un smaganu slimības. Pacientiem, kuri Rebetol lietojuši kombinācijā ar alfa-2b (peg)interferonu ziņots par zobu un smaganu bojājumu rašanos. Jums rūpīgi jātīra zobi divas reizes dienā un regulāri jāveic zobu pārbaudes. Dažiem pacientiem var rasties arī vemšana. Ja Jums radusies šāda reakcija, pēc tās noteikti rūpīgi izskalojiet muti;
- nespēja sasniegt pilnīgu pieaugušo augumu var rasties dažiem bērniem un pusaudžiem;
- paaugstināts ar vairogdziedzeri saistītā hormona (TSH) līmenis bērniem un pusaudžiem.

### Pediātriskā populācija

Ja aprūpējat bērnu un ārsts pieņem lēmumu bērna ārstēšanā kombinēto terapiju ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu neatlikt līdz pusaudžu vecumam, ir svarīgi apzināties, ka šī kombinētā terapija ierosina augšanas nomākumu, kas dažiem pacientiem var būt neatgriezenisks.

Pacientiem, kas lieto Rebetol, papildus var rasties sekojošas izmaiņas:

Hemolīze: Rebetol var izraisīt sarkano asins ķermeņiņu bojāeju, kas rada anēmiju, kas var ietekmēt Jūsu sirdsdarbību vai pasliktināt sirds slimības simptomus.

Pancitopēnija: Rebetol, ja to lieto kombinācijā ar peginterferonu, var izraisīt Jūsu trombocītu, sarkano un balto asins ķermeņiņu samazināšanos.

Lai pārbaudītu asinis, kā arī nieru un aknu darbību, tiks veiktas **standarta asins analīzes**.

- Asins analīzes tiks veiktas regulāri, lai ārsts varētu noskaidrot, vai šī ārstēšana iedarbojas.
- Pamatojoties uz analīžu rezultātiem, ārsts var mainīt/pielāgot cieto kapsulu skaitu, kas jālieto Jums vai Jūsu aprūpē esošam bērnam, parakstīt cita lieluma šo zāļu iepakojumu un/vai pagarināt ārstēšanās laiku.
- Ja Jums ir vai radīsies smagi nieru vai aknu darbības traucējumi, šī terapija tiks pārtraukta.

**Nekavējoties** meklējiet medicīnisku palīdzību, ja, lietojot šīs zāles, Jums rodas smagas alerģiskas reakcijas simptomi (piemēram, apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene).

**Pastāstiet savam ārstam**, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns:

- esat sieviete **reproduktīvā** vecumā (skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”);
- esat **vīrietis** un Jūsu partnere ir reproduktīvā vecumā (skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”);
- ja iepriekš bijusi **sirds** slimība vai pašlaik ir sirds slimība;
- ja bez C hepatīta vīrusa infekcijas ir vēl kāda **aknu** slimība;
- ja ir **nieru** darbības traucējumi;
- ja ir **HIV** (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcija vai jebkad ir bijuši kādi citi imūnsistēmas darbības traucējumi.

Ar sīkāku informāciju par šiem drošuma jautājumiem varat iepazīties alfa (peg)interferona lietošanas instrukcijā.

Atgādinājums: Lūdzu, pirms sākt kombinēto terapiju, izlasiet kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu lietošanas instrukciju nodaļu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

### Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ja bērna ķermeņa masa ir mazāka par 47 kg vai viņš/ viņa nespēj norīt kapsulu, pieejams Rebetol šķīdums iekšķīgai lietošanai.

### Citas zāles un Rebetol

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns pašlaik lieto, nesen ir lietojis vai varētu lietot:

- azatiopriņu, kas ir imūnsistēmu nomācošs līdzeklis. Tā lietošana kombinācijā ar Rebetol var palielināt smagu asins sistēmas traucējumu risku;
- zāles pret cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju [nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (**NRTI**) un/vai kombinētu antiretrovirālo terapiju (**kART**)]:
  - šo zāļu lietošana kombinācijā ar alfa interferonu un zālēm pret HIV var palielināt laktacidozes, aknu mazspējas un asins sastāva pārmaiņu (skābekli pārnesošo eritrocītu, infekciju apkarozošo leukocītu un asinsreces šūnu trombocītu skaita mazināšanās) risku;
  - ar **zidovudīnu** vai **stavudīnu**, jo nav zināms, vai šīs zāles mainīs šo zāļu iedarbību. Tādēļ Jūsu asinis tiks regulāri pārbaudītas, lai pārlicinātos, ka HIV infekcijas gaita nepastiprinās. Ja tā pastiprināsies, ārsts izlems, vai ārstēšana ar Rebetol jāmaina. Bez tam pacientiem, kas lieto **zidovudīnu** kopā ar **ribavirīna** un **alfa interferonu** kombināciju, var būt palielināts anēmijas (samazināts eritrocītu skaits) risks. Tādēļ zidovudīna lietošana vienlaikus ar ribavirīna un alfa interferonu kombināciju nav ieteicama;
  - laktacidozes (pienskābes uzkrāšanās organismā) un pankreatīta riska dēļ **ribavirīna** lietošana vienlaikus ar **didanozīnu** nav ieteicama, bet no **ribavirīna** un **stavudīna** lietošanas vienlaikus ir jāizvairās;
  - vienlaikus inficētiem pacientiem, kam ir progresējoša aknu slimība un kas vienlaikus lieto kART, var būt aknu darbības pasliktināšanās riska pieaugums. Šai pacientu apakšgrupā viena paša alfa interferona vai arī ribavirīna kombinētās terapijas pievienošana ārstēšanai risku var palielināt.

Atgādinājums: Lūdzu, pirms sākt kombinēto terapiju ar šīm zālēm, izlasiet kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu lietošanas instrukcijas nodaļu “Citas zāles”.

### Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja Jums iestājusies **grūtniecība**. Šīs zāles var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu nedzimušajam bērnam (embrijam).

Ja pastāv jebkāda grūtniecības iestāšanās iespēja, abu dzimumu pacientiem dzimumdzīvē jāievēro **īpaša piesardzība**:

- ja esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā:  
pirms terapijas sākšanas, katru mēnesi terapijas laikā un 9 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas Jums nedrīkst būt pozitīvs grūtniecības testa rezultāts. Ārstēšanas laikā un 9 mēnešus pēc pēdējās devas Jums jālieto efektīvas kontracepcijas metodes. Pārrunājiet to ar savu ārstu.
- ja esat **vīrietis**:  
dzimumattiecību laikā ar grūtnieci Jums noteikti **jālieto prezervatīvs**. Tas mazinās iespēju, ka ribavirīns var palikt sievietes ķermenī.  
Ja Jūsu partnere pašreiz nav grūtniece, bet viņa ir reproduktīvā vecumā, viņai, katru mēnesi terapijas laikā un 6 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas jāveic grūtniecības tests.  
Terapijas laikā, kad lietojat Rebetol, un 6 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīva pretapaugļošanās metode. Pārrunājiet to ar savu ārstu (skatīt nodaļu “Nelietojiet Rebetol šādos gadījumos”).

