

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebetol 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține ribavirină 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulă opacă, de culoare albă și inscripționată cu cerneală albastră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rebetol este indicat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei cronice C (HCC) la adulți (vezi pct. 4.2, 4.4, și 5.1).

Rebetol este indicat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei cronice C (HCC) la copii și adolescenți (copii cu vârsta de minimum 3 ani și adolescenți) netratați anterior și care nu prezintă decompensare hepatică (vezi pct 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul hepatitei cronice C.

Doze

Rebetol trebuie utilizat în terapie asociată așa cum este descris la pct. 4.1.

Vă rugăm să consultați Rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) corespunzătoare medicamentelor utilizate în asociere cu Rebetol pentru a obține informații suplimentare despre prescriere specifice medicamentelor respective și pentru recomandări suplimentare de dozaj privind administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Rebetol.

Capsulele de Rebetol se administrează zilnic, oral, fracționat în două prize (dimineața și seara), cu alimente.

Adulți

Doza recomandată și durata tratamentului cu Rebetol depind de greutatea corporală a pacientului și de medicamentul administrat concomitent. Vă rugăm să consultați Rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) corespunzătoare medicamentelor administrate în asociere cu Rebetol.

În cazurile în care nu se face nicio recomandare specifică privind doza, trebuie să fie administrată următoarea doză: greutatea corporală a pacientului: < 75 kg = 1000 mg și > 75 kg = 1200 mg.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta sub 3 ani.

Notă: pentru pacienți cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, consultați RCP-ul pentru Rebetol soluție orală 40 mg/ml.

Doza de Rebetol pentru copii și adolescenți se calculează pe baza greutății corporale a pacientului. De exemplu, doza în funcție de greutatea corporală utilizată în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b este prezentată în **Tabelul 1**. Vă rugăm să consultați RCP-urile corespunzătoare medicamentelor administrate în asociere cu Rebetol deoarece unele regimuri combinate nu respectă recomandările de dozare prezentat în **Tabelul 1** pentru Rebetol.

Tabelul 1 Doza de Rebetol în funcție de greutatea corporală în cazul utilizării în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b la copii și adolescenți		
Greutatea corporală a pacientului (kg)	Doza zilnică de Rebetol	Număr de capsule a 200 mg
47 – 49	600 mg	3 capsule ^a
50 – 65	800 mg	4 capsule ^b
> 65	Vezi tabelul de doze recomandate pentru adulți	

^a1 dimineața, 2 seara

^b2 dimineața, 2 seara

Modificări ale dozelor pentru reacții adverse

Modificări ale dozelor la adulți

Reducerea dozei de Rebetol depinde de doza inițială de Rebetol care depinde de medicamentul care este utilizat în asociere cu Rebetol

Dacă un pacient manifestă o reacție adversă severă potențial legată de Rebetol, doza de Rebetol trebuie ajustată sau dacă este cazul, tratamentul întrerupt, până la remiterea sau scăderea în severitate a reacției adverse.

Tabelul 2 prezintă recomandări privind modificarea dozelor sau întreruperea tratamentului pe baza concentrației hemoglobinei, a statusului cardiac și a concentrației bilirubinei indirecte.

Tabelul 2 Managementul reacțiilor adverse		
Valori ale testelor de laborator	Se reduce doza* de Rebetol dacă:	Se întrerupe administrarea Rebetol dacă
Hemoglobina la pacienți fără cardiopatie	< 10 g/dl	< 8.5 g/dl
Hemoglobina: pacienți cu antecedente de cardiopatie stabilă	scădere a hemoglobinei ≥ 2 g/dl, în timpul oricărei perioade de 4 săptămâni de tratament (reducere permanentă a dozei)	< 12 g/dl după 4 săptămâni de la reducerea dozei
Bilirubină indirectă	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (adulți)

*Pentru pacienții care au primit doza de 1000 mg (< 75 kg) sau 1200 mg (> 75 kg), doza de Rebetol trebuie redusă la 600 mg pe zi (administrată sub forma unei capsule de 200 mg dimineața și două capsule de 200 mg seara). Dacă reacția adversă este reversată, administrarea de Rebetol poate fi reluată începând cu 600 mg pe zi, și crescută ulterior la 800 mg pe zi, la latitudinea medicului curant. Cu toate acestea, o revenire la doze mai mari nu este recomandată.

Pentru pacienții care au primit o doză de 800 mg (< 65 kg)-1000 mg (65-80 kg)-1200 mg (81-105 kg) sau 1400 mg (> 105 kg), prima reducere a dozei de Rebetol este cu 200 mg pe zi (cu excepția

pacienților tratați cu 1400 mg pe zi, la care reducerea dozei trebuie să se efectueze cu 400 mg pe zi). Dacă este necesar, o a doua reducere a dozei de Rebetol se va face cu încă 200 mg pe zi. La pacienții la care doza de Rebetol este redusă la 600 mg zilnic, se va administra o capsulă de 200 mg dimineața și două capsule de 200 mg seara.

În cazul reacțiilor adverse grave potențial legate de medicamentele administrate în asociere cu Rebetol, vă rugăm să consultați RCP-urile medicamentelor respective, deoarece unele regimuri combinate nu respectă recomandările de modificare a dozei și/sau întrerupere a tratamentului cu Rebetol așa cum este descris în **Tabelul 2**.

Modificarea dozelor la copii și adolescenți

Reducerea dozelor la copii și adolescenți care nu prezintă cardiopatie urmează aceleași recomandări privind valorile hemoglobinei ca pacienții adulți fără cardiopatie (**Tabelul 2**).

Nu sunt disponibile date privind copiii și adolescenții cu afecțiuni cardiace (vezi pct 4.4).

Tabelul 3 oferă recomandări privind întreruperea tratamentului pe baza concentrației de bilirubină indirectă a pacientului.

Tabelul 3 Managementul reacțiilor adverse	
Valori ale testelor de laborator	Se întrerupe administrarea Rebetol dacă
Bilirubină indirectă	> 5 mg/dl (pentru > 4 săptămâni) (copii și adolescenți tratați cu interferon alfa-2b), sau > 4 mg/dl (pentru > 4 săptămâni) (copii și adolescenți tratați cu peginterferon alfa-2b)

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Nu pare să existe un efect determinat de vârstă asupra farmacocineticii Rebetol. Cu toate acestea, similar pacienților mai tineri, funcția renală trebuie controlată înaintea administrării Rebetol (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți (copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți)

Rebetol poate fi utilizat în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b (vezi pct. 4.4). Alegerea formei farmaceutice de Rebetol se face în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului.

La acești pacienți nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea ribavirinei în asociere cu antiviralele cu acțiune directă. Nu sunt disponibile date.

Vă rugăm să consultați RCP-urile corespunzătoare medicamentelor utilizate în asociere cu Rebetol pentru recomandări suplimentare privind administrarea concomitentă.

Insuficiență renală:

Farmacocinetica Rebetol este modificată la pacienții cu disfuncție renală din cauza reducerii clearance-ului aparent al creatininei la acești pacienți (vezi pct. 5.2). De aceea, se recomandă evaluarea funcției renale la toți pacienții înainte începerii tratamentului cu Rebetol. La pacienții adulți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30- 50 ml/minut) trebuie administrate doze zilnice alternative de 200 mg și 400 mg. La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut) și la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau hemodializați trebuie administrat Rebetol 200 mg pe zi. **Tabelul 4** prezintă recomandări privind modificarea dozelor la pacienții cu disfuncție renală. Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați cu mai multă atenție având în vedere posibilitatea apariției anemiei. Nu sunt disponibile date cu privire la modificarea dozei la copii și adolescenți cu insuficiență renală.

Tabelul 4 Modificarea dozajului la pacienții adulți cu insuficiență renală	
Clearance-ul creatininei	Doza de Rebetol (zilnică)
30 până la 50 ml/min	Doze alternative, 200 mg și 400 mg o dată la 2 zile
Mai puțin de 30 ml/min	200 mg zilnic
Hemodializă (BRST)	200 mg zilnic

Insuficiență hepatică

Nu există o interacțiune farmacocinetică între Rebetol și funcția hepatică (vezi pct. 5.2). Pentru utilizarea la pacienții cu ciroză decompensată, consultați RCP-urile corespunzătoare medicamentelor administrate în asociere cu Rebetol.

Mod de administrare:

Rebetol trebuie să fie administrat oral, cu alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.3). La femeile cu potențial fertil, tratamentul cu Rebetol nu trebuie inițiat până nu există un test de sarcină negativ, efectuat imediat înainte începerii tratamentului.
- Alăptare.
- Afecțiuni cardiace severe în antecedente, incluzând cardiopatie instabilă sau necontrolată, în ultimele 6 luni (vezi pct. 4.4).
- Hemoglobinopatii (de exemplu talasemie, siclemie).

Vă rugăm să consultați RCP-urile corespunzătoare medicamentelor administrate în asociere cu Rebetol pentru contraindicații specifice acestor medicamente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Rebetol trebuie administrat în asociere cu alte medicamente (vezi pct. 5.1).

Vă rugăm să consultați RCP-ul de (peg)interferon alfa pentru detalii cu privire la recomandările de monitorizare și de management privind reacțiile adverse enumerate mai jos înainte de inițierea tratamentului și pentru alte măsuri de precauție legate de (peg)interferon alfa.

Există mai multe reacții adverse grave asociate cu tratamentul combinat de Rebetol cu (peg)interferon alfa. Acestea includ:

- Efecte psihice și ale sistemului nervos central grave (cum sunt depresie, ideeație suicidară, tentativă de suicid și comportament agresiv, etc.)
- Inhibiție a creșterii la copii și adolescenți care poate fi ireversibilă la unii pacienți
- Creșterea concentrației hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) la copii și adolescenți

- Tulburări oculare severe
- Tulburările dentare și periodontale.

Copii și adolescenți

Dacă se decide să nu se întârzie tratamentul asociat cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b până la vârsta adultă, este important să se ia în considerare faptul că acest tratament asociat induce o inhibare a creșterii, care poate fi ireversibilă la unii pacienți. Decizia de începe tratamentul trebuie evaluată de la caz la caz.

Hemoliză

În studiile clinice, scăderea valorilor hemoglobinei la < 10 g/dl a fost observată la o proporție de până la 14 % dintre pacienții adulți și 7 % dintre copiii și adolescenții tratați cu Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b. Deși Rebetol nu are efecte cardiovasculare directe, anemia asociată cu utilizarea de Rebetol poate determina deteriorarea funcției cardiace, exacerbarea simptomelor unei boli coronariene sau ambele. De aceea, Rebetol trebuie administrat cu prudență la pacienții cu boli cardiace preexistente (vezi pct. 4.3). Funcția cardiacă trebuie evaluată înaintea începerii tratamentului și supravegheată clinic pe parcursul acestuia; dacă apar tulburări, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

Tulburări cardiovasculare

Pacienții adulți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau cu aritmii în antecedente sau manifeste, trebuie monitorizați cu atenție. Se recomandă ca la pacienții cu tulburări cardiace preexistente să se efectueze electrocardiograme înaintea și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special cele supraventriculare) răspund, de regulă, la terapia uzuală, dar pot impune întreruperea tratamentului. Nu există date referitoare la copii sau adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

Risc teratogen

Înainte începerii tratamentului cu Rebetol, medicul trebuie să informeze detaliat atât pacienții de sex masculin cât și feminin asupra riscului teratogen al Rebetol, despre necesitatea utilizării măsurilor contraceptive eficiente și continue, despre posibilitatea eșuării metodelor contraceptive și posibilele consecințe ale sarcinii apărute în timpul sau în urma tratamentului cu Rebetol (vezi pct. 4.6). Pentru monitorizarea testelor de laborator în timpul sarcinii, vă rugăm să consultați „Teste de laborator”.

Hipersensibilitate acută

În cazul apariției unei reacții acute de hipersensibilitate (de exemplu urticarie, edem angioneurotic, bronhoconstricție, anafilaxie), tratamentul cu Rebetol trebuie întrerupt imediat și trebuie să se instituie tratamentul medical adecvat. Erupțiile cutanate trecătoare nu necesită întreruperea tratamentului.

Funcție hepatică

Orice pacient care în timpul tratamentului prezintă tulburări semnificative ale funcției hepatice trebuie monitorizat cu atenție. Vă rugăm să consultați RCP-urile corespunzătoare medicamentelor administrate în asociere cu Rebetol pentru recomandări privind întreruperea tratamentului sau modificarea dozelor.

Insuficiență renală

Farmacocinetica Rebetol este modificată la pacienții cu insuficiență renală din cauza reducerii clearance-ului aparent la acești pacienți. De aceea, se recomandă ca funcția renală să fie evaluată la

toți pacienții înainte de inițierea tratamentului cu Rebetol. Din cauza creșterilor mari ale concentrațiilor plasmatice de ribavirină la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă, ajustarea dozei de Rebetol este recomandată la pacienții adulți cu clearance-ul creatininei < 50 ml/minut. Nu sunt disponibile date cu privire la modificarea dozei la copii și adolescenți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Concentrațiile de hemoglobină trebuie monitorizate cu atenție în timpul tratamentului și dacă este necesar, inițiate măsuri corective (vezi pct 4.2).

Potențial de exacerbare a imunosupresiei

În literatura de specialitate, a fost raportată apariția pancitopeniei și supresia măduvei osoase, în decurs de 3 până la 7 săptămâni după administrarea peginterferonului și a Rebetol concomitent cu azatioprina. Această mielotoxicitate a fost reversibilă în decurs de 4 până la 6 săptămâni după întreruperea tratamentului antiviral al VHC și a tratamentului concomitent cu azatioprină și nu a revenit după reintroducerea niciunui dintre tratamente în monoterapie (vezi pct. 4.5).

Infecție concomitentă cu VHC/HIV:

Toxicitate mitocondrială și acidoză lactică:

Trebuie luate precauții în cazul pacienților HIV-pozitivi infectați concomitent cu VHC tratați cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (INRT) (mai ales ddI și d4T) în asocieră cu interferon alfa/ribavirină. În cazul pacienților HIV-pozitivi care sunt tratați cu INRT, medicii trebuie să monitorizeze cu atenție markerii de toxicitate mitocondrială și acidoza lactică atunci când este administrat și Rebetol. Pentru detalii suplimentare vezi pct 4.5.

Decompensarea hepatică în cazul pacienților infectați concomitent cu VHC/HIV și ciroză avansată

Pacienții infectați concomitent cu ciroză avansată, tratați prin terapie combinată antiretrovirală (TARC), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică și deces. Alți factori inițiali, care se pot asocia cu un risc mai mare de decompensare hepatică în cazul pacienților cu infecție concomitentă, sunt tratamentul cu didanozină și concentrațiile plasmatice crescute ale bilirubinei.

Pacienții cu infecție concomitentă cărora li se administrează atât tratament antiretroviral (ARV), cât și tratament împotriva hepatitei trebuie monitorizați atent, prin evaluarea scorului Child-Pugh pe durata tratamentului. Vă rugăm să consultați RCP-urile corespunzătoare medicamentelor administrate în asocieră cu Rebetol pentru recomandări privind întreruperea tratamentului sau modificarea dozelor. La pacienții cu progresie către decompensare hepatică, tratamentul împotriva hepatitei trebuie întrerupt imediat, iar tratamentul ARV trebuie reevaluat.

Anomalii hematologice la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV

Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV cărora li se administrează tratament cu peginterferon alfa-2b/ribavirină și TARC pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anomalii hematologice (precum neutropenie, trombocitopenie și anemie) în comparație cu pacienții infectați numai cu VHC. Deși majoritatea acestor reacții pot fi controlate prin reducerea dozelor, în cazul acestui grup de pacienți trebuie urmat un protocol de urmărire a parametrilor hematologici (vezi pct. 4.2, precum și mai jos „Teste de laborator” și pct. 4.8).

Pacienții tratați cu Rebetol și zidovudină prezintă un risc mai mare de a dezvolta anemie; de aceea, nu se recomandă utilizarea concomitentă a Rebetol cu zidovudină (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu număr mic de celule CD4

În cazul pacienților cu infecție concomitentă cu VHC/HIV, sunt disponibile date limitate (N = 25) în ceea ce privește eficacitatea și siguranța în cazul subiecților cu CD4 sub 200 celule/μl. Se recomandă astfel prudență la administrarea tratamentului în cazul pacienților cu număr mic de celule CD4.

Vă rugăm să citiți RCP-urile corespunzătoare medicamentelor antiretrovirale care vor fi administrate în asocieră cu terapia VHC, pentru conștientizarea și controlul toxicităților specifice pentru fiecare produs și a potențialului de suprapunere ale efectelor toxice ale Rebetol.

Teste de laborator

Înainte de începerea tratamentului, tuturor pacienților trebuie să li se efectueze teste hematologice, examene biochimice standard ale sângelui (hemoleucogramă completă [HLG] și diferențială, determinarea numărului de trombocite, electroliți, creatinină serică, teste sanguine ale funcției hepatice, acid uric) și teste de sarcină. Înainte de începerea tratamentului cu Rebetol pot fi considerate ca valori inițiale acceptabile de referință:

- Hemoglobină Adulți: ≥ 12 g/dl (femei); ≥ 13 g/dl (bărbați)
 Copii și adolescenți: ≥ 11 g/dl (femei); ≥ 12 g/dl (bărbați)

Testele de laborator trebuie efectuate în săptămânile a 2-a și a 4-a de tratament, apoi periodic, în funcție de rezultatele clinice. Valorile ARN-VHC trebuie măsurate periodic în timpul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Datorită hemolizei, Rebetol poate crește concentrația de acid uric; de aceea, potențialul de a dezvolta gută trebuie monitorizat cu atenție la pacienții cu predispoziție la această afecțiune.

Lactoză

Fiecare capsulă de Rebetol conține 40 mg de lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Rezultatele studiilor *in vitro* care au utilizat preparate microzomale hepatice umane și de șobolan au indicat că metabolizarea Rebetol nu este mediată de citocromul P450. Rebetol nu inhibă enzimele citocromului P450. Studiile de toxicitate nu au evidențiat un efect de inducție a enzimelor hepatice de către Rebetol. De aceea, potențialul de interacțiuni dependente de citocromul P450 este minim.

Rebetol, prin efectul său inhibitor asupra inozin-monofosfat dehidrogenazei, poate interfera cu metabolizarea azatioprinei ducând posibil la acumularea 6-metilinozinei monofosfat (6-MTIMP), care a fost asociată cu mielotoxicitate la pacienții tratați cu azatioprină. Trebuie evitată administrarea concomitentă a interferonilor alfa pegilați și a Rebetol cu azatioprina. În cazurile individuale în care beneficiul administrării Rebetol concomitent cu azatioprina depășește riscul potențial, se recomandă să se efectueze o monitorizare hematologică atentă în timpul administrării concomitente de azatioprină, pentru a identifica semnele de mielotoxicitate, moment în care tratamentul cu aceste medicamente trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile Rebetol cu alte medicamente, exceptând peginterferonul alfa-2b, interferonul alfa-2b și antiacidele.

Într-un studiu farmacocinetic în care s-au administrat doze multiple, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între Rebetol și peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b.

Antiacide

Biodisponibilitatea Rebetol 600 mg a fost diminuată prin administrarea concomitentă a unui antiacid conținând magneziu, aluminiu și simeticonă; ASC_{tf} a scăzut la 14 %. Este posibil ca

biodisponibilitatea scăzută semnalată în acest studiu să fi fost determinată de tranzitul întârziat al Rebetol sau de pH-ul modificat. Această interacțiune nu este considerată ca relevantă clinic.

Analogi nucleozidici

Utilizarea analogilor nucleozidici în monoterapie sau în asociere cu alte nucleozide determină acidoză lactică. Farmacologic, Rebetol determină creșterea metaboliților fosforilați ai nucleozidelor purinice *in vitro*. Această acțiune poate crește riscul de acidoză lactică indusă de analogii nucleozidici purinici (de exemplu didanozină sau abacavir). Nu se recomandă administrarea concomitentă de Rebetol și didanozină. Au fost raportate cazuri de toxicitate mitocondrială, în special acidoză lactică și pancreatită, uneori letale (vezi pct. 4.4).

A fost raportată exacerbarea anemiei determinate de Rebetol, atunci când zidovudina face parte din regimul terapeutic al HIV, deși mecanismul exact rămâne încă neelucidat. Utilizarea concomitentă a Rebetol cu zidovudina nu este recomandată din cauza unui risc crescut de anemie (vezi pct. 4.4).

Trebuie luată în considerare înlocuirea zidovudinei într-un tratament combinat antiretroviral (TAR), dacă acesta a fost stabilit deja. Acest fapt este important, în special în cazul pacienților cu antecedente cunoscute de anemie indusă de zidovudină.

Datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit, posibilitatea interacțiunilor medicamentoase poate persista până la două luni (de cinci ori timpul de înjumătățire plasmatică pentru Rebetol) după oprirea tratamentului cu Rebetol (vezi pct. 5.2).

Nu există dovezi că Rebetol interacționează cu inhibitorii de revers transcriptază non-nucleozidici sau cu inhibitorii de protează.

În literatura de specialitate sunt prezentate date discordante în ceea ce privește administrarea concomitentă de abacavir și Rebetol. Unele date sugerează că pacienții cu infecții concomitente HIV/HCV, cărora li se administrează TAR care cuprinde abacavir, pot prezenta riscul unei rate mai scăzute de răspuns la terapia cu interferon pegilat/Rebetol. Se impune precauție atunci când cele două medicamente se administrează în asociere.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Paciente

Rebetol nu trebuie utilizat de femeile gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3). Se recomandă grijă extremă pentru a evita sarcina la paciente (vezi pct. 5.3). Tratamentul cu Rebetol nu trebuie început până nu se obține un test de sarcină negativ imediat înaintea inițierii tratamentului. În timpul tratamentului și nouă luni după terminarea acestuia, femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficace; în această perioadă trebuie efectuate lunar, de rutină, teste de sarcină. Dacă sarcina apare totuși în timpul tratamentului sau al celor nouă luni după oprirea acestuia, pacienta trebuie prevenită asupra riscului teratogen semnificativ al Rebetol asupra fătului (vezi pct. 4.4).

Pacienți bărbați și partenerele lor

Este necesară o grijă extremă din partea pacienților bărbați tratați cu Rebetol pentru a evita sarcina la partener (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.3). Rebetol se acumulează intracelular și se elimină foarte lent din organism. Nu se știe dacă Rebetol care este prezent în spermă își exercită efectele teratogene sau genotoxice potențiale asupra embrionului sau fătului uman. Deși datele de la aproximativ 300 nașteri urmărite prospectiv, care prezentau expunere paternă la Rebetol, nu au demonstrat un risc crescut de malformații congenitale comparativ cu populația generală și niciun tip specific de malformație congenitală, pacienții sau partenerele lor aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuiți să utilizeze un contraceptiv eficace pe durata tratamentului cu Rebetol și timp de șase luni după tratament. În această perioadă trebuie să fie efectuate lunar teste de sarcină de rutină. Bărbații ale căror partener (e) sunt gravide trebuie instruiți să folosească prezervativul pentru a reduce la minimum pătrunderea de Rebetol la partener (e).

Sarcina

Rebetol este contraindicat în timpul sarcinii. În studiile preclinice s-a demonstrat că Rebetol este teratogen și genotoxic (vezi pct 4.4 și 5.3).

Alăptarea

Nu se știe dacă Rebetol se excretă în laptele uman. Din cauza riscului de reacții adverse la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă înaintea începerii tratamentului.

Fertilitatea

Date preclinice

- Fertilitatea: În studiile la animale, Rebetol a produs efecte reversibile asupra spermatogenezei (vezi pct. 5.3).
- Teratogenicitatea: La toate speciile de animale la care au fost efectuate studii adecvate s-a demonstrat că Rebetol are potențial teratogen și/sau embriocid semnificativ, la doze de douăzeci de ori mai mici decât cele recomandate la om (vezi pct. 5.3).
- Genotoxicitatea: Rebetol induce genotoxicitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rebetol nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; cu toate acestea, alte medicamente utilizate în asociere cu Rebetol pot avea un efect. De aceea, pacienții care prezintă oboseală, somnolență sau stare de confuzie în timpul tratamentului trebuie avertizați să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai importantă reacție adversă în timpul tratamentului cu Rebetol este anemia hemolitică, care apare în primele săptămâni de tratament. Anemia hemolitică asociată terapiei cu Rebetol poate determina deteriorarea funcției cardiace și/sau agravarea bolii cardiace preexistente. La unii pacienți a fost observată o creștere a valorilor acidului uric și a bilirubinei indirecte asociate hemolizei.

Reacțiile adverse enumerate în această secțiune sunt în principal rezultate din studiile clinice și/sau reacții adverse din raportările spontane, atunci când Rebetol a fost utilizat în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b.

Administrarea concomitentă a ribavirinei cu medicamente antivirale cu acțiune directă (AAD)

Pe baza analizei datelor privind siguranța rezultate din studiile clinice efectuate la adulți cu AAD administrate concomitent cu ribavirină, cele mai frecvente reacții adverse identificate ca fiind asociate cu ribavirina au fost anemie, greață, vărsături, astenie, oboseală, insomnie, tuse, dispnee, prurit și erupție cutanată tranzitorie. Cu excepția anemiei, majoritatea acestor reacții adverse nu au fost grave și s-au remis fără întreruperea tratamentului.

Vă rugăm să consultați RCP-urile corespunzătoare medicamentelor utilizate în asociere cu Rebetol pentru efecte adverse suplimentare raportate pentru aceste medicamente.

Adulți

Terapie dublă cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b

Siguranța administrării Rebetol capsule este evaluată din datele furnizate de patru studii clinice efectuate la pacienți care nu au fost expuși anterior la interferon (pacienți cărora nu li s-a administrat

interferon): în două studii s-a evaluat Rebetol administrat în asociere cu interferon alfa-2b, iar în alte două studii s-a analizat Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b.

În cazul pacienților care sunt tratați cu interferon alfa-2b și Rebetol după o recădere anterioară în urma administrării unei terapii cu interferon sau a celor cărora li se administrează tratament pe o perioadă mai scurtă de timp, există o mai mare probabilitate să se obțină un profil de siguranță mai bun decât cel descris mai jos.

Lista tabelară a reacțiilor adverse pentru adulți

Reacțiile adverse enumerate în **Tabelul 5** se bazează pe experiența din studiile clinice la pacienți adulți, cărora nu li s-a administrat anterior tratament, tratați timp de un an și pe utilizarea după punerea pe piață. O parte din reacțiile adverse, atribuite, în general, terapiei cu interferon, dar care au fost raportate în contextul tratamentului hepatitei C (în asociere cu Rebetol) sunt, de asemenea, enumerate pentru referință în **Tabelul 5**. Pentru reacțiile adverse atribuibile monoterapiei cu interferoni vă rugăm să consultați RCP-urile peginterferon alfa-2b și interferon alfa-2b. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate utilizând următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5 Reacțiile adverse raportate în cursul studiilor clinice sau după punerea pe piață, privind Rebetol cu interferon alfa-2b sau interferon alfa-2b pegilat	
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Foarte frecvente:	Infecții virale, faringită
Frecvente:	Infecție bacteriană (incluzând septicemie), infecție fungică, gripă, infecția tractului respirator, bronșită, herpes simplex, sinuzită, otită medie, rinită, infecție de tract urinar
Mai puțin frecvente:	Infecția tractului respirator inferior
Rare:	Pneumonie*
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente:	Neoplasm nespecificat
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Anemie, neutropenie
Frecvente:	Anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie
Foarte rare:	Anemie aplastică*
Cu frecvență necunoscută:	Aplazie exclusivă a liniei eritrocitare, purpură trombocitopenică idiopatică, purpură trombotică trombocitopenică
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente:	Hipersensibilitate la medicament
Rare:	Sarcoidoză*, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată)
Cu frecvență necunoscută:	Sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematos sistemic, vasculită, reacții acute de hipersensibilitate incluzând urticarie, edem angioneurotic, bronhoconstricție, anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Hipotiroidism, hipertiroidism

Tabelul 5 Reacțiile adverse raportate în cursul studiilor clinice sau după punerea pe piață, privind Rebetol cu interferon alfa-2b sau interferon alfa-2b pegilat	
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie, hiperuricemie, hipocalcemie, deshidratare, creșterea apetitului alimentar
Mai puțin frecvente:	Diabet zaharat, hipertrigliceridemie*
Tulburări psihice	
Foarte frecvente:	Depresie, anxietate, labilitate emoțională, insomnie
Frecvente:	Ideație suicidară, psihoză, comportament agresiv, confuzie, agitație, furie, tulburări ale dispoziției, comportament anormal, nervozitate, tulburări de somn, libidou scăzut, apatie, vise anormale, plâns
Mai puțin frecvente:	Tentative de suicid, atacuri de panică, halucinații
Rare:	Boală bipolară*
Foarte rare:	Sinucidere*
Cu frecvență necunoscută:	Ideație de omucidere*, manie*, tulburări ale statusului mental
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee, amețeli, uscăciunea mucoasei bucale, tulburări de concentrare
Frecvente:	Amnezie, afectarea memoriei, sincopă, migrenă, ataxie, parestezii, disfonie, pierderea gustului, hipoestezii, hiperestezii, hipertonie, somnolență, afectarea atenției, tremor, disgeuzie
Mai puțin frecvente:	Neuropatie, neuropatie periferică
Rare:	Convulsii*
Foarte rare:	Hemoragie cerebrovasculară*, ischemie cerebrovasculară*, encefalopatie*, polineuropatie*
Cu frecvență necunoscută:	Pareză facială, mononeuropatii
Tulburări oculare	
Frecvente:	Tulburări de vedere, vedere încețoșată, conjunctivită, iritație oculară, durere oculară, tulburări de vedere, tulburări ale glandei lacrimale, uscăciune oculară
Rare:	Hemoragii retiniene*, retinopatii (incluzând edem macular)*, ocluzia arterei retiniene*, ocluzia venei retiniene*, nevrită optică*, edem papilar*, pierderea acuității vizuale sau diminuarea câmpului vizual*, exsudate retiniene
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Vertij, afectarea/pierderea auzului, tinitus, otalgii
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Palpitații, tahicardie
Mai puțin frecvente:	Infarct miocardic
Rare:	Cardiomiopatie, aritmii*
Foarte rare:	Ischemie cardiacă*
Cu frecvență necunoscută:	Revărsat pericardic*, pericardită*
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, eritem facial
Rare:	Vasculită
Foarte rare:	Ischemie periferică*

Tabelul 5 Reacțiile adverse raportate în cursul studiilor clinice sau după punerea pe piață, privind Rebetol cu interferon alfa-2b sau interferon alfa-2b pegilat	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente:	Dispnee, tuse
Frecvente:	Epistaxis, tulburări respiratorii, congestia tractului respirator, congestie sinuzală, congestie nazală, rinoree, secreții abundente în căile aeriene superioare, durere faringo-laringiană, tuse neproductivă
Foarte rare:	Infiltrate pulmonare*, pneumonie*, pneumonie interstițială*
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale
Frecvente:	Stomatită ulcerativă, stomatită, ulcerații bucale, colită, durere la nivelul cadranului superior drept, dispepsie, reflux gastroesofagian*, glosită, cheilită, distensie abdominală, sângerări gingivale, gingivită, scaune moi, afecțiuni ale dinților, constipație, meteorism
Mai puțin frecvente:	Pancreatită, dureri bucale
Rare:	Colită ischemică
Foarte rare:	Colită ulcerativă*
Cu frecvență necunoscută:	Tulburări parodontale, afecțiuni dentare, pigmentarea limbii
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Hepatomegalie, icter, hiperbilirubinemie*
Foarte rare:	Hepatotoxicitate (incluzând fatală)*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Alopecie, prurit, uscăciunea pielii, erupție cutanată tranzitorie
Frecvente:	Psoriazis, agravarea psoriazisului, eczeme, reacții de fotosensibilitate, erupție maculopapulară, erupție eritematoasă, transpirații nocturne, hiperhidroză, dermatită, acnee, furuncule, eritem, urticarie, afecțiuni ale pielii, echimoze, hipersudorație, textură anormală a părului, afecțiuni ale unghiilor*
Rare:	Sarcoidoză cutanată
Foarte rare:	Sindrom Stevens Johnson*, necroliză epidermică toxică*, eritem polimorf*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Artralgiile, mialgiile, durere musculo-scheletică
Frecvente:	Artrită, durere de spate, spasme musculare, dureri ale extremităților
Mai puțin frecvente:	Durere osoasă, slăbiciune musculară
Rare:	Rabdomioliză*, miozită*
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Micțiuni frecvente, poliuria, anomalii ale urinei
Rare:	Disfuncție renală, insuficiență renală*
Foarte rare:	Sindrom nefrotic*
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente:	<u>Femei</u> : amenoree, menoragie, tulburări menstruale, dismenoree, mastodinie, tulburări ovariene, tulburări vaginale. <u>Bărbați</u> : impotență, prostatită, disfuncție erectilă. Disfuncție sexuală (neprecizată)*

Tabelul 5 Reacțiile adverse raportate în cursul studiilor clinice sau după punerea pe piață, privind Rebetol cu interferon alfa-2b sau interferon alfa-2b pegilat	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Oboseală, frisoane, febră, afecțiuni pseudo-gripale, astenie, iritabilitate
Frecvente:	Durere toracică, disconfort toracic, edeme periferice, stare generală de rău, senzație de anormalitate, sete
Mai puțin frecvente:	Edem facial
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scădere în greutate
Frecvente:	Murmur cardiac

* Deoarece Rebetol a fost prescris întotdeauna cu un interferon alfa și reacțiile adverse medicamentoase enumerate incluzând cele din experiența după punerea pe piață nu permit cuantificarea exactă a frecvenței, frecvența raportată mai sus provine din studiile clinice care au utilizat Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b (pegilat sau non-pegilat).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La 30 % dintre pacienții tratați cu Rebetol și peginterferon alfa-2b și la 37 % dintre cei tratați cu Rebetol și interferon alfa-2b s-a observat o scădere a concentrațiilor de hemoglobină cu > 4 g/dl. Nivelurile hemoglobinei au scăzut sub 10 g/dl la o proporție de până la 14 % dintre pacienții adulți și 7 % dintre copiii și adolescenții tratați cu Rebetol asociat fie cu peginterferon alfa-2b, fie cu interferon alfa-2b.