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja **barojat bērnu ar krūti**. Pirms sākt lietot šīs zāles, pārtrauciet zīdīšanu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīs zāles neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, taču citas kombinācijā ar Rebetol lietotās zāles var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tādēļ nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja ārstēšanas ietekmē jūtaties noguris, miegains vai apjucis.

### **Rebetol satur laktozi**

Katrā kapsulā ir neliels daudzums **laktozes**.

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jūs **nepanesat dažus cukuru veidus**, konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

### **Rebetol satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Rebetol**

### Vispārīga informācija par šo zāļu lietošanu:

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Nelietojiet devu, kas pārsniedz ieteicamo devu, un lietojiet zāles tik ilgi, cik Jums tās parakstītas. Ārsts ir noteicis pareizu šo zāļu devu, pamatojoties uz Jūsu vai Jūsu aprūpē esošā bērna ķermeņa masu.

### **Pieaugušie**

Rebetol ieteicamā deva un lietošanas ilgums ir atkarīgs no pacienta ķermeņa masas un kombinācijā ar Rebetol lietotajām zālēm.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Bērniem, no 3 gadu vecuma, un pusaudžiem lietotā deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas un kombinācijā ar Rebetol lietotajām zālēm. Ieteicamā Rebetol deva, to lietojot kombinācijā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu, ir redzama turpmāk tabulā.

Rebetol deva bērniem, no 3 gadu vecuma, un pusaudžiem atkarībā no ķermeņa masas, lietojot to kombinācijā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu		
Ja <b>bērna/pusaudža</b> ķermeņa masa (kg) ir:	Parastā Rebetol dienas deva	200 mg kapsulu skaits
47 - 49	600 mg	1 kapsula no rīta un 2 kapsulas vakarā
50 - 65	800 mg	2 kapsulas no rīta un 2 kapsulas vakarā
> 65	Skatīt pieaugušo devu	

Lietojiet ordinēto devu perorāli ēšanas laikā, uzdzerot ūdeni. Cietās kapsulas nedrīkst pārkost. Bērniem un pusaudžiem, kuri nevar norīt cieto kapsulu, ir pieejams šo zāļu šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Atgādinājums: šīs zāles tiek lietotas kombinācijā ar citām zālēm pret C hepatīta vīrusa infekciju. Lai iegūtu pilnīgu informāciju, noteikti izlasiet kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu lietošanas instrukciju nodaļu “Kā lietot”.

### **Ja esat lietojis Rebetol vairāk nekā noteikts**

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam vai farmaceitam.

## **Ja esat aizmirsis lietot Rebetol**

Cik ātri vien iespējams, tās pašas dienas laikā lietojiet/ievadiet aizmirsto devu. Ja diena pagājusi, sazinieties ar ārstu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles, lietojot kombinācijā ar citām zālēm, var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lai gan ne visas šeit minētās blakusparādības var rasties, ja tās parādās, tām var būt nepieciešama ārstēšana.

Šajā sadaļā uzskaitītās blakusparādības galvenokārt tika novērotas, lietojot ribavirīnu kombinācijā ar interferonu saturošām zālēm.

Klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem, lietojot šīs zāles kombinācijā ar citām zālēm C hepatīta ārstēšanai (sauktām arī par tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem), visbiežāk ziņotās ar šo zāļu lietošanu saistītās blakusparādības bija anēmija (mazs eritrocītu skaits), slikta dūša, vemšana, noguruma sajūta, nespēks, bezmiegs (grūtības iemigt), klepus, elpas trūkums, nieze un izsitumi.

Informāciju par citu kopā ar ribavirīnu lietoto zāļu izraisītajām blakusparādībām skatīt arī to lietošanas instrukcijās.

**Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, ja kombinētās terapijas laikā ar citām zālēm rodas kāda no šādām blakusparādībām:

- sāpes krūtīs vai pastāvīgs klepus, sirdsdarbības pārmaiņas, ģībonis,
- apjukums, nomāktība, pašnāvnieciskas domas vai agresīva uzvedība, pašnāvības mēģinājums, domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu,
- nejutība vai tirpšana,
- miega, domāšanas vai koncentrēšanās traucējumi,
- stipras vēdersāpes, melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi, asinis izkārnījumos vai urīnā, sāpes muguras vai sānu lejasdaļā,
- sāpīga vai apgrūtināta urinēšana,
- spēcīga asiņošana no deguna,
- drudzis vai drebuļi, kas sākas dažas nedēļas pēc terapijas sākuma,
- redzes vai dzirdes traucējumi,
- smagi izsitumi vai ādas apsārtums.

Sekojošas blakusparādības tika novērotas **pieaugušajiem**, lietojot šo zāļu cietās kapsulas kopā ar alfa interferona medikamentu:

*Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*

- eritrocītu skaita mazināšanās (kas var izraisīt nespēku, elpas trūkumu, reiboni), neitrofilo leukocītu skaita mazināšanās (kas var palielināt Jūsu uzņēmību pret dažādām infekcijām),
- grūtības koncentrēties, trauksme vai nervozitāte, garastāvokļa pārmaiņas, nomāktība vai aizkaitināmība, nogurums, grūtības iemigt vai miega traucējumi,
- klepus, sausa mute, faringīts (iekaisis kakls),
- caureja, reibonis, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, galvassāpes, slikta dūša, drebuļi, vīrusinfekcija, vemšana, vājums,
- ēstgribas zudums, novājēšana, vēdersāpes,
- sausa āda, kairinājums, matu izkrišana, nieze, muskuļu sāpes, muskuļu smelgšana, sāpes locītavās un muskuļos, izsitumi.

*Bieži ziņotās blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):*

- asinsreces šūnu trombocītu skaita mazināšanās, kuras dēļ viegli rodas zilumi un spontāna asiņošana, noteikta veida leukocītu, ko sauc par limfocītiem un kas palīdz apkarot infekciju,