Cele mai multe cazuri de anemie, neutropenie și trombocitopenie au fost ușoare (OMS gradele 1 sau 2). Au existat câteva cazuri de neutropenie mai severă la pacienții tratați cu Rebetol asociat cu peginterferon alfa-2b (OMS gradul 3: 39 din 186 [21 %]; și OMS gradul 4: 13 din 186 [7 %]; leucopenie gradul 3 OMS a fost raportată, de asemenea, la 7 % dintre pacienții din acest grup de tratament.

La unii pacienți tratați cu Rebetol utilizat în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b în studiile clinice, s-a observat o creștere a valorilor acidului uric și bilirubinei indirecte asociate cu hemoliză, dar s-a revenit la valorile inițiale la patru săptămâni după terminarea tratamentului. Printre acești pacienți cu valori ridicate ale acidului uric, foarte puțini dintre pacienții care au primit tratamentul combinat au dezvoltat gută, fără ca vreun pacient să necesite modificarea tratamentului sau retragerea din studiile clinice.

Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV

În cazul pacienților cu infecție concomitentă cu VHC/HIV cărora li se administrează tratament cu Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b, alte reacții adverse (care nu au fost raportate în cadrul grupului de pacienți cu o singură infecție) care au fost raportate în studii cu o frecvență > 5 % au fost: candidoza orală (14 %), lipodistrofia dobândită (13 %), scăderea numărului de limfocite CD4 (8 %), inapetență (8 %), creșterea gama-glutamil transferazei (9 %), dursalgiei (5 %), creșterea amilazemiei (6 %), creșterea valorii acidului lactic în sânge (5 %), citoliză hepatică (6 %), creșterea lipazei (6 %) și dureri la nivelul membrelor (6 %).

Toxicitate mitocondrială

Toxicitatea mitocondrială și acidoza lactică au fost raportate în cazul pacienților HIV-pozitivi cărora li s-a administrat regim INRT în asociere cu Rebetol pentru infecția concomitentă cu VHC (vezi pct. 4.4).

Valori ale parametrilor de laborator la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV

Deși efectele toxice hematologice cum sunt neutropenia, trombocitopenia și anemia au apărut mai frecvent în rândul pacienților cu infecție concomitentă cu VHC/HIV, majoritatea au putut fi controlate prin modificarea dozelor și rar au necesitat o întrerupere prematură a tratamentului (vezi pct. 4.4). Anomaliile hematologice au fost raportate mai frecvent printre pacienții cărora li s-a administrat Rebetol

în asociere cu peginterferon alfa-2b, în comparație cu cei cărora li s-a administrat Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b. În Studiul 1 (vezi pct. 5.1), scăderea numărului absolut de neutrofile sub 500 celule/mm³ a fost observată la 4 % (8/194) dintre pacienți și scăderea numărului de trombocite sub 50000 celule/mm³ a fost observată la 4 % (8/194) dintre pacienții cărora li s-a administrat Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b. Anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) a fost raportată la 12 % (23/194) dintre pacienții tratați cu Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b.

Scăderea numărului limfocitelor CD4

Tratamentul cu Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b a fost asociat cu scăderea numărului absolut de celule CD4+ în primele 4 săptămâni, fără a fi însoțit și de o scădere a procentului de celule CD4+. Scăderea numărului absolut de celule CD4+ a fost reversibilă în urma reducerii dozelor sau întreruperii tratamentului. Utilizarea Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b nu a avut un impact negativ observabil asupra controlului viremiei HIV pe perioada tratamentului sau a urmăririi după tratament. Sunt disponibile date limitate în ceea ce privește siguranța (N = 25) în cazul pacienților cu infecție concomitentă cu număr de celule CD4+ < 200/μl (vezi pct. 4.4).

Vă rugăm să citiți și RCP-ul corespunzătoare medicamentelor antiretrovirale care vor fi administrate în asociere cu terapia pentru VHC, pentru conștientizarea și controlul toxicității specifice fiecărui produs, precum și a potențialelor suprapuneri ale efectelor toxice ale Rebetol în asociere cu alte medicamente.

Copii și adolescenți

În asociere cu peginterferon alfa-2b

Într-un studiu clinic cu 107 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani) cărora li s-a administrat tratament în asociere cu peginterferon alfa-2b și Rebetol, au fost necesare modificări ale dozei la 25% dintre pacienți, cel mai frecvent din cauza scăderii în greutate, anemiei și neutropeniei. În general, profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitoare la inhibarea creșterii. În timpul tratamentului în asociere cu Rebetol și interferon pegilat alfa-2b pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii, care a avut ca rezultat o înălțime redusă la unii pacienți (vezi pct. 4.4). Scăderea în greutate și inhibarea creșterii au fost observate foarte frecvent în timpul tratamentului (la terminarea tratamentului, scădere medie față de debut a centilelor greutății și înălțimii a fost de 15 centile, respectiv de 8 centile), iar viteza de creștere a fost inhibată (< a 3-a centilă la 70% dintre pacienți).

La terminarea perioadei de urmărire de 24 de săptămâni după tratament, scăderea medie față de debut a centilelor greutății și înălțimii a continuat să existe, cu 3 centile, respectiv 7 centile, iar la 20% dintre copii creșterea era în continuare inhibată (viteza de creștere < 3 centile). Nouăzeci și patru din cei 107 copii au fost înrolați în studiul de urmărire pe termen lung cu durata de 5 ani. Efectele asupra creșterii au fost mai scăzute în cazul copiilor tratați timp de 24 săptămâni față de cei tratați timp de 48 săptămâni. Începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, în rândul copiilor tratați timp de 24 sau 48 săptămâni, centila înălțimii corespunzătoare vârstei a scăzut cu 1,3, respectiv 9,0 centile. Douăzeci și patru la sută (11/46) dintre copiii tratați timp de 24 săptămâni și 40% (19/48) dintre copiii tratați timp de 48 săptămâni au prezentat o scădere a centilei înălțimii corespunzătoare vârstei > 15 centile începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de 5 ani de urmărire pe termen lung comparativ cu centilele inițiale din perioada pre-tratament. La unsprezece la sută (5/46) dintre copiii tratați timp de 24 săptămâni și la 13% (6/48) dintre copiii tratați timp de 48 săptămâni s-a observat o scădere față de valorile inițiale pre-tratament > 30 a centilei înălțimii corespunzătoare vârstei până la sfârșitul perioadei de 5 ani de urmărire pe termen lung. Referitor la greutate, începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, centilele greutății corespunzătoare vârstei au scăzut cu 1,3 și 5,5 centile în rândul copiilor tratați timp de 24 săptămâni, respectiv 48 săptămâni. Referitor la IMC, începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, centilele IMC-ului corespunzător vârstei au scăzut cu 1,8 și 7,5 centile în rândul copiilor tratați timp de 24 săptămâni, respectiv 48 săptămâni. Scăderea valorii medii a

percentilei creșterii în înălțime la 1 an din perioada de urmărire pe termen lung a fost mai evidentă la copiii de vârstă prepubertară. Scăderile scorului Z pentru înălțime, greutate și IMC observate în timpul fazei de tratament în comparație cu populația standard nu au revenit în întregime la valorile normale la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung în cazul copiilor tratați timp de 48 săptămâni (vezi pct. 4.4).

În faza de tratament a acestui studiu, cele mai frecvente reacții adverse la toți subiecții au fost febra (80%), cefaleea (62%), neutropenia (33%), oboseala (30%), anorexia (29%) și eritemul la locul injectării (29%). Numai 1 pacient a întrerupt tratamentul ca urmare a unei reacții adverse (trombocitopenie). Majoritatea reacțiilor adverse raportate în acest studiu au fost de intensitate ușoară sau moderată. Reacțiile adverse severe au fost raportate la 7% (8/107) dintre toți pacienții și au inclus durere la locul injectării (1%), durere în extremități (1%), cefalee (1%), neutropenie (1%) și febră (4%). Reacțiile adverse importante ca urmare a tratamentului care au apărut la această populație de pacienți au fost nervozitatea (8%), agresivitatea (3%), mânia (2%), depresia/starea depresivă (4%) și hipotiroidismul (3%) și 5 pacienți au fost tratați cu levotiroxină pentru hipotiroidism/valori crescute ale TSH.

În asociere cu interferon alfa-2b

În studiile clinice, din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 și 16 ani cărora li s-a administrat tratament în asociere cu interferon alfa-2b și Rebetol, 6 % au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația limitată studiată de copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitoare la inhibarea creșterii, cum sunt scăderea percentilei corespunzătoare înălțimii (scădere medie de de 9 percentile) și a percentilei greutății (scădere medie a percentilei de 13 percentile) care au fost observate pe durata tratamentului. În perioada de urmărire de 5 ani după tratament, copiii au avut o înălțime medie corespunzătoare celei de-a 44-a percentilă, care este sub media populației standard și mai puțin decât creșterea inițială medie (a 48-a percentilă). Douăzeci (21%) din 97 copii au avut o scădere a percentilei corespunzătoare înălțimii > 15 percentile, dintre care, 10 din 20 de copii au avut o scădere a percentilei corespunzătoare înălțimii > 30 percentile de la debutul tratamentului până la terminarea perioadei de urmărire (până la 5 ani). Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acei copii și s-a demonstrat că 12 au continuat să aibă deficit de înălțime > 15 percentile, la 10 până la 12 ani după terminarea tratamentului. Pe durata tratamentului de asociere cu interferon alfa-2b și Rebetol pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii, care a avut ca rezultat o înălțime redusă la unii pacienți. În special, scăderea valorii medii a percentilei corespunzătoare înălțimii de la valorile inițiale până la terminarea perioadei de urmărire a fost mai evidentă la copiii de vârstă prepubertară (vezi pct. 4.4).

În plus, ideile suicidare sau tentativa de suicid au fost raportate mai frecvent, comparativ cu pacienții adulți (2,4 % față de 1 %) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Ca și la pacienții adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30 % dintre pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse enumerate în **Tabelul 6** se bazează pe experiența dobândită din două studii clinice multicentrice la copii și adolescenți care au utilizat Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate utilizând următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 6 Reacțiile adverse raportate foarte frecvent, frecvent și mai puțin frecvent în cursul studiilor clinice la copii și adolescenți privind Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b	
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Foarte frecvente:	Infecție virală, faringită
Frecvente:	Infecție fungică, infecție bacteriană, infecție pulmonară, nazofaringită, faringită streptococică, otită medie, sinuzită, abcese dentare, gripă, herpes oral, herpes simplex, infecție a tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Mai puțin frecvente:	Pneumonie, ascaridioză, enterobiază, herpes zoster, celulită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente:	Neoplasm nespecificat
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Anemie, neutropenie
Frecvente:	Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente:	Hipotiroidism
Frecvente:	Hipertiroidism, virilism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie, creșterea apetitului alimentar, scăderea apetitului alimentar
Frecvente:	Hipertrigliceridemie, hiperuricemie
Tulburări psihice	
Foarte frecvente:	Depresie, insomnie, labilitate emoțională
Frecvente:	Ideație suicidară, agresivitate, confuzie, tulburări de afect, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, alterarea dispoziției, neliniște, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Mai puțin frecvente:	Comportament anormal, stare depresivă, tulburări emoționale, frică, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee, amețeli
Frecvente:	Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezii, hipoestezii, hiperestezii, tulburări de concentrare, somnolență, tulburări ale atenției, calitate slabă a somnului
Mai puțin frecvente:	Nevralgia, letargie, hiperactivitate psihomotorie
Tulburări oculare	
Frecvente:	Conjunctivită, durere oculară, tulburări de vedere, tulburări ale glandei lacrimale
Mai puțin frecvente:	Hemoragie conjunctivală, prurit ocular, keratită, înțețoșarea vederii, fotofobie
Tulburări ale auzului și de echilibru	
Frecvente:	Vertij
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Tahicardie, palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Paloare, eritem facial
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială

Tabelul 6 Reacțiile adverse raportate foarte frecvent, frecvent și mai puțin frecvent în cursul studiilor clinice la copii și adolescenți privind Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut, durere faringolaringiană
Mai puțin frecvente:	Wheezing, disconfort nazal
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Dureri abdominale, dureri abdominale superioare, vărsături, diaree, greață
Frecvente:	Ulcerații bucale, stomatită ulcerativă, stomatită, stomatită aftoasă, dispepsie, cheiloză, glosită, reflux gastroesofagian, tulburări rectale, tulburări gastro-intestinale, constipație, scaune moi, durere de dinți, afecțiuni dentare, disconfort gastric, durere orală.
Mai puțin frecvente:	Gingivită
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Mai puțin frecvente:	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Alopecie, erupție cutanată tranzitorie
Frecvente:	Prurit, reacții de fotosensibilitate, erupție maculopapulară, eczeme, hiperhidroză, acnee, afecțiuni ale pielii, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare ale pielii, xerodermie, eritem, echimoze
Mai puțin frecvente:	Tulburări de pigmentare, dermatită atopică, exfolierea tegumentului
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Artralgiile, mialgiile, durere musculoscheletică
Frecvente:	Dureri la extremități, dureri de spate, contractură musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Enurezis, tulburări micționale, incontinență urinară, proteinurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente:	<u>Femei</u> : amenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale. <u>Bărbați</u> : durere testiculară
Mai puțin frecvente:	<u>Femei</u> : dismenoree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Oboseală, frisoane, febră, boală pseudo-gripală, astenie, stare generală de rău, iritabilitate
Frecvente:	Durere toracică, edeme, durere, senzație de frig
Mai puțin frecvente:	Disconfort toracic, durere facială

Tabelul 6 Reacțiile adverse raportate foarte frecvent, frecvent și mai puțin frecvent în cursul studiilor clinice la copii și adolescenți privind Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b	
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scăderea vitezei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzută pentru vârstă)
Frecvente:	Creșterea nivelului sanguin al hormonului stimulant tiroidian, creșterea tiroglobulinei
Mai puțin frecvente:	Valori pozitive ale anticorpilor antitiroidieni
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Laceratii cutanate
Mai puțin frecvente:	Contuzii

Cele mai multe dintre modificările valorilor de laborator în studiile clinice cu Rebetol/peginterferon alfa-2b au fost ușoare sau moderate. Scăderea valorilor hemoglobinei, a leucocitelor, trombocitelor, neutrofilelor și creșterea bilirubinei poate necesita reducerea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2). În timp ce modificări ale valorilor de laborator au fost observate la anumiți pacienți tratați cu Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b în studiile clinice, acestea au revenit la valorile inițiale în câteva săptămâni de la terminarea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice efectuate cu Rebetol utilizat în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b, supradoza maximă raportată a fost de 10 g Rebetol (50 capsule a câte 200 mg) și 39 milioane UI de interferon alfa-2b (13 injecții subcutanate a câte 3 milioane UI fiecare), administrată într-o singură zi, de către un pacient într-o tentativă suicidală. Pacientul a fost ținut sub observație timp de două zile în secția de urgență, timp în care nu a fost semnalată nicio reacție adversă determinată de supradoză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu VHC, codul ATC: J05AP01.

Mecanism de acțiune

Ribavirina (Rebetol) este un analog nucleozidic de sinteză care a demonstrat activitate *in vitro* împotriva unor virusuri ARN și ADN. Nu se cunoaște mecanismul prin care Rebetol în asociere cu alte medicamente își exercită efectele împotriva VHC. În cadrul mai multor studii clinice, preparatele orale de Rebetol administrate în monoterapie au fost investigate în tratarea hepatitei cronice C. Rezultatele acestor studii au arătat că monoterapia cu Rebetol nu a avut efect asupra eliminării virusului hepatitei (ARN-VHC) sau nu a produs ameliorarea histologiei hepatice după 6 până la 12 luni de tratament și 6 luni de analize de urmărire.