- skaita mazināšanās, vairogdziedzera aktivitātes mazināšanās (tā ietekmē var rasties noguruma, nomāktības sajūta, pastiprināties jutība pret aukstumu un rasties citi simptomi), pārmērīgs cukura vai urīnskābes (kā podagras gadījumā) daudzums asinīs, pazemināts kalcija līmenis asinīs, smaga anēmija,
- sēnīšu vai bakteriālas infekcijas, raudāšana, uzbudinājums, amnēzija, atmiņas traucējumi, nervozitāte, neparasta uzvedība, agresīva uzvedība, dusmas, apjukums, intereses trūkums, psihiski traucējumi, garstāvokļa pārmaiņas, neparasti sapņi, vēlēšanās nodarīt sev kaitējumu, miegainība, miega traucējumi, intereses trūkums par seksu vai nespēja to veikt, reibonis (griešanās sajūta),
  - redzes miglošanās vai patoloģiska redze, acu kairinājums vai sāpes vai infekcija, sausas vai asarojošas acis, dzirdes vai balss pārmaiņas, džinkstēšana ausīs, ausu infekcija, ausu sāpes, aukstumpumpas (*herpes simplex*), garšas sajūtas pārmaiņa, garšas sajūtas zudums, smaganu asiņošana vai čūlas mutes dobumā, dedzinoša sajūta uz mēles, jēla mēle, smaganu iekaisums, problēmas ar zobiem, migrēna, elpceļu infekcijas, sinusīts, deguna asiņošana, neproduktīvs klepus, paātrināta vai apgrūtināta elpošana, aizlikts deguns vai iesnas, slāpes, zobu bojājumi,
  - sirds trokšņi (patoloģiskas sirdsdarbības skaņas), sāpes krūtīs vai diskomforts, ģībšanas sajūta, savārguma sajūta, pietvīkums, pastiprināta svīšana, nespēja panest karstumu un pastiprināta svīšana, pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens, sirdsklauves (izteikta un jūtama sirdsdarbība), paātrināta sirdsdarbība,
  - vēdera uzpūšanās, aizcietējums, gremošanas traucējumi, gāzu uzkrāšanās zarnās (meteorisms), pastiprināta ēstgriba, kairināta resnā zarna, kairināts priekšdziedzēris, dzelte (dzeltēna āda), mīksta vēdera izeja, sāpes ap ribām labajā pusē, palielinātas aknas, gremošanas traucējumi, bieža vajadzība urinēt, lielāks urīna daudzums nekā parasti, urīnceļu infekcija, patoloģisks urīns,
  - smagas mēnešreizes, neregulāras mēnešreizes vai to trūkums, patoloģiski smagas un ilgas mēnešreizes, sāpīgas mēnešreizes, olnīcu vai maksts saslimšana, krūšu sāpes, erekcijas problēmas,
  - patoloģiska matu struktūra, pinnes, artrīts, zilumu rašanās, ekzēma (iekaisusi, sarkana, niezoša un sausa āda ar iespējamām bojājumiem, no kuriem izdalās šķidrums), nātrene, pastiprināta vai vājāka jutība pret pieskārienu, nagu bojājums, muskuļu spazmas, nejutība vai tirpšana, sāpes locekļos, sāpes locītavās, roku trīce, psoriāze, pietūkušas plaukstas un potītes, jutīgums pret saules gaismu, izsitumi ar paceltiem, plankumainiem bojājumiem, ādas apsārtums vai ādas slimība, sejas pietūkums, palielināti limfmezgli, muskuļu saspringums, audzējs (neprecizēts), stabilitātes trūkums ejot, ūdens maiņas traucējumi.

*Blakusparādības, par kurām ziņots retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):*

- neesošu lietu dzirdēšana vai redzēšana;
- sirdslēkme, panikas lēkme;
- paaugstinātas jutības reakcija pret zālēm;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, sāpes kaulos, cukura diabēts;
- muskuļu vājums.

*Reti ziņotas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):*

- krampji (konvulsijas);
- pneimonija;
- reimatoīdais artrīts, nieru darbības traucējumi;
- tumši vai asiņaini izkārnījumi, stipras vēdersāpes;
- sarkoidoze (slimība, kuras gadījumā raksturīgs pastāvīgs drudzis, ķermeņa masas samazināšanās, sāpes locītavās un tūska, ādas bojājumi un limfmezglu palielināšanās);
- vaskulīts.

*Ļoti reti ziņotas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):*

- pašnāvība,
- insults (smadzeņu asinsvadu komplikācija).



*Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu no pieejamiem datiem nevar noteikt):*

- domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu;
- mānija (pārmērīgs vai nepamatots entuziasms);
- perikardīts (sirds somiņas iekaisums), perikarda izsvīdums - šķidrums uzkrāšanās starp perikardu (sirds somiņu) un pašu sirdi;
- mēles krāsas izmaiņas.

### **Blakusparādības bērniem un pusaudžiem**

Lietojot kombinēto šo zāļu un alfa-2b interferona terapiju, **bērniem un pusaudžiem** tika novērotas sekojošas blakusparādības:

*Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*

- eritrocītu skaita mazināšanās (kas var izraisīt nespēku, elpas trūkumu, reiboni), neitrofilo leukocītu skaita mazināšanās (kas var palielināt Jūsu uzņēmību pret dažādām infekcijām),
- pavājināta vairogdziedzera darbība (kas var izraisīt nogurumu, nomākumu, palielināt Jūsu jutīgumu pret aukstumu un citus simptomus),
- nomākts garastāvoklis vai uzbudinājums, slikta dūša, slikta pašsajūta, garastāvokļa svārstības, nogurums, iemigšanas un miega traucējumi, vīrusu infekcija, vājums,
- caureja, drebuļi, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, galvassāpes, ēstgribas zudums vai palielināta ēstgriba, svārstības, samazināts augšanas ātrums (garums un svars), sāpes labajā paribē, faringīts (iekaisis kakls), trīce, kuņģa sāpes, vemšana,
- sausa āda, matu izkrišana, kairinājums, nieze, muskuļu sāpes, sāpes muskuļos un locītavās, izsitumi.

*Bieži ziņotās blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):*

- mazināts asinsreces šūnu trombocītu skaits (kas var izraisīt vieglu zilumu rašanos un spontānu asiņošanu),
- pārmērīgs triglicerīdu daudzums asinīs, pārmērīgs urīnskābes daudzums asinīs (tāpat kā podagras gadījumā), pastiprināta vairogdziedzera darbība (kas var izraisīt nervozitāti, karstuma nepanesību un pārmērīgu svīšanu, novājēšanu, sirdsklauves, trīci),
- uzbudinājums, dusmas, agresīva uzvedība, uzvedības traucējumi, grūtības koncentrēties, emocionāla nestabilitāte, ģībšana, trauksme vai nervozitāte, salšana, apjukums, nemiers, miegainība, intereses vai uzmanības trūkums, garastāvokļa pārmaiņas, sāpes, nekvalitatīvs miegs, staigāšana miegā, pašnāvības mēģinājums, grūtības iemigt, neparasti sapņi, vēlēšanās nodarīt sev kaitējumu,
- bakteriālas infekcijas, saaukstēšanās, sēnīšinfekcijas, patoloģiska redze, sausas vai asarojošas acis, auss infekcija, acu kairinājums vai sāpes vai infekcija, garšas sajūtas pārmaiņas, balss pārmaiņas, aukstumpumpas, klepus, smaganu iekaisums, deguna asiņošana, deguna kairinājums, sāpes mutes dobumā, faringīts (iekaisis kakls), paātrināta elpošana, elpceļu infekcija, lūpu un mutes kaktiņu plaisāšana, elpas trūkums, sinusīts, šķaudīšana, čūlas mutes dobumā, jēla mēle, aizlikts deguns vai iesnas, rīkles sāpes, zobu sāpes, zoba abscess, zobu slimība, reibonis (griešanās sajūta), vājums,
- sāpes krūtīs, sarkšana, sirdsklauves (izteikta un jūtama sirdsdarbība), paātrināta sirdsdarbība,
- aknu darbības traucējumi,
- skābes atvilkis, muguras sāpes, urinēšana gultā, aizcietējums, kuņģa un barības vada vai taisnās zarnas slimība, nesaturēšana, pastiprināta ēstgriba, kuņģa un zarnas gļotādas iekaisums, gremošanas traucējumi, mīksti izkārnījumi,
- urinēšanas traucējumi, urīnceļu infekcija,
- smagas mēnešreizes, neregulāras mēnešreizes vai to trūkums, patoloģiski smagas un ilgas mēnešreizes, maksts saslimšana, maksts iekaisums, sāpes sēkliniekos, vīrišķo ķermeņa iezīmju rašanās,
- pinnes, asinsizplūdumi, ekzēma (iekaisusi, sarkana, niezoša un sausa āda ar iespējamiem bojājumiem, no kuriem izdalās šķidrums), pastiprināta vai pavājināta jutība pret pieskārienu, pastiprināta svīšana, pastiprināta muskuļu kustība, saspringti muskuļi, sāpes ekstremitātē, nagu bojājums, nejutība vai tirpšana, bāla āda, izsitumi ar paceltiem, plankumainiem ādas

bojājumiem, roku trīce, ādas apsarkums vai ādas saslimšana, ādas krāsas maiņa, pret saules gaismu jutīga āda, brūces, pietūkums pārmērīgas ūdens uzkrāšanās dēļ, palielināti limfmezgli, trīce, audzējs (neprecizēts).