Eficacitate și siguranță clinică

Rebetol în asociere cu medicamente antivirale cu acțiune directă (AAD):

Vă rugăm să consultați RCP-ul AAD-ului corespunzător pentru o descriere completă a datelor clinice cu privire la o astfel de combinație.

În actualul RCP este detaliată doar descrierea modului de utilizare al Rebetol în asociere cu (peg)interferon alfa-2b de la studierea inițială:

Terapie dublă cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b:

Utilizarea asocierii terapeutice Rebetol și peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b a fost evaluată într-un număr de studii clinice. Pacienții eligibili pentru includerea în aceste studii prezentau hepatită cronică C confirmată printr-o valoare pozitivă la testul reacției în lanț a polimerazei ARN-VHC (PCR) (> 30 UI/ml), o biopsie hepatică care concorda cu un diagnostic histologic de hepatită cronică, în absența unei alte cauze pentru hepatita cronică, și prezentau valori serice anormale ale ALT.

Pacienți netratați anterior

Într-un număr de trei studii s-a analizat utilizarea interferonului la pacienții netratați anterior, două dintre acestea efectuându-se cu Rebetol + interferon alfa-2b (C95-132 și I95-143), iar cel de-al treilea cu Rebetol + peginterferon alfa-2b (C/198-580). În toate cazurile, tratamentul a avut o durată de un an, urmat de o perioadă de urmărire a pacienților de șase luni. Răspunsul susținut la sfârșitul perioadei de urmărire a fost semnificativ mai mare prin asocierea Rebetol la tratamentul cu interferon alfa-2b (41 % față de 16 %, $p < 0,001$).

În studiile clinice C95-132 și I95-143, asocierea terapeutică Rebetol + interferon alfa-2b s-a dovedit semnificativ mai eficace decât monoterapia cu interferon alfa-2b (o dublare a răspunsului susținut). Terapia asociată a diminuat, totodată, rata recăderii. Acest aspect a fost valabil în cazul tuturor genotipurilor VHC, îndeosebi pentru Genotipul 1, la care rata recăderii a fost diminuată cu 30 %, în comparație cu cea produsă de interferonul alfa-2b administrat în monoterapie.

În studiul clinic C/198-580 au fost tratați 1530 pacienți netratați anterior, timp de un an, după una din următoarele scheme terapeutice combinate:

- Rebetol (800 mg pe zi) + peginterferon alfa-2b (1,5 micrograme/kg și săptămână) (n = 511).
- Rebetol (1000/1200 mg pe zi) + peginterferon alfa-2b (1,5 micrograme/kg și săptămână, timp de o lună, urmate de 0,5 micrograme/kg și săptămână, timp de 11 luni) (n = 514).
- Rebetol (1000/1200 mg pe zi) + interferon alfa-2b (3 milioane UI, de trei ori pe săptămână) (n = 505).

În acest studiu, asocierea terapeutică Rebetol și peginterferon alfa-2b (1,5 micrograme/kg și săptămână) a fost mai eficace decât asocierea terapeutică Rebetol + interferon alfa-2b, în special în cazul pacienților infectați cu Genotip 1. Răspunsul susținut a fost evaluat prin rata de răspuns la șase luni după terminarea tratamentului.

Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori de prognostic cunoscuți că afectează ratele de răspuns. Totuși, ratele de răspuns din acest studiu au depins și de doza de Rebetol asociată cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b. La acei pacienți care au fost tratați cu > 10,6 mg/kg de Rebetol (800 mg pentru un pacient tipic de 75 kg), indiferent de genotip sau de încărcătura virală, ratele de răspuns au fost semnificativ mai mari decât la pacienții tratați cu ≤ 10,6 mg/kg de Rebetol (**Tabel 7**), în timp ce ratele de răspuns la pacienții care au fost tratați cu > 13,2 mg/kg de Rebetol au fost chiar mai mari.

Tabel 7 Ratele de răspuns susținut cu Rebetol + peginterferon alfa-2b (în funcție de doza de Rebetol [mg/kg], genotipul și încărcătura virală)				
Genotip VHC	Doza de Rebetol (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Toate genotipurile	Toate	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotip 1	Toate	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotip 1 ≤ 600000 UI/ml	Toate	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotip 1 > 600000 UI/ml	Toate	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	Toate	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R

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

P0,5/R

Rebetol (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 la 0,5 micrograme/kg)

I/R

Rebetol (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 milioane UI)

Într-un studiu clinic separat, 224 pacienți cu genotip 2 sau 3 au fost tratați cu peginterferon alfa-2b 1,5 micrograme/kg subcutanat, o dată pe săptămână, în asociere cu ribavirină 800 mg – 1400 mg p.o. timp de 6 luni (în funcție de greutatea corporală, numai 3 pacienți care cântăreau > 105 kg au fost tratați cu doza de 1400 mg) (**Tabelul 8**). Douăzeci și patru la sută au avut fibroză în punți sau ciroză (Knodell 3/4).

Tabelul 8. Răspuns virologic la sfârșitul tratamentului, răspunsul virologic susținut și recăderea în funcție de genotipul VHC și încărcătura virală*			
	Rebetol 800-1400 mg pe zi plus peginterferon alfa-2b 1,5 μg/kg o dată pe săptămână		
	Răspunsul la sfârșitul tratamentului	Răspunsul virologic susținut	Recăderea
Toți pacienții	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	≤ 600000 UI/ml 100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	> 600000 UI/ml 100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	≤ 600000 UI/ml 93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
	> 600000 UI/ml 93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Orice subiect cu valori nedetectabile de ARN-VHC, în săptămâna a 12-a de urmărire și fără date în săptămâna a 24-a de urmărire, a fost considerat ca având un răspuns susținut. Orice subiect fără date înainte și după săptămâna a 12-a de urmărire a fost considerat ca neavând răspuns în săptămâna a 24-a de urmărire.

Tratamentul pe perioada de 6 luni a acestui studiu a fost mai bine tolerat decât tratamentul pe un an din studiul pivot cu asocierea terapeutică; pentru întrerupere 5 % față de 14 %, pentru modificarea dozei 18 % față de 49 %.

Într-un studiu non-comparativ, 235 pacienți cu genotip 1 și încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml) au fost tratați cu peginterferon alfa-2b, 1,5 micrograme/kg subcutanat, o dată pe săptămână, în asociere cu Rebetol administrat în funcție de greutatea corporală. Rata globală de răspuns virologic

susținut (RVS) după 24 săptămâni de tratament a fost de 50 %. Patruzeci și unu la sută dintre subiecți (97/235) au prezentat valori plasmatice nedetectabile de ARN-VHC în săptămâna a 4-a și în săptămâna a 24-a de tratament. În acest subgrup, rata de răspuns virologic susținut a fost 92 % (89/97). Rata crescută de răspuns virologic susținut din acest subgrup de pacienți a fost identificată într-o analiza interimară (n=49) și confirmată prospectiv (n=48).

Date istorice limitate indică faptul că tratamentul de 48 săptămâni poate fi asociat cu o rată mai mare de răspuns susținut (11/11) și cu un risc mai mic de recădere (0/11 comparativ cu 7/96 după 24 săptămâni de tratament).

Un studiu randomizat de mari dimensiuni a comparat siguranța și eficacitatea tratamentului pentru 48 de săptămâni cu două regimuri peginterferon alfa-2b/Rebetol [peginterferon alfa-2b 1,5 μg/kg și 1 μg/kg subcutanat o dată pe săptămână, ambele în asociere cu Rebetol în doză zilnică de 800 până la 1400 mg p.o. (divizată în două prize)] și peginterferon alfa-2a 180 μg subcutanat o dată pe săptămână cu ribavirină în doză zilnică de 1000 până la 1200 mg p.o. (divizată în două prize), la 3070 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică de tip C genotipul 1. Răspunsul la tratament a fost măsurat prin Răspunsul Virologic Susținut (RVS) definit ca ARN-VHC nedetectabil la 24 săptămâni după tratament (vezi **Tabelul 9**).

Tabelul 9. Răspunsul virologic în săptămâna a 12-a de tratament, răspunsul la terminarea tratamentului, rata de recidivă* și Răspunsul Virologic Susținut (RVS).

Grupul de tratament	% (numărul) pacienților		
	peginterferon alfa-2b 1,5 μg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2b 1 μg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 μg + ribavirină
ARN-VHC nedetectabil în săptămâna a 12-a	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Răspunsul la sfârșitul tratamentului*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Recidivă*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
RVS* la pacienții cu ARN-VHC nedetectabil în săptămâna a 12-a de tratament	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* Test PCR ARN-VHC, cu o limită cantitativă inferioară de 27 UI/ml

Lipsa răspunsului virologic precoce în săptămâna a 12-a de tratament (ARN-VHC detectabil cu o reducere < 2 log₁₀ față de debut) a reprezentat un criteriu de întrerupere a tratamentului.

Ratele de răspuns virologic susținut au fost similare în toate cele trei grupuri de tratament. La pacienții de origine afro-americană (cunoscuți a avea un factor de prognostic rezervat pentru eradicarea VHC), tratamentul cu asocierea terapeutică peginterferon alfa-2b (1,5 μg/kg)/Rebetol a rezultat într-o rată a răspunsului virologic susținut mai mare comparativ cu doza de peginterferon alfa-2b de 1 μg/kg. Pentru doza de peginterferon alfa-2b de 1,5 μg/kg plus Rebetol, ratele răspunsului virologic susținut au fost mai mici la pacienții cu ciroză, la cei cu niveluri normale ale ALT, la pacienții cu o încărcătură virală la debut > 600000 UI/ml și la pacienții > 40 de ani. Pacienții caucazieni au avut o rată a răspunsului virologic susținut mai mare comparativ cu afro-americanii. Rata de recidivă pentru pacienții cu ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului a fost de 24%.

Predictibilitatea răspunsului virologic susținut la pacienții netratați anterior

Răspunsul virologic în săptămâna a 12-a este definit printr-o scădere de cel puțin 2-log a încărcăturii virale sau niveluri nedetectabile de ARN-VHC. Răspunsul virologic în săptămâna a 4-a este definit printr-o scădere de cel puțin 1-log a încărcăturii virale sau niveluri nedetectabile de ARN-VHC. Aceste repere temporale (săptămânile de tratament 4 și 12) s-au dovedit a avea valoare predictivă pentru răspunsul susținut (**Tabelul 10**).

Tabelul 10 Valoarea predictivă a răspunsului virologic din timpul tratamentului cu asocierea terapeutică peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800-1400 mg						
	Negativ			Pozitiv		
	Fără răspuns la săptămâna de tratament	Fără răspuns susținut	Valoare predictivă	Fără răspuns la săptămâna de tratament	Fără răspuns susținut	Valoare predictivă
Genotip 1*						
Săptămâna 4*** (n= 950)						
ARN-VHC negativ	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
ARN-VHC negativ sau scădere ≥ 1 log a încărcăturii virale	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Săptămâna 12*** (n= 915)						
ARN-VHC negativ	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
ARN-VHC negativ sau scădere ≥ 2 log a încărcăturii virale	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotip 2, 3**						
Săptămâna 12 (n=215)						
ARN-VHC negativ sau scădere ≥ 2 log a încărcăturii virale	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotipul 1 a primit 48 de săptămâni de tratament.

** Genotipurile 2 și 3 au primit 24 de săptămâni de tratament.

*** Rezultatele prezentate corespund unui singur moment de timp. Un pacient ar fi putut să lipsească sau să aibă rezultate diferite în săptămâna a 4-a sau a 12-a.

†Aceste criterii au fost folosite în protocol: dacă ARN-VHC în săptămâna a 12-a este pozitiv și scade < 2 log₁₀ față de debut, pacienții opresc tratamentul. Dacă ARN-VHC în săptămâna a 12-a este pozitiv și scade ≥ 2 log₁₀ față de debut, atunci retestați ARN-VHC în săptămâna a 24-a și, dacă este pozitiv, pacienții opresc tratamentul.

Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii la pacienți cu infecție concomitentă cu VHC și HIV. Răspunsul la tratament în ambele studii este prezentat în **Tabelul 11**. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, în care au fost înrolați 412 pacienți adulți, netratați anterior, cu hepatită cronică C, care aveau infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost împărțiți aleatoriu, unii fiind tratați cu Rebetol (800 mg pe zi) plus peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg și săptămână), iar ceilalți cu Rebetol (800 mg pe zi) plus interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) timp de 48 săptămâni, cu o perioadă de urmărire după tratament de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, monocentric, în care au fost înrolați 95 pacienți adulți, netratați anterior, cu hepatită cronică C, care aveau infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost împărțiți aleatoriu, unii fiind tratați cu Rebetol (800-1200 mg pe zi în funcție de greutate) plus peginterferon alfa-2b (100 sau 150 µg pe săptămână în funcție de greutate), iar ceilalți cu Rebetol (800-1200 mg pe zi, în

funcție de greutate) plus interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână). Tratamentul a durat 48 săptămâni, iar perioada de urmărire după tratament a fost de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipurile 2 sau 3 și cu încărcătură virală < 800000 UI/ml (Amplivir) cărora li s-a administrat tratament timp de 24 săptămâni și au avut o perioadă de urmărire după tratament de 6 luni.

Tabelul 11 Răspunsul virologic susținut, în funcție de genotip, după administrarea Rebeto în asociere cu peginterferon alfa-2b la pacienți cu infecție concomitentă cu VHC/HIV						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	Rebetol (800 mg pe zi) + peginterferon alfa-2b (1,5 μg/kg și săptămână)	Rebetol (800 mg pe zi) + interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)	Valoarea p ^a	Rebetol (800-1200 mg pe zi) ^d + peginterferon alfa-2b (100 sau 150 ^c μg pe săptămână)	Rebetol (800-1200 mg pe zi) ^d + interferon alfa-2b (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)	Valoarea p ^b
Toate genotipurile	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Milioane UI = milioane unități internaționale.

a: valoarea p calculată pe baza testului Chi pătrat al lui Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p calculată pe baza testului chi-pătrat.

c: pacienții < 75 kg au fost tratați cu 100 μg pe săptămână de peginterferon alfa-2b și pacienții ≥ 75 kg au fost tratați cu 150 μg pe săptămână de peginterferon alfa-2b.

d: doza de Rebetol a fost de 800 mg pentru pacienții < 60 kg, 1000 mg pentru pacienții între 60-75 kg și 1200 mg pentru pacienții > 75 kg.

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

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

Răspunsul histologic

Au fost obținute biopsii hepatice înainte și după tratament în Studiul 1 și au fost disponibile pentru 210 din cei 412 subiecți (51 %). Atât scorul Metavir, cât și gradul Ishak au scăzut printre subiecții cărora li s-a administrat tratament cu Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b. Această scădere a fost semnificativă printre cei care au răspuns la tratament (-0,3 pentru Metavir și -1,2 pentru Ishak) și stabilă (-0,1 pentru Metavir și -0,2 pentru Ishak) printre cei care nu au răspuns la tratament. În termeni de activitate, aproximativ o treime dintre cei care au prezentat un răspuns susținut au arătat o îmbunătățire și niciunul dintre pacienți nu a arătat un regres al bolii. Nu s-a observat o ameliorare a fibrozei în acest studiu. Steatoza s-a ameliorat semnificativ în cazul pacienților infectați cu VHC genotipul 3.

Pacienți tratați anterior

- Retratarea eșecurilor terapeutice anterioare (pacienți cu recădere sau care nu au răspuns la tratament) cu peginterferon alfa-2b în asociere cu Rebetol:

Într-un studiu non-comparativ, 2293 pacienți cu fibroză moderată până la severă, care nu au răspuns la tratamentul anterior cu interferon alfa în asociere cu ribavirină, au fost re-tratați cu peginterferon alfa-2b, 1,5 micrograme/kg subcutanat, o dată pe săptămână, în asociere cu Rebetol în doză ajustată în funcție de greutatea corporală. Eșecul la terapia anterioară a fost definit ca recădere sau lipsa răspunsului (ARN-VHC pozitiv la sfârșitul perioadei minime de tratament de 12 săptămâni).

Pacienții care au prezentat ARN-VHC negativ în săptămâna a12-a de tratament, au continuat tratamentul timp de 48 săptămâni și au fost urmăriți 24 săptămâni de la terminarea tratamentului. Răspunsul în săptămâna a12-a a fost definit ca ARN-VHC nedetectabil după 12 săptămâni de tratament. Răspunsul virusologic susținut (RVS) a fost definit ca ARN-VHC nedetectabil la 24 săptămâni după tratament (**Tabelul 12**).