*Retāk ziņotas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):*

- patoloģiska uzvedība, emocionāli traucējumi, bailes, murgi,
- plakstiņu iekšējo virsmu gļotādas asiņošana, redzes miglošanās, miegainība, gaismas nepanesība, acu nieze, sejas sāpes, smaganu iekaisums,
- diskomforta sajūta krūtīs, apgrūtināta elpošana, plaušu infekcija, diskomforta sajūta degunā, pneimonija, sēkšana,
- pazemināts asinsspiediens,
- palielinātas aknas,
- sāpīgas mēnešreizes,
- nieze ap tūpli (spalīši vai cērmes), pūšļveida izsitumi (jostas roze), mazināta jutība pret pieskārienu, muskuļu raustīšanās, ādas sāpes, bālums, ādas lobīšanās, apsārtums, pietūkums.

Mēģinājums kaitēt sev ir novērots gan pieaugušiem, gan bērniem un pusaudžiem.

Šo zāļu un alfa interferona kombinētas lietošanas laikā var rasties:

- aplastiskā anēmija, tīra eritrocītu aplāzija (stāvoklis, kad organismā apstājas vai mazinās eritrocītu veidošanās); tas izraisa smagu anēmiju, kuras simptomi var būt neparasts nogurums un enerģijas trūkums,
- maldu idejas,
- augšējo un dziļo elpceļu infekcija,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- smagi izsitumi, kas var būt saistīti ar pūšļu veidošanos mutes dobumā, degunā, acīs un uz citām gļotādām (*erythema multiforme*, Stīvensa Džonsona sindroms), toksiska epidermālā nekrolīze (pūšļu veidošanās un ādas virsējā slāņa nolobīšanās).

Šo zāļu un alfa interferona kombinētas lietošanas laikā ziņots arī par šādām blakusparādībām:

- patoloģiskas domas, neesošu ainu dzirdēšana vai redzēšana, psihiskā stāvokļa pārmaiņas, dezorientācija,
- angioneirotiskā tūska (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkšana, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu),
- *Vogt-Koyanagi-Harada* sindroms (autoimūna iekaisīga slimība, kas skar acis, ādu un ausu gļotādu, galvas un muguras smadzenes),
- bronhu sašaurināšanās un anafilakse (smaga visa ķermeņa alerģiska reakcija), pastāvīgs klepus,
- acs bojājumi, tai skaitā tīklenes bojājums, tīklenes artērijas aizsprostošanās, redzes nerva iekaisums, acs pietūkšana un “vates” plankumi (balts izgulsnējums tīklenē),
- palielināts vēders, dedzināšana aiz krūšu kaula, apgrūtināta vai sāpīga vēdera izeja,
- akūtas paaugstinātas jutības (hipersensitivitātes) reakcijas, tai skaitā nātrene, zilumi, intensīvas sāpes ekstremitātē, sāpes kājā vai augšstilbos, kustību amplitūdas mazināšanās, stīvums, sarkoidoze (slimība, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, novājēšana, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un palielināti limfmezgli).

Šo zāļu un alfa-2b peginterferona vai alfa-2b interferona kombinētas lietošanas laikā var rasties:

- tumšs, duļķains vai patoloģiskas krāsas urīns,
- apgrūtināta elpošana, sirdsdarbības pārmaiņas, sāpes krūtīs, sāpes gar kreiso roku, žokļa sāpes,
- apziņas zudums,
- nespēja kustināt sejas muskulatūru, to noslīdēšana vai sejas muskulatūras vājums, jušanas sajūtas zudums,
- redzes zudums.

**Ja Jums ir kāda no minētajām blakusparādībām, Jūsu aprūpētājam nekavējoties jāsažinās ar Jūsu ārstu.**

Ja esat **pieaugušais, kam vienlaikus ir HCV un HIV infekcija, un lietojat zāles pret HIV**, šo zāļu un alfa peginterferona pievienošana terapijai var palielināt aknu funkcijas pasliktināšanās risku (kombinētas antiretrovīrusu terapijas dēļ (kART)) un laktacidozes, aknu mazspējas un asins šūnu patoloģijas (skābekli pārnesošo eritrocītu, dažu infekcijas apkarozošo leikocītu un asinsreces šūnu trombocītu skaita samazināšanās) risku (NRTI).

Pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HCV un HIV un lieto kART, lietojot Rebetol cieto kapsulu un alfa-2b peginterferona kombinēto terapiju, radušās šādas citas blakusparādības (kas nav augstāk norādītas pie blakusparādībām, kas var rasties pieaugušajiem):

- mazināta ēstgriba,
- muguras sāpes,
- mazināts CD4 limfocītu skaits,
- defektīva tauku vielmaiņa,
- hepatīts,
- sāpes ekstremitātēs,
- mutes dobuma kandidoze (piena sēnīte),
- dažādas izmaiņas laboratorisko analīžu rezultātos.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#)\*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Rebetol**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Der.līdz”/„EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Nelietot šīs zāles bez ārsta vai farmaceita konsultācijas, ja pamanāt pārmaiņas cieto kapsulu izskatā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Rebetol satur**

- Aktīvā viela ir 200 mg ribavirīna.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts (40 mg), kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts. Kapsulas apvalks satur želatīnu, titāna dioksīdu (E 171). Apdruka uz kapsulas apvalka satur šellaku, propilēnglikolu (E 1520), amonija hidroksīdu, krāsvielu (E 132).

### **Rebetol ārējais izskats un iepakojums**

Šo zāļu cietās kapsulas ir baltas, necaurspīdīgas un ar zilās tintes uzrakstu.

Šo zāļu 200 mg kapsulas iekšķīgai lietošanai ir pieejamas iepakojumos pa 84, 112, 140 vai 168 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Ārsts parakstīs Jums piemērotāko iepakojuma lielumu.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

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

**Ražotājs:**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dproc\_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  
dproc\_belux@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dproc\_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 A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dproc\_greece@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Rebetol 40 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai ribavirin

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Rebetol un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rebetol lietošanas
3. Kā lietot Rebetol
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rebetol
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Šī lietošanas instrukcija satur informāciju pediatrikam pacientam (bērnam vai pusaudzim, vecumā no 3 līdz 17 gadiem) vai viņa vai viņas vecākiem, vai aprūpētājam.

#### 1. Kas ir Rebetol un kādam nolūkam tās lieto

Rebetol satur aktīvo vielu ribavirīnu. Šīs zāles apstādina C hepatīta vīrusa vairošanos. Rebetol nedrīkst lietot vienu pašu.

Rebetol un citu zāļu kombināciju lieto, lai ārstētu pacientus ar hronisku C hepatītu (HCH). Rebetol var lietot pediatrikiem pacientiem (bērniem no 3 gadu vecuma un pusaudžiem), kas iepriekš nav ārstēti un kuriem nav smagas aknu slimības.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Rebetol lietošanas

##### Nelietojiet Rebetol šādos gadījumos

Nelietojiet Rebetol, ja kāds no sekojošiem apgalvojumiem attiecas uz Jums vai Jūsu aprūpē esošo bērnu.

Ja neesat pārliecināts, pirms Rebetol lietošanas **konsultējieties ar ārstu** vai farmaceitu:

- ja Jums ir **alerģija** pret ribavirīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat **grūtniece vai plānojat grūtniecību** (skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”);
- ja **barojat bērnu ar krūti**;
- ja Jums pēdējo 6 mēnešu laikā bijuši nopietni **sirdsdarbības** traucējumi;
- ja Jums ir jebkāda **asins slimība**, piemēram, anēmija (mazs eritrocītu skaits), talasēmija, sirpjveida šūnu anēmija.

Atgādinājums: Lūdzu, izlasiet kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu lietošanas instrukcijas nodaļu “Nelietojiet zāles šādos gadījumos”.

## Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar kombinētu ribavīrīna un alfa (peg)interferona terapiju ir saistītas vairākas būtiskas nevēlamas blakusparādības. Tās var būt:

- psihiskās un centrālās nervu sistēmas blakusparādības (piemēram, depresija, pašnāvnieciskas domas, pašnāvības mēģinājums un agresīva uzvedība u.c.). Ja ievērojat, ka esat kļuvis nomākts vai Jums ir pašnāvnieciskas domas, vai ir mainījusies Jūsu uzvedība, nekavējoties noteikti meklējiet medicīnisku palīdzību. Jūs varat arī ģimenes loceklim vai tuvam draugam lūgt palīdzību uzmanīt, vai Jums nerodas depresijas pazīmes vai pārmaiņas uzvedībā;
- smagas acu slimības;
- zobu un smaganu slimības. Pacientiem, kuri Rebetol lietojuši kombinācijā ar alfa-2b (peg)interferonu ziņots par zobu un smaganu bojājumu rašanos. Jums rūpīgi jātīra zobi divas reizes dienā un regulāri jāveic zobu pārbaudes. Dažiem pacientiem var rasties arī vemšana. Ja Jums radusies šāda reakcija, pēc tās noteikti rūpīgi izskalojiet muti;
- nespēja sasniegt pilnīgu pieaugušo augumu var rasties dažiem bērniem un pusaudžiem;
- paaugstināts ar vairogdziedzeri saistītā hormona (TSH) līmenis bērniem un pusaudžiem.

### Pediātriskā populācija

Ja aprūpējat bērnu un ārsts pieņem lēmumu bērna ārstēšanā kombinēto terapiju ar alfa-2b peginterferonu vai alfa-2b interferonu neatlikt līdz pusaudžu vecumam, ir svarīgi apzināties, ka šī kombinētā terapija ierosina augšanas nomākumu, kas dažiem pacientiem var būt neatgriezenisks.

Pacientiem, kas lieto Rebetol, papildus var rasties sekojošas izmaiņas:

Hemolīze: Rebetol var izraisīt sarkano asins ķermeņiņu bojāeju, kas rada anēmiju, kas var ietekmēt Jūsu sirdsdarbību vai pasliktināt sirds slimības simptomus.

Pancitopēnija: Rebetol, ja to lieto kombinācijā ar peginterferonu, var izraisīt Jūsu trombocītu, sarkano un balto asins ķermeņiņu samazināšanos.

Lai pārbaudītu asinis, kā arī nieru un aknu darbību, tiks veiktas **standarta asins analīzes**.

- Asins analīzes tiks veiktas regulāri, lai ārsts varētu noskaidrot, vai šī ārstēšana iedarbojas.
- Pamatojoties uz analīžu rezultātiem, ārsts var mainīt/pielāgot cieto kapsulu skaitu, kas jālieto Jums vai Jūsu aprūpē esošam bērnam, parakstīt cita lieluma šo zāļu iepakojumu un/vai pagarināt ārstēšanās laiku.
- Ja Jums ir vai radīsies smagi nieru vai aknu darbības traucējumi, šī terapija tiks pārtraukta.

**Nekavējoties** meklējiet medicīnisku palīdzību, ja, lietojot šīs zāles, Jums rodas smagas alerģiskas reakcijas simptomi (piemēram, apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene).

**Pastāstiet savam ārstam**, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns:

- esat sieviete **reproduktīvā** vecumā (skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”);
- esat **vīrietis** un Jūsu partnere ir reproduktīvā vecumā (skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”);
- ja iepriekš bijusi **sirds** slimība vai pašlaik ir sirds slimība;
- ja bez C hepatīta vīrusa infekcijas ir vēl kāda **aknu** slimība;
- ja ir **nieru** darbības traucējumi.
- ja ir **HIV** (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcija vai jebkad ir bijuši kādi citi imūnsistēmas darbības traucējumi.

Ar sīkāku informāciju par šiem drošuma jautājumiem varat iepazīties alfa (peg)interferona lietošanas instrukcijā.

Atgādinājums: Lūdzu, pirms sākt kombinēto terapiju, izlasiet kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu lietošanas instrukcijas nodaļu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

## Citas zāles un Rebetol

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns pašlaik lieto, nesen ir lietojis vai varētu lietot:

- azatiopriņu, kas ir imūnsistēmu nomācošs līdzeklis. Tā lietošana kombinācijā ar Rebetol var palielināt smagu asins sistēmas traucējumu risku;
- zāles pret cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju [nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (**NRTI**) un/vai kombinētu antiretrovirālo terapiju (**kART**)]:
  - so zāļu lietošana kombinācijā ar alfa interferonu un zālēm pret HIV var palielināt laktātacidozes, aknu mazspējas un asins sastāva pārmaiņu (skābekli pārnesošo eritrocītu, infekciju apkarozošo leukocītu un asinsreces šūnu trombocītu skaita mazināšanās) risku;
  - ar **zidovudīnu** vai **stavudīnu**, jo nav zināms, vai šīs zāles mainīs šo zāļu iedarbību. Tādēļ Jūsu asinis tiks regulāri pārbaudītas, lai pārliecinātos, ka HIV infekcijas gaita nepastiprinās. Ja tā pastiprināsies, ārsts izlems, vai ārstēšana ar Rebetol jāmaina. Bez tam pacientiem, kas lieto **zidovudīnu** kopā ar **ribavirīna** un **alfa interferonu** kombināciju, var būt palielināts anēmijas (samazināts eritrocītu skaits) risks. Tādēļ zidovudīna lietošana vienlaikus ar ribavirīna un alfa interferonu kombināciju nav ieteicama;
  - laktacidozes (pienskābes uzkrāšanās organismā) un pankreatīta riska dēļ **ribavirīna** lietošana vienlaikus ar **didanozīnu** nav ieteicama, bet no **ribavirīna un stavudīna** lietošanas vienlaikus ir jāizvairās;
  - vienlaikus inficētiem pacientiem, kam ir progresējoša aknu slimība un kas vienlaikus lieto kART, var būt aknu darbības pasliktināšanās riska pieaugums. Šai pacientu apakšgrupā viena paša alfa interferona vai arī ribavirīna kombinētās terapijas pievienošana ārstēšanai risku var palielināt.