Tabelul 12 Ratele de răspuns la reluarea tratamentului în cazul eșecului tratamentului anterior					
	Pacienți cu ARN-VHC nedetectabil în săptămâna a 12-a de tratament și RVS, în cazul reluării tratamentului				
	interferon alfa/ribavirină		peginterferon alfa/ribavirină		Populația globală*
	Răspunsul în săptămâna a 12-a % (n/N)	RVS % (n/N) Î 99 %	Răspunsul în săptămâna a 12-a % (n/N)	RVS % (n/N) Î 99 %	RVS % (n/N) Î 99 %
Răspuns global	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
Răspuns anterior					
Recădere	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
Genotip 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotip 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotip 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotip 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotip					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 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
Scor de fibroză METAVIR					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
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

Tabelul 12 Ratele de răspuns la reluarea tratamentului în cazul eșecului tratamentului anterior

Încărcătură virală inițială					
ÎV mare (>600000 UI/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
ÎV mică (≤600000 UI/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: Lipsa răspunsului definită ca ARN-VHC seric/plasmatic pozitiv la sfârșitul perioadei minime de tratament de 12 săptămâni. Concentrația plasmatică a ARN-VHC este măsurată cu ajutorul unui test cantitativ bazat pe cercetare, a reacției de polimerizare în lanț (PCR), într-un laborator central.

*Populația în intenție de tratament a inclus 7 pacienți la care nu au putut fi confirmate cel puțin 12 săptămâni de tratament anterior.

Per total, aproximativ 36% (821/2286) dintre pacienți au avut concentrații plasmatice de ARN-VHC nedetectabile în săptămâna a 12-a de tratament, măsurate cu ajutorul unui test bazat pe cercetare (limita de detecție fiind de 125 UI/ml). În cadrul acestui subgrup, a existat o rată de răspuns virologic susținut de aproximativ 56 % (463/823). În cazul pacienților care au suferit un eșec anterior al terapiei cu interferon non-pegilat sau cu interferon pegilat și care au prezentat ARN-VHC negativ în săptămâna a 12-a, ratele de răspuns susținut au fost de 59 %, respectiv de 50 %. Dintre cei 480 de pacienți cu reducerea încărcăturii virale > 2 log, dar cu virus detectabil în săptămâna a 12-a, 188 de pacienți au continuat tratamentul. La acești pacienți, RVS a fost 12 %.

Pacienții care nu au răspuns la un tratament anterior cu interferon pegilat alfa/ribavirină au avut șanse mai mici de a obține un răspuns în săptămâna a 12-a la reluarea tratamentului, comparativ cu cei care nu au răspuns la tratamentul cu interferon non-pegilat alfa/ribavirină (12,4 % comparativ cu 28,6 %). Totuși, dacă s-a obținut un răspuns în săptămâna a 12-a, a existat o diferență mică în ceea ce privește RVS, indiferent de tratamentul anterior sau răspunsul anterior la tratament.

- Reluarea tratamentului pacienților cu recădere, cu Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b

În două studii a fost examinată utilizarea asocierii terapeutice Rebetol + interferon alfa-2b la pacienții cu recăderi (C95-144 și 195-145); 345 pacienți cu hepatită cronică care au avut o recădere după tratamentul anterior cu interferon au fost tratați timp de șase luni și au fost urmăriți alte șase luni. Terapia asociată Rebetol + interferon alfa-2b a avut drept rezultat un răspuns virologic susținut, de zece ori mai mare decât cel produs de interferon alfa-2b administrat în monoterapie (49 % față de 5 %, $p < 0,0001$). Acest beneficiu terapeutic s-a menținut indiferent de factorii standard de predicție a răspunsului la interferon alfa-2b, cum ar fi valoarea viremiei, genotipul VHC și stadializarea histologică.

Date privind eficacitatea pe termen lung - Adulți

În două studii mari pe termen lung, de urmărire, au fost înrolați 1071 pacienți și 567 pacienți după un tratament în studii anterioare cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără Rebetol), respectiv interferon alfa-2b pegilat (cu sau fără Rebetol). Scopul acestor studii a fost de a evalua durabilitatea răspunsului virologic susținut (RVS) și de a evalua impactul persistenței negativării viremiei asupra evoluțiilor clinice. Au fost completați cel puțin 5 ani de urmărire pe termen lung după tratamentul a 462 pacienți, respectiv a 327 pacienți. În cadrul studiilor, doisprezece din 492 răspunsuri susținute, respectiv doar 3 din 366 răspunsuri susținute au prezentat recăderi.

Estimarea Kaplan-Meier pentru răspunsul susținut continuu pe o perioadă de 5 ani este de 97 % (Î 95 %: 95-99 %) pentru pacienții cărora li s-a administrat interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără Rebetol) și de 99% (Î 95%: 98-100%) pentru pacienții cărora li s-a administrat interferon alfa-2b pegilat (cu sau fără Rebetol).

RVS după tratamentul VHC cronic cu interferon alfa-2b (pegilat și non-pegilat, cu sau fără Rebetol) are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o vindecare a infecției hepatice și o

vindecare clinică a VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroză (incluzând carcinom hepatocelular).

Copii și adolescenți

Eficacitate și siguranță clinică

Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b

Pe baza genotipului VHC și a încărcării virale inițiale, într-un studiu multicentric au fost înrolați copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani cu hepatită cronică C compensată și ARN-VHC detectabil și au fost tratați cu Rebetol 15 mg/kg și zi plus interferon alfa-2b pegilat 60 μg/m² o dată pe săptămână pentru o perioadă de 24 săptămâni sau 48 săptămâni. Toți pacienții au fost urmăriți pentru o perioadă de 24 de săptămâni după tratament. Tratamentul a fost administrat la un număr total de 107 pacienți dintre care 52% au fost femei, 89% caucazieni, 67% au avut VHC Genotipul 1 și 63% au avut o vârstă mai mică de 12 ani. Populația înrolată a inclus în principal copii cu hepatită C de intensitate ușoară sau moderată. Din cauza lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și a riscului potențial de reacții adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii terapeutice dintre Rebetol și interferonul pegilat alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8). Rezultatele studiului sunt prezentate în **Tabelul 13**.

Tabelul 13 Ratele de răspuns virologic susținut (n ^{a,b} (%)) la copii și adolescenți netratați anterior, în funcție de genotip și durata tratamentului – Toți subiecții n = 107		
	24 săptămâni	48 săptămâni
Toate genotipurile	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipul 1	-	38/72 (53 %)
Genotipul 2	14/15 (93 %)	-
Genotipul 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipul 4	-	4/5 (80 %)

a: Răspunsul la tratament a fost definit ca valoare nedetectabilă a ARN-VHC la 24 săptămâni după tratament, limita inferioară de detecție = 125 UI/ml.

b: n = numărul de respondenți/numărul de subiecți cu un anumit genotip și durata de tratament alocată.

c: Pacienților cu genotip 3 și încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 24 săptămâni în timp ce acelor pacienți cu genotipul 3 și încărcătură virală mare (≥ 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 48 săptămâni.

Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani cu hepatită cronică C, compensată, și valori detectabile ARN-VHC (evaluate în laboratorul central utilizând un test de cercetare TC-PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și au fost tratați cu Rebetol 15 mg/kg și zi și interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de 3 ori pe săptămână timp de 1 an urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57 % de sex masculin, 80 % caucazieni și 78 % genotip 1, 64 % cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. În cele două studii clinice multicentrice, ratele de răspuns virologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Datorită lipsei datelor din aceste două studii clinice multicentrice la copii cu progresie severă a bolii și potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de Rebetol și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8). Rezultatele studiului sunt prezentate în **Tabelul 14**.

Tabelul 14 Răspunsul virologic susținut la pacienții copii și adolescenți netratați anterior	
	Rebetol 15 mg/kg și zi + interferon alfa2b 3 milioane UI/m² de 3 ori pe săptămână
Răspuns Global ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Număr (%) de pacienți

a. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare TC-PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

Date privind eficacitatea pe termen lung

Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b

Un studiu observațional de urmărire pe termen lung cu durata de 5 ani a înrolat 94 pacienți copii și adolescenți cu hepatită cronică C după tratament într-un studiu multicentric. Dintre aceștia, șaiszeci și trei au prezentat răspuns susținut. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua anual durabilitatea răspunsului virologic susținut (RVS) și de a estima impactul negativității virale continue asupra rezultatelor clinice pentru pacienții care au avut răspuns susținut la 24 săptămâni după tratamentul de 24 sau 48 săptămâni cu asocierea peginterferon alfa-2b și ribavirină. La sfârșitul celor 5 ani, 85% (80/94) dintre pacienții înrolați și 86% (54/63) dintre pacienții cu răspuns susținut au încheiat studiul. Niciunul dintre pacienții copii și adolescenți cu RVS nu a recidivat pe parcursul perioadei de urmărire de 5 ani.

Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b

Un studiu observațional de urmărire pe termen lung cu durata de 5 ani a înrolat 97 de pacienți copii și adolescenți cu hepatită cronică C după tratament în două studii multicentrice menționate anterior. Șaptezeci la sută (68/97) dintre subiecții înrolați au terminat acest studiu, dintre care 75% (42/56) au avut răspuns susținut. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua anual durabilitatea răspunsului virologic susținut (RVS) și de a estima impactul negativității virale continue asupra rezultatelor clinice pentru pacienții care au avut răspuns susținut la 24 săptămâni după tratamentul de 48 de săptămâni cu asocierea interferon alfa-2b și ribavirină. Toți, cu excepția unui pacient pediatric, au rămas în categoria cu răspuns virologic susținut în timpul perioadei de urmărire pe termen lung după terminarea tratamentului cu interferon alfa-2b plus ribavirină. Valoarea estimată Kaplan-Meier pentru răspunsul virologic susținut pe o perioadă de 5 ani este 98% [Î 95%: 95%, 100%], pentru pacienții copii și adolescenți tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină. În plus, 98% dintre pacienți (51/52) cu niveluri ALT normale în săptămâna a 24-a de urmărire s-au menținut la niveluri ALT normale la ultima vizită.

RVS după tratamentul infecției cronice cu VHC cu interferon alfa-2b non-pegilat asociat cu Rebetol determină îndepărtarea pe termen lung a virusului, asigurând rezolvarea infecției hepatice și “vindecarea” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu elimină apariția evenimentelor hepatice la pacienți cu ciroză (incluzând carcinomul hepatic).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Într-un studiu încrucișat, cu ribavirină în doză unică, efectuat la subiecți adulți sănătoși, soluția orală și capsulelele s-au dovedit a fi bioechivalente.

Absorbție

Ribavirina se absoarbe rapid după administrarea orală a unei singure doze (valoarea medie a T_{max} = 1,5 ore), urmând o distribuție rapidă și faze de eliminare prelungite (timpii de înjumătățire în cazul unei singure doze, pentru absorbție, distribuție și eliminare sunt de 0,05, 3,73 și, respectiv, 79 ore). Absorbția este foarte bună; aproximativ 10 % dintr-o doză de compus radioactiv se excretă prin scaun. Totuși, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 45 %-65 %, probabil

datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. Există o relație liniară între doză și ASC_{tf} după doze unice de 200-1200 mg de ribavirină. Volumul de distribuție este de aproximativ 5000 l. Ribavirina nu se leagă de proteinele plasmatiche.

Distribuție

Transportul ribavirinei în compartimentele non-plasmatiche a fost studiat mai ales la nivelul hematiilor și a fost identificat ca fiind realizat în principal prin intermediul unui transportor nucleozidic de echilibrare de tip e_s . Acest tip de transportor este prezent practic pe aproape toate tipurile de celule și poate fi responsabil de volumul mare de distribuție al ribavirinei. Raportul dintre concentrațiile de ribavirină din sângele integral:plasmă este de aproximativ 60:1; ribavirina se găsește în exces în sângele integral sub formă de nucleotide ale ribavirinei sechestrate în eritrocite.

Metabolizare

Ribavirina prezintă două căi de metabolizare: 1) o cale de fosforilare reversibilă; 2) o cale de degradare, implicând deribozilarea și hidroliza amidică, cu formarea unui metabolit de tip triazol carboxiacid. Ribavirina, cât și metaboliții săi, triazol carboxamid și triazol acid carboxilic, sunt excretați, de asemenea, renal.

Ribavirina prezintă o variabilitate farmacocinetică mare inter- și intraindividuală după administrarea unor doze orale unice (variabilitatea intraindividuală fiind de aproximativ 30%, atât în ceea ce privește ASC, cât și C_{max}), ceea ce se poate datora metabolizării extensive la primul pasaj și transferului în interiorul și în afara compartimentului intravascular.

Eliminare

La doze multiple, ribavirina se acumulează extensiv în plasmă, cu un raport ASC_{12h} pentru doze multiple de șase ori mai mare față de valoarea ariei pentru doza unică. În cazul administrării orale a 600 mg de două ori pe zi, concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ patru săptămâni, valoarea medie a acesteia fiind de aproximativ 2200 ng/ml. După întreruperea administrării, timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 298 ore, ceea ce reflectă, probabil, eliminarea lentă din compartimentele non-plasmatiche.

Transfer în lichidul seminal

A fost studiat transferul ribavirinei în lichidul seminal. Concentrația de ribavirină în lichidul seminal este de aproximativ două ori mai mare comparativ cu cea din ser. Cu toate acestea, a fost estimată expunerea sistemică la ribavirină a partenerii unui pacient tratat, după un act sexual penetrant, și s-a dovedit a fi extrem de limitată comparativ cu concentrația plasmatică terapeutică a ribavirinei.

Efectul alimentelor

Biodisponibilitatea unei doze unice de ribavirină administrată pe cale orală a fost crescută prin administrarea concomitentă a unor alimente bogate în lipide (atât ASC_{tf} , cât și C_{max} au crescut cu 70 %). Este posibil ca biodisponibilitatea crescută observată în acest studiu să se fi datorat tranzitului întârziat al ribavirinei sau pH-ului modificat. Nu se cunoaște relevanța clinică a rezultatelor acestui studiu cu doză unică. În cadrul studiilor pivot privind eficacitatea clinică, pacienții au fost instruiți să își administreze ribavirina împreună cu alimentele pentru a atinge concentrația plasmatică maximă de ribavirină.

Funcție renală

Conform datelor publicate, parametrii farmacocinetici după administrarea dozelor unice de ribavirină au fost modificați (ASC_{tf} și C_{max} crescute) la pacienții cu disfuncție renală, în comparație cu cei din grupul martor (clearance al creatininei > 90 ml/minut). Valoarea medie ASC_{tf} a fost de trei ori mai mare la subiecții cu clearance al creatininei între 10 și 30 ml/min, comparativ cu grupul martor. La subiecții cu clearance-ul creatininei între 30 și 50 ml/min, ASC_{tf} a fost de două ori mai mare

comparativ cu grupul martor. Acest fenomen pare să fie datorat diminuării clearance-ului aparent la acești pacienți. Concentrațiile de ribavirină nu sunt modificate esențial de hemodializă.

Funcție hepatică

Parametrii farmacocinetici după administrarea dozelor unice de ribavirină la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară, moderată sau severă (clasificarea Child-Pugh A, B sau C) sunt similari cu cei de la grupul martor.

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, într-un studiu farmacocinetic populațional, vârsta nu a constituit factorul cheie în cinetica ribavirinei; funcția renală este factorul determinant.

Analiza farmacocinetică populațională a fost efectuată utilizând valori ale concentrațiilor serice alese aleatoriu din patru studii clinice controlate. Modelul de clearance rezultat a arătat că greutatea corporală, sexul, vârsta și valoarea creatininei serice au fost principalele covariate. La bărbați, clearance-ul a fost cu aproximativ 20 % mai mare decât la femei. Clearance-ul a crescut în funcție de greutatea corporală și a fost mai mic pentru vârste peste 40 ani. Efectele acestor covariate asupra clearance-lui ribavirinei par să aibă o semnificație clinică limitată datorită variabilității reziduale substanțiale pe care modelul nu le include.

Copii și adolescenți

Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b

Proprietățile farmacocinetice ale Rebetol și peginterferon alfa-2b după administrarea în doze repetate la copii și adolescenți cu hepatită cronică C au fost evaluate în timpul unui studiu clinic. La copii și adolescenți cărora li s-a administrat o doză de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ și săptămână de peginterferon alfa-2b ajustată pe baza suprafeței corporale, raportul estimat al expunerii în timpul intervalului de administrare, transformat logaritmice, se preconizează a fi cu 58% (ÎI 90%: 144-177%) mai mare decât cel observat la adulți cărora li se administrează 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și săptămână. Datele farmacocinetice ale Rebetol (standardizat conform schemei de dozare) în acest studiu au fost similare cu cele raportate într-un studiu anterior cu Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b la copii și adolescenți și la pacienții adulți.

Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b

Proprietățile farmacocinetice în cazul administrării de doze repetate de Rebetol capsule și interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu hepatită cronică C cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 15**. Farmacocinetica Rebetol și interferon alfa-2b (normalizare doze) sunt similare la adulți și copii sau adolescenți.