Atgādinājums: Lūdzu, pirms sākt kombinēto terapiju ar šīm zālēm, izlasiet kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu lietošanas instrukcijas nodaļu “Citas zāles”.

## Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja Jums iestājusies **grūtniecība**. Šīs zāles var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu nedzimušajam bērnam (embrijam).

Ja pastāv jebkāda grūtniecības iestāšanās iespēja, abu dzimumu pacientiem dzimumdzīvīvē jāievēro **īpaša piesardzība**:

- ja esat **meitene** vai **sieviete** reproduktīvā vecumā:  
pirms terapijas sākšanas, katru mēnesi terapijas laikā un 9 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas Jums nedrīkst būt pozitīvs grūtniecības testa rezultāts. Ārstēšanas laikā un 9 mēnešus pēc pēdējās devas Jums jālieto efektīvas kontracepcijas metodes. Pārrunājiet to ar savu ārstu.
- ja esat **vīrietis**:  
dzimumattiecību laikā ar grūtnieci Jums noteikti **jālieto prezervatīvs**. Tas mazinās iespēju, ka ribavirīns var palikt sievietes ķermenī.  
Ja Jūsu partnere pašreiz nav grūtniece, bet viņa ir reproduktīvā vecumā un viņai nav iestājusies grūtniecība, katru mēnesi terapijas laikā un 6 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas viņai jāveic grūtniecības tests.  
Terapijas laikā, kad lietojat Rebetol, un 6 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīva pretapaugļošanās metode. Pārrunājiet to ar savu ārstu (skatīt nodaļu “Nelietojiet Rebetol šādos gadījumos”).

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja **barojat bērnu ar krūti**. Pirms sākt lietot šīs zāles, pārtrauciet zīdīšanu.

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zālesneietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, taču citas kombinācijā ar Rebetol lietotās zāles var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tādēļ nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja ārstēšanas ietekmē jūtaties noguris, miegains vai apjucis.



**Rebetol satur benzilspirtu (E 1519)**

Šīs zāles satur 0,5 mg benzilspirta katrā ml.

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Ja Jums ir aknu vai nieru slimība, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

**Rebetol satur propilēnglikolu (E 1520)**

Šīs zāles satur 100,3 mg propilēnglikola katrā ml.

**Rebetol satur nātriju**

Šīs zāles satur līdz 23,8 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā dienas devā. Tas ir līdzvērtīgi 1,19% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

**Rebetol satur nātrija benzoātu (E 211)**

Šīs zāles satur 1 mg nātrija benzoāta katrā ml.

**Rebetol satur sorbītu (E 420)**

Šīs zāles satur 142 mg sorbīta katrā ml. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

**Rebetol satur saharozi**

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jūs **nepanesat dažus cukuru veidus**, konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas. Saharoze var kaitēt zobiem.

### 3. Kā lietot Rebetol

Vispārīga informācija par šo zāļu lietošanu:

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Nelietojiet devu, kas pārsniedz ieteicamo devu, un lietojiet zāles tik ilgi, cik Jums tās parakstītas.

Ārsts ir noteicis pareizu šo zāļu devu, pamatojoties uz Jūsu aprūpē esošā bērna ķermeņa masu.

**Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Bērniem, no 3 gadu vecuma, un pusaudžiem lietotā deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas un kombinācijā ar Rebetol lietotajām zālēm. Ieteicamā Rebetol deva, to lietojot kombinācijā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu, ir redzama turpmāk tabulā.

Rebetol šķīdums iekšķīgai lietošanai -

Kopā ar alfa-2b interferonu vai alfa-2b peginterferonu parasti lietojamās devas bērniem, no 3 gadu vecuma, un pusaudžiem

Pacienta masa kg	Nomēriet un dodiet šādu devu	
	Rīta deva	Vakara deva
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. Nomēriet:

Jūs varat nomērīt devu ar iepakojumam pievienoto perorālo dozēšanas šļirci, kā norādīts turpmāk.

Plastmasas perorālā dozēšanas šļirce sastāv no 2 daļām: necaurspīdīga korpusa un balta virzuļa, kas ievietojas korpusā.

Uz virzuļa ir atzīmes pa 0,5 ml, sākot no 1,5 ml (pašā virzuļa augšgalā) un beidzot ar 10 ml.



A. Ievietojiet iepriekš savienotu dozēšanas šļirci pudelē ar Rebetol šķīdumu iekšķīgai lietošanai.



B. Turot šļirces galu šķīdumā, izvelciet virzuli uz āru. Šķīdumam piepildot šļirci, Jūs redzēsiet uz virzuļa pieaugošā secībā parādāmie ciparus, piemēram, 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml, utt. Atgādinājums: pamatojoties uz nesenu veiktū rezultātiem, ārsts var būt mainījis lietojamo zāļu daudzumu.

C. Velciet virzuli uz āru, kamēr Jūs ieraugāt pareizo ciparu ml devai, ko Jūs mērāt.

D. Izņemiet perorālo šļirci no pudeles un pārbaudiet, vai šļircē redzams vajadzīgais zāļu daudzums. Ja tas ir par mazu vai par lielu, mēģiniet vēlreiz, kamēr esat ievīlcis vajadzīgo daudzumu.

## 2. Lietojiet:

Centieties, lai perorālā šļirce nepieskartos mutes iekšpusei.

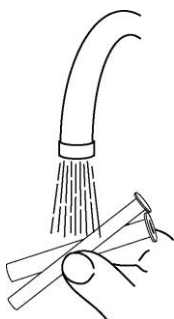


Turot šļirci pie mutes, ievadiet devu mutē (vai Jūsu aprūpējamā pacienta mutē), piespiežot virzuli.

Norijiet devu.

## 3. Noskalojiet:

Ja šļirce ir pieskārusies mutes dobuma virsmai, pirms ievietošanas atpakaļ pudelē noskalojiet to ar ūdeni.



Šļirce jāizskalo ar ūdeni pēc katras lietošanas, lai tā neaizliptu.

## 4. Visu zāļu lietošana:

Lietojiet vai dodiet parakstīto devu iekšķīgi no rīta un vakarā, kopā ar ēdienu.

Atgādinājums: Šīs zāles kombinācijā ar citām zālēm lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai. Lai iegūtu pilnīgu informāciju, noteikti izlasiet kombinācijā ar Rebetol lietoto zāļu lietošanas instrukcijas nodaļu "Kā lietot".

### **Ja esat lietojis Rebetol vairāk nekā noteikts**

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam vai farmaceitam.

### **Ja esat aizmirsis lietot Rebetol**

Cik ātri vien iespējams, tās pašas dienas laikā lietojiet/ievadiet aizmirsto devu. Ja diena pagājusi, sazinieties ar ārstu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles, lietojot kombinācijā ar citām zālēm, var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lai gan ne visas šeit minētās blakusparādības var rasties, ja tās parādās, tām var būt nepieciešama ārstēšana.

Šajā sadaļā uzskaitītās blakusparādības galvenokārt tika novērotas, lietojot ribavirīnu kombinācijā ar interferonu saturošām zālēm.

Informāciju par citu kopā ar ribavirīnu lietoto zāļu izraisītajām blakusparādībām skatīt arī to lietošanas instrukcijās.

**Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, ja kombinētās terapijas laikā ar citām zālēm rodas kāda no šādām blakusparādībām:

- sāpes krūtīs vai pastāvīgs klepus, sirdsdarbības pārmaiņas, ģībonis,
- apjukums, nomāktība, pašnāvnieciskas domas vai agresīva uzvedība, pašnāvības mēģinājums, domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu,
- nejutība vai tirpšana,
- miega, domāšanas vai koncentrēšanās traucējumi,
- stipras vēdersāpes, melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi, asinis izkārnījumos vai urīnā, sāpes muguras vai sānu lejasdaļā,
- sāpīga vai apgrūtināta urinēšana,
- spēcīga asiņošana no deguna,
- drudzis vai drebuļi, kas sākas dažas nedēļas pēc terapijas sākuma,
- redzes vai dzirdes traucējumi,
- smagi izsitumi vai ādas apsārtums.

### **Bērni un pusaudži**

Lietojot kombinēto šo zāļu un alfa-2b interferona terapiju, **bērniem un pusaudžiem** tika novērotas sekojošas blakusparādības:

*Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*

- eritrocītu skaita mazināšanās (kas var izraisīt nespēku, elpas trūkumu, reiboni), neitrofilo leikocītu skaita mazināšanās (kas var palielināt Jūsu uzņēmību pret dažādām infekcijām),
- pavājināta vairogdziedzera darbība (kas var izraisīt nogurumu, nomākumu, palielināt Jūsu jutīgumu pret aukstumu un citus simptomus),
- nomākts garastāvoklis vai uzbudinājums, slikta dūša, slikta pašsajūta, garastāvokļa svārstības, nogurums, iemigšanas un miega traucējumi, vīrusu infekcija, vājums,
- caureja, drebuļi, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, galvassāpes, ēstgribas zudums vai palielināta ēstgriba, svara zudums, samazināts augšanas ātrums (garums un svars), sāpes labajā paribē, faringīts (iekaisis kakls), trīce, kuņģa sāpes, vemšana,
- sausa āda, matu izkrišana, kairinājums, nieze, muskuļu sāpes, sāpes muskuļos un locītavās, izsitumi.

*Bieži ziņotās blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):*

- mazināts asinsreces šūnu trombocītu skaits (kas var izraisīt vieglu zilumu rašanos un spontānu asiņošanu),
- pārmērīgs triglicerīdu daudzums asinīs, pārmērīgs urīnskābes daudzums asinīs (tāpat kā podagras gadījumā), pastiprināta vairogdziedzera darbība (kas var izraisīt nervozitāti, karstuma nepanesību un pārmērīgu svīšanu, novājēšanu, sirdsklauves, trīci),
- uzbudinājums, dusmas, agresīva uzvedība, uzvedības traucējumi, grūtības koncentrēties, emocionāla nestabilitāte, ģībšana, trauksme vai nervozitāte, salšana, apjukums, nemiers, miegainība, intereses vai uzmanības trūkums, garastāvokļa pārmaiņas, sāpes, nekvalitatīvs miegs, staigāšana miegā, pašnāvības mēģinājums, grūtības iemigt, neparasti sapņi, vēlēšanās nodarīt sev kaitējumu,
- bakteriālas infekcijas, saaukstēšanās, sēnīšinfekcijas, patoloģiska redze, sausas vai asarojošas acis, auss infekcija, acu kairinājums vai sāpes vai infekcija, garšas sajūtas pārmaiņas, balss pārmaiņas, aukstumpumpas, klepus, smaganu iekaisums, deguna asiņošana, deguna kairinājums, sāpes mutes dobumā, faringīts (iekaisis kakls), paātrināta elpošana, elpceļu infekcija, lūpu un mutes kaktiņu plaisāšana, elpas trūkums, sinusīts, šķaudīšana, čūlas mutes dobumā, jēla mēle, aizlikts deguns vai iesnas, rīkles sāpes, zobu sāpes, zoba abscess, zobu slimība, reibonis (griešanās sajūta), vājums,
- sāpes krūtīs, sarkšana, sirdsklauves (izteikta un jūtama sirdsdarbība), paātrināta sirdsdarbība,
- aknu darbības traucējumi,

- skābes atvilkis, muguras sāpes, urinēšana gultā, aizcietējums, kuņģa un barības vada vai taisnās zarnas slimība, nesaturēšana, pastiprināta ēstgriba, kuņģa un zarnas gļotādas iekaisums, gremošanas traucējumi, mīksti izkārnījumi,
- urinēšanas traucējumi, urīnceļu infekcija,
- smagas mēnešreizes, neregulāras mēnešreizes vai to trūkums, patoloģiski smagas un ilgas mēnešreizes, maksts saslimšana, maksts iekaisums, sāpes sēkliniekos, vīrišķo ķermeņa iezīmju rašanās,
- pinnes, asinsizplūdumi, ekzēma (iekaisusi, sarkana, niezoša un sausa āda ar iespējamiem bojājumiem, no kuriem izdalās šķidrums), pastiprināta vai pavājināta jutība pret pieskārienu, pastiprināta svīšana, pastiprināta muskuļu kustība, saspringti muskuļi, sāpes ekstremitātē, nagu bojājums, nejutība vai tirpšana, bāla āda, izsitumi ar paceltiem, plankumainiem ādas bojājumiem, roku trīce, ādas apsarkums vai ādas saslimšana, ādas krāsas maiņa, pret saules gaismu jutīga āda, brūces, pietūkums pārmērīgas ūdens uzkrāšanās dēļ, palielināti limfmezgli, trīce, audzējs (neprecizēts).

*Retāk ziņotas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):*

- patoloģiska uzvedība, emocionāli traucējumi, bailes, murgi,
- plakstiņu iekšējo virsmu gļotādas asiņošana, redzes miglošanās, miegainība, gaismas nepanesība, acu nieze, sejas sāpes
- diskomforta sajūta krūtīs, apgrūtināta elpošana, plaušu infekcija, diskomforta sajūta degunā, pneimonija, sēkšana,
- pazemināts asinsspiediens,
- palielinātas aknas,
- sāpīgas mēnešreizes,
- nieze ap tūpli (spalīši vai cērmes), pūšļveida izsitumi (jostas roze), mazināta jutība pret pieskārienu, muskuļu raustīšanās, ādas sāpes, bālums, ādas lobīšanās, apsārtums, pietūkums.

## **Pieaugušie**

### Rebetol lietošana kombinācijā ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem

Klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem, lietojot šīs zāles kombinācijā ar citām zālēm C hepatīta ārstēšanai (sauktām arī par tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem), visbiežāk ziņotās ar šo zāļu lietošanu saistītās blakusparādības bija anēmija (mazs eritrocītu skaits), slikta dūša, vemšana, noguruma sajūta, nespēks, bezmiegs (grūtības iemigt), klepus, elpas trūkums, nieze un izsitumi.