Tabelul 15. Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici după doze repetate (VC%) pentru interferon alfa-2b și Rebetol capsule când sunt administrate la copii și adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametru	Rebetol 15 mg/kg și zi fracționat în 2 doze (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 milioane UI/m ² de 3 ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru Rebetol; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru interferon alfa-2b

5.3 Date preclinice de siguranță

Ribavirină

La toate speciile de animale la care s-au efectuat studii, s-a observat că ribavirina este embriotoxică și/sau teratogenă, la doze cu mult sub cele recomandate la om. S-au observat malformații ale craniului, palatului, ochilor, maxilarului, membrelor, scheletului și tractului gastro-intestinal. Incidența și severitatea efectelor teratogene au crescut cu creșterea dozei de ribavirină. Supraviețuirea fătului și puilor a fost scăzută.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă efectuat la șobolani, s-a demonstrat că puii la care s-au administrat doze de 10, 25 și 50 mg/kg de ribavirină în perioada postnatală, între ziua a 7-a până la a 63-a, au dezvoltat o scădere dependentă de doză a creșterii globale, care s-a manifestat în consecință printr-o scădere ușoară a greutateii corporale, a distanței vertex-coccis și a lungimii osului. La sfârșitul perioadei de recuperare, modificările de la nivelul tibiei și femurului au fost minime, deși în ansamblu au fost semnificative statistic, comparativ cu grupul de control la masculi la toate mărimile de doză, iar la femele la cele două doze superioare, comparativ cu grupul de control. Nu au fost observate efecte histopatologice asupra osului. Nu au fost observate efecte ale ribavirinei privind dezvoltarea neuro-comportamentală sau reproductivă. Concentrațiile plasmatice atinse la puii de șobolan au fost mai mici decât concentrațiile plasmatice înregistrate la om la doze terapeutice.

În studiile efectuate la animale, principala țintă a toxicității ribavirinei au fost eritrocitele. Anemia apare la scurt timp de la inițierea tratamentului, dar este rapid reversibilă după încetarea sa.

În cadrul unor studii cu o durată de 3 și 6 luni la șoareci, în scopul investigării efectelor induse de ribavirină asupra testiculelor și spermei, s-au observat anomalii ale spermei în cazul administrării unor doze de 15 mg/kg și mai mari. La animale, aceste doze produc expuneri sistemice cu mult sub cele obținute la om prin administrarea unor doze terapeutice. După întreruperea tratamentului, recuperarea practic totală față de toxicitatea testiculară a ribavirinei s-a produs în decurs de 1-2 cicluri de spermatogeneză (vezi pct. 4.6).

Studiile privind genotoxicitatea au demonstrat că ribavirina are o oarecare acțiune genotoxică. Ribavirina s-a dovedit activă în testul de transformare *in vitro* Balb/3T3. Acțiunea genotoxică a fost observată în testul limfomului la șoarece și, la doze de 20-200 mg/kg, în testul micronucleelor la șoarece. Testarea letalității dominante la șobolan a fost negativă, ceea ce arată că dacă se produc mutații, acestea nu se transmit prin gameții masculini.

Studiile convenționale de carcinogenitate la rozătoare, cu expuneri mici – comparativ cu expunerea umană în condiții terapeutice (factor 0,1 la șobolani și 1 la șoareci), nu au arătat un potențial carcinogen al ribavirinei. În plus, într-un studiu de carcinogenitate de 26 săptămâni, care a folosit modelul de șoarece heterozigot p53 (+/-), ribavirina nu a indus tumori la doza maximă tolerată de 300 mg/kg (factorul de expunere plasmatică de aproximativ 2,5 comparativ cu expunerea umană). Aceste studii sugerează că este puțin probabil ca ribavirina să aibă un potențial carcinogen la oameni.

Ribavirină plus interferon

Administrarea asocierii ribavirină și peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b nu a produs nicio manifestare toxică neașteptată față de administrarea fiecărui medicament în parte. Modificarea majoră produsă de tratament a fost o anemie ușoară până la moderată reversibilă, a cărei severitate a fost mai mare decât cea produsă de fiecare dintre substanțele active administrate în monoterapie.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulelor

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Capsula

Gelatină
Dioxid de titan (E 171)

Cerneala pentru inscripționarea capsulelor

Shellac
Propilenglicol (E 1520)
Hidroxid de amoniu
Agent colorant (E 132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele de Rebetol sunt ambalate în blistere din clorură de polivinil (PVC)/polietilenă (PE)/clorură de poliviniliden (PVdC).

Cutie a 84, 112, 140 și 168 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 mai 1999

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 aprilie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebetol 40 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conține ribavirină 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Rebetol conține alcool benzilic (E 1519) 0,5 mg per ml.

Rebetol conține propilenglicol (E 1520) 100,3 mg per ml.

Rebetol conține sodiu 1,4 mg per ml.

Rebetol conține benzoat de sodiu (E 211) 1 mg per ml.

Rebetol conține sorbitol (E 420) 142 mg per ml.

Rebetol conține zahăr 300 mg per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluția orală este limpede, incoloră până la galben-pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rebetol este indicat, în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul hepatitei cronice C (HCC) la copii și adolescenți (copii cu vârsta de minimum 3 ani și adolescenți) netratați anterior și fără decompensare hepatică (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul hepatitei cronice C.

Doze

Rebetol trebuie utilizat în terapie asociată așa cum este descris la pct. 4.1.

Vă rugăm să consultați Rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) corespunzătoare medicamentelor utilizate în asociere cu Rebetol pentru a obține informații suplimentare despre prescriere specifică medicamentelor respective și pentru recomandări suplimentare de dozaj privind administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Rebetol.

Soluția orală de Rebetol are o concentrație de 40 mg/ml.

Soluția orală de Rebetol se administrează pe cale orală fracționat în două prize (dimineața și seara), cu alimente.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta sub 3 ani.

Doza de Rebetol pentru copii și adolescenți se determina pe baza greutății corporale a pacientului. De exemplu, doza în funcție de greutatea corporală utilizată în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b este prezentată în **Tabelul 1**. Vă rugăm să consultați RCP-urile corespunzătoare medicamentelor administrate în asociere cu Rebetol deoarece unele regimuri combinate nu respectă recomandările de dozare prezentate în Tabelul 1 pentru Rebetol.

În studiile clinice efectuate pentru această categorie de pacienți, Rebetol a fost administrat în doză de 15 mg/kg și zi (**Tabelul 1**).

Tabelul 1 Rebetol soluție orală – Dozele la copii și adolescenți în cazul utilizării în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b	
Greutate corporală (kg)	Doza administrată (Dimineața/Seara)
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

Pacienții cu greutate corporală > 47 kg sau care pot înghiți capsulele pot lua doza echivalentă de ribavirină sub formă de capsule a 200 mg, în două prize (Vă rugăm să consultați RCP pentru capsulele de ribavirină).

Modificarea dozei pentru reacții adverse

Reducerea dozei de Rebetol depinde de doza inițială de Rebetol care depinde de medicamentul care este utilizat în asociere cu Rebetol

Dacă un pacient manifestă o reacție adversă severă, potențial legată de Rebetol, doza de Rebetol trebuie ajustată sau dacă este cazul, întreruptă până la remiterea sau scăderea în severitate a reacțiilor adverse.

Tabelul 2. prezintă recomandări privind modificarea dozelor sau întreruperea tratamentului pe baza concentrației de hemoglobină și bilirubină indirectă..

Nu sunt disponibile date privind copiii și adolescenții cu afecțiuni cardiace (vezi pct. 4.4*).

Tabelul 2 Managementul reacțiilor adverse		
<u>Valori ale testelor de laborator</u>	Se reduce doza* de Rebetol dacă:	Se întrerupe administrarea Rebetol dacă:
Hemoglobină	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl -
Bilirubină indirectă	-	> 5 mg/dl (timp de > 4 săptămâni în tratament cu interferon alfa-2b) sau > 4mg/dl (timp de > 4 săptămâni în tratament cu peginterferon alfa-2b)-

*La copiii și adolescenții tratați cu Rebetol și peginterferon alfa-2b, prima reducere a dozei de Rebetol este la 12 mg/kg/zi, a doua reducere a dozei de Rebetol este la 8 mg/kg/zi.

La copiii și adolescenții tratați cu Rebetol și interferon alfa-2b, reduceți doza de Rebetol la 7,5 mg/kg/zi.

În cazul reacțiilor adverse grave potențial legate de medicamentele administrate în asociere cu Rebetol, vă rugăm să consultați RCP-urile medicamentelor respective deoarece unele regimuri combinate nu respectă recomandările de modificare a dozei și/sau întrerupere a tratamentului cu Rebetol așa cum este descris în **Tabelul 2**.

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți (copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți)

Rebetol poate fi utilizat în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b (vezi pct. 4.4) Alegerea formei farmaceutice potrivite se va face în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului. La acești pacienți nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Rebetol în asociere cu antivirale cu acțiune directă. Nu sunt disponibile date.

Vă rugăm să consultați RCP-urile corespunzătoare medicamentelor administrate în asociere cu Rebetol pentru recomandări suplimentare privind administrarea concomitentă.

Insuficiență renală

Farmacocinetica Rebetol este modificată la pacienții cu disfuncție renală din cauza reducerii clearance-ului aparent al creatininei la acești pacienți (vezi pct. 5.2). De aceea, se recomandă evaluarea funcției renale la toți pacienții înainte începerii tratamentului cu Rebetol. La pacienții adulți cu clearance-ul creatininei 30- 50 ml/minut trebuie administrate doze zilnice alternative de 200 mg și 400 mg. La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut) și la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau hemodializați trebuie administrat Rebetol 200 mg pe zi. Tabelul 3 prezintă recomandările de modificare a dozelor la pacienții cu disfuncție renală. Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați cu mai multă atenție având în vedere posibilitatea apariției anemiei. Nu sunt disponibile date cu privire la modificarea dozei la copii și adolescenți cu insuficiență renală.

Tabelul 3 Modificarea dozajului la pacienții adulți cu insuficiență renală	
Clearance-ul creatininei	Doza Rebetol (zilnic)
30 până la 50 ml/min	Doze alternative, 200 mg și 400 mg o data la 2 zile
Mai puțin de 30 ml/min	200 mg zilnic
Hemodializă (BRST)	200 mg zilnic

Insuficiență hepatică

Nu există o interacțiune farmacocinetică între Rebetol și funcția hepatică (vezi pct. 5.2). Pentru utilizarea la pacienții cu ciroză decompensată, consultați RCP-urile corespunzătoare medicamentelor administrate în asociere cu Rebetol.

Mod de administrare

Rebetol trebuie să fie administrat oral, cu alimente..

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.3). La femeile cu potențial fertil, tratamentul cu Rebetol nu trebuie inițiat până nu există un test de sarcină negativ, efectuat imediat înaintea începerii tratamentului.
- Alăptare.
- Afecțiuni cardiace severe în antecedente, incluzând cardiopatie instabilă sau necontrolată, în ultimele 6 luni (vezi pct. 4.4).
- Hemoglobinopatii (de exemplu talasemie, siclemie).

Vă rugăm să consultați RCP-urile corespunzătoare medicamentelor administrate în asociere cu Rebetol pentru contraindicații specifice acestor medicamente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Rebetol trebuie administrat în asociere cu alte medicamente (vezi pct. 5.1).

Vă rugăm să consultați RCP-ul de (peg)interferon alfa pentru detalii cu privire la recomandările de monitorizare și de management privind reacțiile adverse enumerate mai jos înainte de inițierea tratamentului și pentru alte măsuri de precauție legate de (peg)interferon alfa.

Există mai multe reacții adverse grave asociate cu tratamentul combinat de Rebetol cu (peg)interferon alfa. Acestea includ:

- Efecte psihice și ale sistemului nervos central grave (cum sunt depresie, ideeație suicidară, tentativă de suicid și comportament agresiv, etc.)
- Inhibiție a creșterii la copii și adolescenți care poate fi ireversibilă la unii pacienți
- Creșterea concentrației hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) la copii și adolescenți
- Tulburări oculare severe
- Tulburările dentare și periodontale.

Copii și adolescenți

Dacă se decide să nu se întârzie tratamentul asociat cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b până la vârsta adultă, este important să se ia în considerare faptul că acest tratament asociat induce o inhibare a creșterii, care poate fi ireversibilă la unii pacienți. Decizia de a începe tratamentul ar trebui să fie evaluată de la caz la caz.

Hemoliză

În studiile clinice, scăderea valorilor hemoglobinei la < 10 g/dl a fost observată la o proporție de până la 14 % dintre pacienții adulți și 7 % dintre copiii și adolescenții tratați cu Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b. Deși Rebetol nu are efecte cardiovasculare directe, anemia asociată cu utilizarea de Rebetol poate determina deteriorarea funcției cardiace, exacerbarea simptomelor unei boli coronariene sau ambele. De aceea, Rebetol trebuie administrat cu prudență la pacienții cu boli cardiace preexistente (vezi pct. 4.3). Funcția cardiacă trebuie evaluată înaintea începerii tratamentului și supravegheată clinic pe parcursul acestuia; dacă apar tulburări, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

Tulburări cardiovasculare

Pacienții adulți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau cu aritmii în antecedente sau manifeste, trebuie monitorizați cu atenție. Se recomandă ca la pacienții cu tulburări cardiace preexistente să se efectueze electrocardiograme înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special cele supraventriculare) răspund, de regulă, la terapia uzuală, dar pot impune întreruperea tratamentului. Nu există date referitoare la copii sau adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

Risc teratogen

Înainte de a începe tratamentul cu Rebetol medicul trebuie să informeze detaliat atât pacienții de sex masculin cât și feminin asupra riscului teratogen al Rebetol, despre necesitatea utilizării măsurilor contraceptive eficiente și continue, despre posibilitatea ca metodele contraceptive să eșueze și posibilele consecințe ale sarcinii care apare în timpul sau în urma tratamentului cu Rebetol (vezi pct 4.6). Pentru monitorizarea testelor de laborator în timpul sarcinii, vă rugăm să consultați „Teste de laborator”.

Hipersensibilitate acută

În cazul apariției unei reacții acute de hipersensibilitate (de exemplu urticarie, edem angioneurotic, bronhoconstricție, anafilaxie), tratamentul cu Rebetol trebuie întrerupt imediat și trebuie să se instituie tratamentul medical adecvat. Erupțiile cutanate trecătoare nu necesită întreruperea tratamentului.

Funcție hepatică

Orice pacient care în timpul tratamentului prezintă tulburări semnificative ale funcției hepatice trebuie monitorizat cu atenție. Vă rugăm să consultați RCP-urile medicamentelor administrate în asociere cu Rebetol pentru recomandări privind întreruperea tratamentului sau modificarea dozelor.

Insuficiență renală

Farmacocinetica Rebetol este modificată la pacienții cu insuficiență renală din cauza reducerii clearance-ului aparent la acești pacienți. De aceea, se recomandă ca funcția renală să fie evaluată la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului cu Rebetol. Din cauza creșterilor mari ale concentrațiilor plasmatice de ribavirină la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă, ajustarea dozei de Rebetol este recomandată la pacienții adulți cu clearance-ul creatininei < 50 ml/minut. Nu sunt disponibile date cu privire la modificarea dozei la copii și adolescenți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Concentrațiile de hemoglobină trebuie monitorizate cu atenție în timpul tratamentului și dacă este necesar, inițiate măsuri corective (vezi pct 4.2).

Potențial de exacerbare a imunosupresiei

În literatura de specialitate, a fost raportată apariția pancitopeniei și supresia măduvei osoase, în decurs de 3 până la 7 săptămâni după administrarea peginterferonului și a Rebetol concomitent cu azatioprina. Această mielotoxicitate a fost reversibilă în decurs de 4 până la 6 săptămâni după întreruperea tratamentului antiviral al VHC și a tratamentului concomitent cu azatioprină și nu a revenit după reintroducerea niciunui dintre tratamente în monoterapie (vezi pct. 4.5).

Infecție concomitentă cu VHC/HIV:

Toxicitate mitocondrială și acidoză lactică:

Trebuie luate precauții speciale în cazul pacienților HIV-pozitivi infectați concomitent cu VHC tratați cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (INRT) (mai ales ddI și d4T) în asociere cu interferon alfa/ribavirină. În cazul pacienților HIV-pozitivi care sunt tratați cu INRT, medicii trebuie

să monitorizeze cu atenție markerii de toxicitate mitocondrială și acidoza lactică atunci când este administrată și Rebetol. Pentru detalii suplimentare vezi pct. 4.5.