Lietojot kombinēto Rebetola un alfa interferona terapiju, **pieaugušajiem atšķirībā no bērniem** bieži tika novērotas sekojošas blakusparādības:

*Blakusparādības, par kurām ziņots bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):*

- samazināts noteikta veida balto asins šūnu leukocītu, kuri palīdz cīnīties ar infekcijām, pārmērīgs cukura daudzums asinīs, pazemināts kalcija līmenis asinīs,
- amnēzija, raudāšana, smaganu asiņošana, gēbšanas sajūta, dusmas, atmiņas traucējumi, psihiski traucējumi,
- sirds trokšņi (patoloģiskas sirdsdarbības skaņas), apgrūtināta elpošana, pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens,
- redzes miglošanās, dzirdes pārmaiņas, dzīnkstēšana ausīs, ausu sāpes, vēdera uzpūšanās, dedzinoša sajūta uz mēles, garšas sajūtas pārmaiņas, garšas sajūtas zudums, sausa mute, migrēna, neproduktīvs klepus, slāpes,
- patoloģisks urīns, lielāks urīna daudzums nekā parasti,
- kairināta resnā zarna, karināts priekšdziedzeris, gāzu uzkrāšanās zarnās (meteorisms), dzelte (dzeltena āda),
- olnīcu saslimšana, krūšu sāpes, intereses zudums par seksu vai nespēja to veikt, erekcijas problēmas,
- patoloģiska matu struktūra, artrīts, psoriāze, muskuļu spazmas, pietūkušas plaukstas un potītes, sejas pietūkums, nestabilitāte ejot, ūdens maiņas traucējumi.

*Blakusparādības, par kurām ziņots retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):*

- neesošu lietu dzirdēšana vai redzēšana;
- sirdslēkme, panikas lēkme;
- paaugstinātas jutības reakcija pret zālēm;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, sāpes kaulos, cukura diabēts;
- muskuļu vājums.

*Blakusparādības, par kurām ziņots reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):*

- krampji (konvulsijas);
- pneimonija;
- reimatoīdais artrīts, nieru darbības traucējumi;
- tumši vai asiņaini izkārnījumi, stipras vēdersāpes;
- sarkoidoze (slimība, kuras gadījumā raksturīgs pastāvīgs drudzis, ķermeņa masas samazināšanās, sāpes locītavās un tūska, ādas bojājumi un limfmezglu palielināšanās);
- vaskulīts.

*Ļoti reti ziņotas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):*

- pašnāvība
- insults (smadzeņu asinsvadu komplikācija),.

*Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu no pieejamiem datiem nevar noteikt):*

- domas par citu cilvēku dzīvības apdraudēšanu;
- mānija (pārmērīgs vai nepamatots entuziasms);
- perikardīts (sirds somiņas iekaisums), perikarda izsvīdums - šķidrums uzkrāšanās starp perikardu (sirds somiņu) un pašu sirdi;
- mēles krāsas izmaiņas.

Mēģinājums kaitēt sev ir novērots gan pieaugušiem, gan bērniem un pusaudžiem.

Šo zāļu un alfa interferona kombinētas terapijas laikā var rasties:

- aplastiskā anēmija, tīra eritrocītu aplāzija (stāvoklis, kad organismā apstājas vai mazinās eritrocītu veidošanās); tas izraisa smagu anēmiju, kuras simptomi var būt neparasts nogurums un enerģijas trūkums,
- maldu idejas,
- augšējo un dziļo elpceļu infekcija,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- smagi izsitumi, kas var būt saistīti ar pūšļu veidošanos mutes dobumā, degunā, acīs un uz citām gļotādām (*erythema multiforme*, Stīvensa Džonsona sindroms), toksiska epidermālā nekrolīze (pūšļu veidošanās un ādas virsējā slāņa nolobīšanās).

Šo zāļu un alfa interferona kombinētas lietošanas laikā ziņots arī par šādām blakusparādībām:

- patoloģiskas domas, neesošu ainu dzirdēšana vai redzēšana, psihiskā stāvokļa pārmaiņas, dezorientācija,
- angioneirotiskā tūska (plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkšana, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu),
- *Vogt-Koyanagi-Harada* sindroms (autoimūna iekaisīga slimība, kas skar acis, ādu un ausu gļotādu, galvas un muguras smadzenes),
- bronhu sašaurināšanās un anafilakse (smaga visa ķermeņa alerģiska reakcija), pastāvīgs klepus,
- acs bojājumi, tai skaitā tīklenes bojājums, tīklenes artērijas aizsprostošanās, redzes nerva iekaisums, acs pietūkšana un “vates” plankumi (balts izgulsnējums tīklenē),
- palielināts vēdera dobums, dedzināšana aiz krūšu kaula, apgrūtināta vai sāpīga vēdera izeja,
- akūtas paaugstinātas jutības (hipersensitivitātes) reakcijas, tai skaitā nātrene, zilumi, intensīvas sāpes ekstremitātē, sāpes kājā vai augšstilbos, kustību amplitūdas mazināšanās, stūvums,

sarkoidoze (slimība, kurai raksturīgs pastāvīgs drudzis, novājēšana, locītavu sāpes un pietūkums, ādas bojājumi un palielināti limfmezgli).

Šo zāļu un alfa-2b peginterferona vai alfa-2b interferona kombinētas lietošanas laikā var rasties:

- tumšs, duļķains vai patoloģiskas krāsas urīns,
- apgrūtināta elpošana, sirdsdarbības pārmaiņas, sāpes krūtīs, sāpes gar kreiso roku, žokļa sāpes,
- apziņas zudums,
- nespēja kustināt sejas muskulatūru, to noslīdēšana vai sejas muskulatūras vājums, jušanas sajūtas zudums,
- redzes zudums.

**Ja Jums ir kādas no minētajām blakusparādībām, Jūsu aprūpētājam nekavējoties jāsazinās ar Jūsu ārstu.**

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#)\*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Rebetol**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Pēc pudeles pirmās atvēršanas šķīdumu iekšķīgai lietošanai var lietot 1 mēnesi.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Nelietot šīs zāles bez ārsta vai farmaceita konsultācijas, ja pamanāt kādas pārmaiņas šķīduma izskatā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Rebetol satur**

- Aktīvā viela ir ribavirīns 40 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrijs citrāts, bezūdens citronskābe, nātrijs benzoāts (E 211), glicerīns, saharoze, sorbīta šķīdums (kristalizējošs) (E 420), propilēnglikols (E 1520), attīrīts ūdens, dabiskie un sintētiskie aromatizatori (košļājamās gumijas) (satur benzilspirtu (E 1519) un propilēnglikolu).

### **Rebetol ārējais izskats un iepakojums**

Šis šķīdums iekšķīgai lietošanai iepakots 118 ml dzintara krāsas stikla pudelēs, kas satur 100 ml iekšķīgi lietojama šķīduma.

Iepakojumam pievienota šķīduma iekšķīgai lietošanai izmantojamā 10 ml dozēšanas šļirce, devu nomērīšanai.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

**Ražotājs:**

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.