Decompensarea hepatică în cazul pacienților infectați concomitent cu VHC/HIV și ciroză avansată
Pacienții infectați concomitent cu ciroză avansată, tratați prin terapie asociată antiretrovirală (TAR), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică și deces. Alți factori inițiali, care se pot asocia cu un risc mai mare de decompensare hepatică în cazul pacienților cu infecție concomitentă, sunt tratamentul cu didanozină și concentrațiile plasmatice crescute ale bilirubinei. Pacienții cu infecție concomitentă cărora li se administrează atât tratament antiretroviral (TAR), cât și tratament împotriva hepatitei, trebuie monitorizați atent, prin evaluarea scorului Child-Pugh pe durata tratamentului. Vă rugăm să consultați RCP-urile medicamentelor corespunzătoare administrate în asociere cu Rebetol pentru recomandări privind întreruperea tratamentului sau modificarea dozelor. La pacienții cu progresie către decompensare hepatică, tratamentul împotriva hepatitei trebuie întrerupt imediat, iar tratamentul TAR trebuie reevaluat.

Anomalii hematologice în cazul pacienților cu infecție concomitentă cu VHC/HIV

Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV cărora li se administrează tratament cu peginterferon alfa-2b/ribavirină și TARC pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anomalii hematologice (precum neutropenie, trombocitopenie și anemie) în comparație cu pacienții infectați numai cu VHC. Deși majoritatea acestor reacții pot fi controlate prin reducerea dozelor, în cazul acestui grup de pacienți trebuie urmat un protocol de urmărire a parametrilor hematologici (vezi pct. 4.2, precum și mai jos „Teste de laborator” și pct. 4.8).

Pacienții tratați cu Rebetol și zidovudină prezintă un risc mai mare de a dezvolta anemie; de aceea, nu se recomandă utilizarea concomitentă a Rebetol cu zidovudină (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu număr mic de celule CD4

În cazul pacienților cu infecție concomitentă cu VHC/HIV, sunt disponibile date limitate (N = 25) în ceea ce privește eficacitatea și siguranța în cazul subiecților cu CD4 sub 200 celule/ μ l. Se recomandă astfel prudență la administrarea tratamentului în cazul pacienților cu număr mic de celule CD4.

Vă rugăm să citiți și RCP-urile corespunzătoare medicamentelor antiretrovirale care vor fi administrate în asociere cu terapia VHC, pentru conștientizarea și controlul toxicității specifice pentru fiecare produs și a potențialului de suprapunere ale efectelor toxice ale Rebetol.

Teste de laborator

Înainte de începerea tratamentului, tuturor pacienților trebuie să li se efectueze teste hematologice, examene biochimice standard ale sângelui (hemoleucogramă completă [HLG] și diferențială, determinarea numărului de trombocite, electroliți, creatinină serică, teste sanguine ale funcției hepatice, acid uric) și teste de sarcină. Înainte de începerea tratamentului cu Rebetol pot fi considerate ca valori inițiale acceptabile următoarele valori la copii și adolescenți:

Hemoglobină ≥ 11 g/dl (sex feminin); ≥ 12 g/dl (sex masculin)

Testele de laborator trebuie efectuate în săptămânile a 2-a și a 4-a de tratament, apoi periodic în funcție de rezultatele clinice. Valorile ARN-VHC trebuie măsurate periodic în timpul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Datorită hemolizei, Rebetol poate crește concentrația de acid uric; de aceea, potențialul de a dezvolta gută trebuie monitorizat cu atenție la pacienții cu predispoziție la această afecțiune.

Alcool benzilic

Alcoolul benzilic poate determina reacții anafilactoide.

Cantități mari de alcool benzilic pot determina acidoză metabolică. Trebuie luate precauții speciale la prescrierea Rebetol la pacienți cu afecțiuni ale ficatului sau rinichilor.

Sodiu

Acest medicament conține până la 23,8 mg sodiu pe doza zilnică (vezi pct 4.2, Tabelul 1) echivalent cu 1,19% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Sorbitol

Sorbitolul poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent. Sorbitolul este o sursă de fructoză; pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze/să ia acest medicament.

Zahăr

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament. Zahărul poate dăuna dinților.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Rezultatele studiilor *in vitro* care au utilizat preparate microzomale hepatice umane și de șobolan au indicat că metabolizarea Rebetolului nu este mediată de citocromul P450. Rebetol nu inhibă enzimele citocromului P450. Studiile de toxicitate nu au evidențiat un efect de inducție a enzimelor hepatice de către Rebetol. De aceea, potențialul de interacțiuni dependente de citocromul P450 este minim.

Rebetol, prin efectul său inhibitor asupra inozin-monofosfat dehidrogenazei, poate interfera cu metabolizarea azatioprinei ducând posibil la acumularea 6-metilinozinei monofosfat (6-MTIMP), care a fost asociată cu mielotoxicitate la pacienții tratați cu azatioprină. Trebuie evitată administrarea concomitentă a interferonilor alfa pegilați și a Rebetol cu azatioprina. În cazurile individuale în care beneficiul administrării Rebetol concomitent cu azatioprina depășește riscul potențial, se recomandă să se efectueze o monitorizare hematologică atentă în timpul administrării concomitente de azatioprină, pentru a identifica semnele de mielotoxicitate, moment în care tratamentul cu aceste medicamente trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile Rebetol cu alte medicamente, exceptând interferonul alfa-2b și antiacidele.

Într-un studiu farmacocinetic în care s-au administrat doze multiple, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între Rebetol și interferon alfa-2b.

Antiacide

Biodisponibilitatea Rebetol 600 mg a fost diminuată prin administrarea concomitentă a unui antiacid conținând magneziu, aluminiu și simeticonă; ASC_{1f} a scăzut la 14%. Este posibil ca biodisponibilitatea scăzută semnalată în acest studiu să fi fost determinată de tranzitul întârziat al Rebetol sau de pH-ul modificat. Această interacțiune nu este considerată ca relevantă clinic.

Analogi nucleozidici

Utilizarea analogilor nucleozidici în monoterapie sau în asociere cu alte nucleozide determină acidoză lactică. Farmacologic, Rebetol determină creșterea metaboliților fosforilați ai nucleozidelor purinice *in vitro*. Această acțiune poate crește riscul de acidoză lactică indusă de analogii nucleozidici purinici (de exemplu didanozină sau abacavir). Nu se recomandă administrarea concomitentă de Rebetol și didanozină. Au fost raportate cazuri de toxicitate mitocondrială, în special acidoză lactică și pancreatită, uneori letale (vezi pct. 4.4).

A fost raportată exacerbarea anemiei determinate de Rebetol, atunci când zidovudina face parte din regimul terapeutic al HIV, deși mecanismul exact rămâne încă neelucidat. Utilizarea concomitentă a Rebetol cu zidovudina nu este recomandată din cauza unui risc crescut de anemie (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare înlocuirea zidovudinei într-un tratament combinat antiretroviral (TAR), dacă acesta a fost stabilit deja. Acest fapt este important, în special, în cazul pacienților cu un istoric cunoscut de anemie indusă de zidovudină.

Datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit, posibilitatea interacțiunilor medicamentoase poate persista până la două luni (de cinci ori timpul de înjumătățire plasmatică pentru Rebetol) după oprirea tratamentului cu Rebetol (vezi pct. 5.2).

Nu există dovezi că Rebetol interacționează cu inhibitorii de revers transcriptază non-nucleozidici sau cu inhibitorii de protează.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Paciente

Rebetol nu trebuie utilizat de femeile gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3). Se recomandă grijă extremă pentru a evita sarcina la paciente (vezi pct. 5.3). Tratamentul cu Rebetol nu trebuie început până nu se obține un test de sarcină negativ imediat înaintea inițierii tratamentului. În timpul tratamentului și nouă luni după terminarea acestuia, femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze un mijloc contraceptiv eficace; în această perioadă trebuie efectuate lunar, de rutină, teste de sarcină. Dacă sarcina apare totuși în timpul tratamentului sau al celor nouă luni după oprirea acestuia, pacienta trebuie prevenită asupra riscului teratogen semnificativ al Rebetol asupra fătului (vezi pct. 4.4).

Pacienți bărbați și partenerele lor

Este necesară o grijă extremă din partea pacienților bărbați tratați cu Rebetol pentru a evita sarcina la parteneri (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.3). Rebetol se acumulează intracelular și se elimină foarte lent din organism. Nu se știe dacă Rebetol care este prezentă în spermă își exercită efectele teratogene sau genotoxice potențiale asupra embrionului sau fătului uman. Deși datele de la aproximativ 300 nașteri urmărite prospectiv, care prezentau expunere paternă la Rebetol, nu au demonstrat un risc crescut de malformații congenitale comparativ cu populația generală și niciun tip specific de malformație congenitală, pacienții sau partenerii lor aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuiți să utilizeze un contraceptiv eficace pe durata tratamentului cu Rebetol și timp de șase luni după tratament. În această perioadă trebuie să fie efectuate lunar teste de sarcină de rutină. Bărbații ale căror parteneri sunt gravide trebuie instruiți să folosească prezervativul pentru a reduce la minimum pătrunderea de Rebetol la parteneri.

Sarcină

Rebetol este contraindicat în timpul sarcinii. În studiile preclinice s-a demonstrat că Rebetol este teratogen și genotoxic (vezi pct 4.4 și 5.3).

Alăptarea:

Nu se știe dacă Rebetol se excretă în laptele uman. Din cauza riscului de reacții adverse la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă înaintea începerii tratamentului.

Fertilitate

Date preclinice:

- Fertilitatea: În studiile la animale, Rebetol a produs efecte reversibile asupra spermatogenezei (vezi pct. 5.3).

- Teratogenicitatea: La toate speciile de animale la care au fost efectuate studii adecvate s-a demonstrat că Rebetol are potențial teratogen și/sau embriocid semnificativ, la doze de douăzeci de ori mai mici decât cele recomandate la om (vezi pct. 5.3).
- Genotoxicitatea: Rebetol induce genotoxicitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rebetol nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; cu toate acestea, alte medicamente utilizate în asociere cu Rebetol poate avea un efect. De aceea, pacienții care prezintă oboseală, somnolență sau stare de confuzie în timpul tratamentului trebuie avertizați să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai importantă reacție adversă în timpul tratamentului cu Rebetol este anemia hemolitică, care apare în primele săptămâni de tratament. Anemia hemolitică asociată terapiei cu Rebetol poate determina deteriorarea funcției cardiace și/sau agravarea bolii cardiace preexistente. La unii pacienți a fost observată o creștere a valorilor acidului uric și a bilirubinei indirecte asociate hemolizei.

Reacțiile adverse enumerate în această secțiune sunt în principal rezultate din studiile clinice și/sau reacții adverse din raportările spontane, atunci când Rebetol a fost utilizat în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b.

Vă rugăm să consultați RCP-urile corespunzătoare medicamentelor utilizate în asociere cu Rebetol pentru efecte adverse suplimentare raportate pentru aceste medicamente.

Copii și adolescenți:

În asociere cu peginterferon alfa-2b

Într-un studiu clinic cu 107 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani) cărora li s-a administrat tratament în asociere cu peginterferon alfa-2b și Rebetol, au fost necesare modificări ale dozei la 25% dintre pacienți, cel mai frecvent din cauza scăderii în greutate, anemiei și neutropeniei. În general, profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitoare la inhibarea creșterii. În timpul tratamentului în asociere cu Rebetol și interferon pegilat alfa-2b pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii, care a avut ca rezultat o înălțime redusă la unii pacienți (vezi pct. 4.4). Scăderea în greutate și inhibarea creșterii au fost observate foarte frecvent în timpul tratamentului (la terminarea tratamentului, scădere medie față de debut a centilelor greutății și înălțimii a fost de 15 centile, respectiv de 8 centile), iar viteza de creștere a fost inhibată (< a 3-a centilă la 70% dintre pacienți).

La terminarea perioadei de urmărire de 24 de săptămâni după tratament, scăderea medie față de debut a centilelor greutății și înălțimii a continuat să existe, cu 3 centile, respectiv 7 centile, iar la 20% dintre copii creșterea era în continuare inhibată (viteza de creștere < 3 centile). Nouăzeci și patru din cei 107 copii au fost înrolați în studiul de urmărire pe termen lung cu durata de 5 ani. Efectele asupra creșterii au fost mai scăzute în cazul copiilor tratați timp de 24 săptămâni față de cei tratați timp de 48 săptămâni. Începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, în rândul copiilor tratați timp de 24 sau 48 săptămâni, centila înălțimii corespunzătoare vârstei a scăzut cu 1,3, respectiv 9,0 centile. Douăzeci și patru la sută (11/46) dintre copiii tratați timp de 24 săptămâni și 40% (19/48) dintre copiii tratați timp de 48 săptămâni au prezentat o scădere a centilei înălțimii corespunzătoare vârstei > 15 centile începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de 5 ani de urmărire pe termen lung comparativ cu centilele inițiale din perioada pre-tratament. La unsprezece la sută (5/46) dintre copiii tratați timp de 24 săptămâni și la 13% (6/48) dintre copiii tratați timp de 48 săptămâni s-a observat o scădere față de

valorile inițiale pre-tratament > 30 a percentilei înălțimii corespunzătoare vârstei până la sfârșitul perioadei de 5 ani de urmărire pe termen lung. Referitor la greutate, începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, centilele greutății corespunzătoare vârstei au scăzut cu 1,3 și 5,5 centile în rândul copiilor tratați timp de 24 săptămâni, respectiv 48 săptămâni. Referitor la IMC, începând de la pre-tratament, până la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung, centilele IMC-ului corespunzător vârstei au scăzut cu 1,8 și 7,5 centile în rândul copiilor tratați timp de 24 săptămâni, respectiv 48 săptămâni. Scăderea valorii medii a centilei creșterii în înălțime la 1 an din perioada de urmărire pe termen lung a fost mai evidentă la copiii de vârstă prepubertară. Scăderile scorului Z pentru înălțime, greutate și IMC observate în timpul fazei de tratament în comparație cu populația standard nu au revenit în întregime la valorile normale la sfârșitul perioadei de urmărire pe termen lung în cazul copiilor tratați timp de 48 săptămâni (vezi pct. 4.4).

În faza de tratament a acestui studiu, cele mai frecvente reacții adverse la toți subiecții au fost febra (80%), cefaleea (62%), neutropenia (33%), oboseala (30%), anorexia (29%) și eritemul la locul injectării (29%). Numai 1 pacient a întrerupt tratamentul ca urmare a unei reacții adverse (trombocitopenie). Majoritatea reacțiilor adverse raportate în acest studiu au fost de intensitate ușoară sau moderată. Reacțiile adverse severe au fost raportate la 7% (8/107) dintre toți pacienții și au inclus durere la locul injectării (1%), durere în extremități (1%), cefalee (1%), neutropenie (1%) și febră (4%). Reacțiile adverse importante ca urmare a tratamentului care au apărut la această populație de pacienți au fost nervozitatea (8%), agresivitatea (3%), mânia (2%), depresia/starea depresivă (4%) și hipotiroidismul (3%), iar 5 pacienți au fost tratați cu levotiroxină pentru hipotiroidism/valori crescute ale TSH.

În asociere cu interferon alfa-2b

În studiile clinice, din 118 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 3 și 16 ani cărora li s-a administrat tratament în asociere cu interferon alfa-2b și Rebetol, 6 % au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația limitată studiată de copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți, deși există probleme specifice pediatrie referitoare la inhibarea creșterii, cum sunt scăderea centilei corespunzătoare înălțimii (scădere medie de de 9 centile) și a centilei greutății (scădere medie a centilei de 13 centile) care au fost observate pe durata tratamentului. În perioada de urmărire de 5 ani după tratament, copiii au avut o înălțime medie corespunzătoare celei de-a 44-a centilă, care este sub media populației standard și mai puțin decât creșterea inițială medie (a 48-a centilă). Douăzeci (21%) din 97 copii au avut o scădere a centilei corespunzătoare înălțimii > 15 centile, dintre care, 10 din 20 de copii au avut o scădere a centilei corespunzătoare înălțimii > 30 centile de la debutul tratamentului până la terminarea perioadei de urmărire (până la 5 ani). Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acei copii și s-a demonstrat că 12 au continuat să aibă deficit de înălțime > 15 centile, la 10 până la 12 ani după terminarea tratamentului. Pe durata tratamentului de asociere cu interferon alfa-2b și Rebetol pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii, care a avut ca rezultat o înălțime redusă la unii pacienți. În special, scăderea valorii medii a centilei corespunzătoare înălțimii de la valorile inițiale până la terminarea perioadei de urmărire a fost mai evidentă la copiii de vârstă prepubertară (vezi pct. 4.4).

În plus, ideile de suicid sau tentativa de suicid au fost raportate mai frecvent, comparativ cu pacienții adulți (2,4% față de 1%) pe durata tratamentului și timp de 6 luni de urmărire după tratament. Ca și la pacienții adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, reacțiile de la locul de injectare, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți, comparativ cu pacienții adulți. La 30% dintre pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse enumerate în **Tabelul 4** se bazează pe experiența din două studii clinice multicentrice la copii și adolescenți utilizând Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate utilizând următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4 Reacțiile adverse raportate foarte frecvent, frecvent și mai puțin frecvent în cursul studiilor clinice la copii și adolescenți privind Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b	
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Foarte frecvente:	Infecții virale, faringită
Frecvente:	Infecție fungică, infecții bacteriene, infecții pulmonare, nazofaringită, faringită streptococică, otită medie, sinuzită, abcese dentare, gripă, herpes oral, herpes simplex, infecții de tract urinar, vaginită, gastroenterită
Mai puțin frecvente:	Pneumonie, ascaridioză, enterobiază, herpes zoster, celulită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente:	Neoplasm nespecificat
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Anemie, neutropenie
Frecvente:	Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente:	Hipotiroidism
Frecvente:	Hipertiroidism, virilism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie, creșterea apetitului alimentar, scăderea apetitului alimentar
Frecvente:	Hipertrigliceridemie, hiperuricemie
Tulburări psihice	
Foarte frecvente:	Depresie, insomnie, labilitate emoțională
Frecvente:	Ideație suicidară, agresivitate, confuzie, tulburări de afect, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, alterarea dispoziției, neliniște, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Mai puțin frecvente:	Comportament anormal, stare depresivă, tulburări emoționale, frică, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee, amețeli
Frecvente:	Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezii, hipoestezii, hiperestezii, tulburări de concentrare, somnolență, tulburări ale atenției, calitate slabă a somnului
Mai puțin frecvente:	Nevralgie, letargie, hiperactivitate psihomotorie
Tulburări oculare	
Frecvente:	Conjunctivită, durere oculară, tulburări de vedere, tulburări ale glandei lacrimale
Mai puțin frecvente:	Hemoragie conjunctivală, prurit ocular, keratită, încetșarea vederii, fotofobie
Tulburări ale auzului și de echilibru	
Frecvente:	Vertij

 Tabelul 4 Reacțiile adverse raportate foarte frecvent, frecvent și mai puțin frecvent în cursul studiilor clinice la copii și adolescenți privind Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b	
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Tahicardie, palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Paloare, eritem facial
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut, durere faringo-laringiană
Mai puțin frecvente:	Wheezing, disconfort nazal
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente:	Dureri abdominale, dureri abdominale superioare, vărsături, diaree, greață
Frecvente:	Ulcerații bucale, stomatită ulcerativă, stomatită, stomatită aftoasă, dispepsie, cheiloză, glosită, reflux gastroesofagian, tulburări rectale, tulburări gastro-intestinale, constipație, scaune moi, durere de dinți, afecțiuni dentare, disconfort gastric, durere orală.
Mai puțin frecvente:	Gingivită
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Mai puțin frecvente:	Hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Alopecie, erupție cutanată tranzitorie
Frecvente:	Prurit, reacții de fotosensibilitate, erupție maculopapulară, eczeme, hiperhidroză, acnee, afecțiuni ale pielii, afecțiuni ale unghiilor, modificări de culoare a pielii, xerodermie, eritem, echimoze
Mai puțin frecvente:	Tulburări de pigmentare, dermatită atopică, exfolierea tegumentului
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Artralgiile, mialgiile, durere musculo-scheletică
Frecvente:	Dureri la extremități, dureri de spate, contractură musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Enurezis, tulburări micționale, incontinență urinară, proteinurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente:	<u>Femei</u> : amenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale. <u>Bărbați</u> : durere testiculară
Mai puțin frecvente:	<u>Femei</u> : dismenoree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Oboseală, frisoane, febră, boală pseudo-gripală, astenie, stare generală de rău, iritabilitate
Frecvente:	Durere toracică, edeme, durere, senzație de frig
Mai puțin frecvente:	Disconfort toracic, durere facială

Tabelul 4 Reacțiile adverse raportate foarte frecvent, frecvent și mai puțin frecvent în cursul studiilor clinice la copii și adolescenți privind Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b	
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scăderea vitezei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzută pentru vârstă)
Frecvente:	Creșterea nivelului sanguin al hormonului stimulant tiroidian, creșterea tiroglobulinei
Mai puțin frecvente:	Valori pozitive ale anticorpilor antitiroidieni
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Lacerații cutanate
Mai puțin frecvente:	Contuzii

Cele mai multe dintre modificările valorilor de laborator în studiile clinice cu Rebetol/peginterferon alfa-2b au fost ușoare sau moderate. Scăderea valorilor hemoglobinei, a celulelor albe, plachetelor sanguine, neutrofilelor și creșterea bilirubinei pot necesita reducerea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2). Deși în studiile clinice, la anumiți pacienți tratați cu Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b, au fost observate modificări ale valorilor de laborator, acestea au revenit la valorile inițiale în câteva săptămâni de la terminarea tratamentului.

Adulți

Reacțiile adverse raportate cu o frecvență $\geq 10\%$ la pacienții adulți tratați cu Rebetol capsule în asociere cu interferon alfa-2b sau interferon alfa-2b pegilat timp de un an au fost, de asemenea, raportate la copii și adolescenți. Profilul reacțiilor adverse a fost, de asemenea, similar la incidențe mai mici.

Administrarea concomitentă a ribavirinei cu medicamente antivirale cu acțiune directă (AAD)

Pe baza analizei datelor privind siguranța rezultate din studiile clinice efectuate la adulți cu AAD administrate concomitent cu ribavirină, cele mai frecvente reacții adverse identificate ca fiind asociate cu ribavirina au fost anemie, greață, vărsături, astenie, oboseală, insomnie, tuse, dispnee, prurit și erupție cutanată tranzitorie. Cu excepția anemiei, majoritatea acestor reacții adverse nu au fost grave și s-au remis fără întreruperea tratamentului.

Lista tabelară a reacțiilor adverse la adulți

Reacțiile adverse enumerate în **Tabelul 5** se bazează pe experiența din studiile clinice la pacienți adulți, cărora nu li s-a administrat anterior tratament, tratați timp de un an și pe utilizarea după punerea pe piață. O parte din reacțiile adverse, atribuite, în general, terapiei cu interferon dar care au fost raportate în contextul tratamentului hepatitei C (în asociere cu Rebetol) sunt, de asemenea, enumerate pentru referință în **Tabelul 5**. Pentru reacțiile adverse atribuibile monoterapiei cu interferoni vă rugăm să consultați RCP-urile peginterferon alfa-2b și interferon alfa-2b. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate utilizând următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5 Reacțiile adverse raportate în cursul studiilor clinice sau după introducerea pe piață, privind Rebetol cu interferon alfa-2b sau interferon alfa-2b pegilat	
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Foarte frecvente:	Infecții virale, faringită
Frecvente:	Infecție bacteriană (incluzând septicemie), infecție

 Tabelul 5 Reacțiile adverse raportate în cursul studiilor clinice sau după introducerea pe piață, privind Rebetol cu interferon alfa-2b sau interferon alfa-2b pegilat	
	fungică, gripă, infecția tractului respirator, bronșită, herpes simplex, sinuzită, otită medie, rinită, infecția tractului urinar
Mai puțin frecvente:	Infecția tractului respirator inferior
Rare:	Pneumonie*
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente:	Neoplasm nespecificat
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Anemie, neutropenie
Frecvente:	Anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie
Foarte rare:	Anemie aplastică*
Cu frecvență necunoscută:	Aplazie exclusivă a liniei eritrocitare, purpură trombocitopenică idiopatică, purpură trombotică trombocitopenică
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente:	Hipersensibilitate la medicament
Foarte rare:	Sarcoidoză*, poliartrită reumatoidă (nouă sau agravată)
Cu frecvență necunoscută:	Sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematos sistemic, vasculită, reacții acute de hipersensibilitate incluzând urticarie, edem angioneurotic, bronhoconstricție, anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Hipotiroidism, hipertiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie, hiperuricemie, hipocalcemie, deshidratare, creșterea apetitului alimentar
Mai puțin frecvente:	Diabet zaharat, hipertrigliceridemie*
Tulburări psihice	
Foarte frecvente:	Depresie, anxietate, labilitate emoțională, insomnie
Frecvente:	Ideație suicidară, psihoză, comportament agresiv, confuzie, agitație, furie, tulburări ale dispoziției, comportament anormal, nervozitate, tulburări de somn, libidou scăzut, apatie, vise anormale, plâns
Mai puțin frecvente:	Tentative de suicid, atacuri de panică, halucinații
Rare:	Boală bipolară
Foarte rare:	Sinucidere*
Cu frecvență necunoscută:	Ideație de omucidere*, manie*, tulburări ale statusului mental
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee, amețeli, uscăciunea mucoasei bucale, tulburări de concentrare
Frecvente:	Amnezie, afectarea memoriei, sincopă, migrenă, ataxie, parestezii, disfonie, pierderea gustului, hipoestezii, hiperestezii, hipertonie, somnolență, tulburări de atenție, tremor, disgeuzie
Mai puțin frecvente:	Neuropatie, neuropatie periferică
Rare:	Convulsii
Foarte rare:	Hemoragie cerebrovasculară*, ischemie cerebrovasculară*, encefalopatie*, polineuropatie*

Tabelul 5 Reacțiile adverse raportate în cursul studiilor clinice sau după introducerea pe piață, privind Rebetol cu interferon alfa-2b sau interferon alfa-2b pegilat	
Cu frecvență necunoscută:	Pareză facială, mononeuropatii
Tulburări oculare	
Frecvente:	Tulburări de vedere, vedere încețoșată, conjunctivită, iritație oculară, durere oculară, tulburări de vedere, tulburări ale glandei lacrimale, uscăciune oculară
Rare:	Hemoragii retiniene*, retinopatii (incluzând edem macular)*, ocluzie de arteră retiniană*, ocluzie de venă retiniană*, nevrită optică*, edem papilar*, pierderea acuității vizuale sau diminuarea câmpului vizual*, exsudate retiniene
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Vertij, afectarea/pierderea auzului, tinitus, otalgii
Tulburări cardiace	
Frecvente:	Palpitații, tahicardie
Mai puțin frecvente:	Infarct miocardic
Rare:	Cardiomiopatie, aritmii*
Foarte rare:	Ischemie cardiacă*
Cu frecvență necunoscută:	Revărsat pericardic*, pericardită*
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, eritem facial
Rare:	Vasculită
Foarte rare:	Ischemie periferică*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente:	Dispnee, tuse
Frecvente:	Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie de tract respirator, congestie sinuzală, congestie nazală, rinoree, secreții crescute în tractul respirator superior, durere faringo-laringiană, tuse neproductivă
Foarte rare:	Infiltrate pulmonare*, pneumonie*, pneumonie interstițială*
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale
Frecvente:	Stomatită ulcerativă, stomatită, ulcerații bucale, colită, durere la nivelul cadranului superior drept, dispepsie, reflux gastroesofagian*, glosită, cheilită, balonare, sângerări gingivale, gingivită, scaune moi, afecțiuni ale dinților, constipație, meteorism
Mai puțin frecvente:	Pancreatită*, durere bucală
Rare:	Colită ischemică
Foarte rare:	Colită ulcerativă*
Cu frecvență necunoscută:	Tulburări parodontale, afecțiuni dentare, pigmentarea limbii
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Hepatomegalie, icter, hiperbilirubinemie*
Foarte rare:	Hepatotoxicitate (incluzând fatală)*

Reacțiile adverse raportate în cursul studiilor clinice sau după introducerea pe piață, privind Rebetol cu interferon alfa-2b sau interferon alfa-2b pegilat	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Alopecie, prurit, uscăciunea pielii, erupție cutanată tranzitorie
Frecvente:	Psoriazis, agravarea psoriazisului, eczeme, reacții de fotosensibilitate, erupție maculopapulară, erupție eritematoasă, transpirații nocturne, hiperhidroză, dermatită, acnee, furuncule, eritem, urticarie, afecțiuni ale pielii, echimoze, hipersudorație, textură anormală a părului, afecțiuni ale unghiilor*
Rare:	Sarcoidoză cutanată
Foarte rare:	Sindrom Stevens Johnson*, necroliză epidermică toxică*, eritem polimorf*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, durere musculo-scheletică
Frecvente:	Boală artrozică, durere de spate, spasm muscular, dureri ale extremităților
Mai puțin frecvente:	Durere osoasă, slăbiciune musculară
Rare:	Rabdomioliză*, miozită*
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Micțiuni frecvente, poliurie, urină anormală
Rare:	Disfuncție renală*, insuficiență renală*
Foarte rare:	Sindrom nefrotic*
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente:	<u>Femei</u> : amenoree, menoragie, tulburări menstruale, dismenoree, mastodinie, tulburări ovariene, tulburări vaginale. <u>Bărbați</u> : impotență, prostatită, disfuncție erectilă. Disfuncție sexuală (neprecizată)*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Oboseală, frisoane, febră, afecțiuni pseudo-gripale, astenie, iritabilitate
Frecvente:	Durere toracică, disconfort toracic, edeme periferice, stare de rău, senzație anormală, sete
Mai puțin frecvente:	Edem facial
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente:	Scădere în greutate
Frecvente:	Murmur cardiac

* Deoarece Rebetol a fost prescrisă întotdeauna cu un interferon alfa și reacțiile adverse medicamentoase enumerate incluzând cele din experiența după punerea pe piață nu permit cuantificarea exactă a frecvenței, frecvența raportată mai sus provine din studiile clinice care au utilizat Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b (pegilat sau non-pegilat)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studii clinice, la unii pacienți tratați cu Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b au fost observate creșteri ale acidului uric și ale valorilor bilirubinei indirecte, asociate hemolizei, dar valorile au revenit la nivelul inițial în interval de 4 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice efectuate cu Rebetol utilizat în asociere cu interferon alfa-2b, supradoza maximă raportată a fost de 10 g Rebetol (50 capsule a câte 200 mg) și 39 milioane UI de interferon alfa-2b (13 injecții subcutanate a câte 3 milioane UI fiecare), administrată într-o singură zi, de către un pacient într-o tentativă suicidală. Pacientul a fost ținut sub observație timp de două zile în secția de urgență, timp în care nu a fost semnalată nicio reacție adversă determinată de supradoză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu VHC, codul ATC: J05AP01.

Mecanism de acțiune

Ribavirina (Rebetol) este un analog nucleozidic de sinteză care a demonstrat activitate *in vitro* împotriva unor virusuri ARN și ADN. Nu se cunoaște mecanismul prin care Rebetol în asociere cu alte medicamente își exercită efectele împotriva VHC. În cadrul mai multor studii clinice, preparatele orale de Rebetol administrate în monoterapie au fost investigate în tratarea hepatitei cronice C. Rezultatele acestor studii au arătat că monoterapia cu Rebetol nu a avut efect asupra eliminării virusului hepatitei (ARN-VHC) sau nu a produs ameliorarea histologiei hepatice după 6 până la 12 luni de tratament și 6 luni de analize de urmărire.

Eficacitate și siguranță clinică în studiile clinice la copii și adolescenți

În actualul RCP este detaliată doar descrierea modului de utilizare al Rebetol în asociere cu (peg)interferon alfa-2b de la studierea inițială:

Copii și adolescenți

Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b

Pe baza genotipului VHC și a încărcării virale inițiale, într-un studiu multicentric au fost înrolați copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani cu hepatită cronică C compensată și ARN-VHC detectabil și au fost tratați cu Rebetol 15 mg/kg și zi plus interferon alfa-2b pegilat 60 μg/m² o dată pe săptămână pentru o perioadă de 24 săptămâni sau 48 săptămâni. Toți pacienții trebuiau să fie urmăriți pentru o perioadă de 24 de săptămâni după tratament. Tratamentul a fost administrat la un număr total de 107 pacienți dintre care 52% au fost femei, 89% caucazieni, 67% au avut VHC genotipul 1 și 63% au avut o vârstă mai mică de 12 ani. Populația înrolată a inclus în principal copii cu hepatită C de intensitate ușoară sau moderată. Din cauza lipsei datelor la copii cu progresie severă a bolii și a riscului potențial de reacții adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii terapeutice dintre Rebetol și interferonul pegilat alfa-2b trebuie evaluat cu atenție în această populație (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8). Rezultatele studiului sunt prezentate în **Tabelul 6**.

Tabelul 6 Ratele de răspuns virologic susținut (n ^{a,b} (%)) la copii și adolescenți netratați anterior, în funcție de genotip și durata tratamentului – Toți subiecții n = 107		
	24 săptămâni	48 săptămâni
Toate genotipurile	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotipul 1	-	38/72 (53%)
Genotipul 2	14/15 (93%)	-
Genotipul 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotipul 4	-	4/5 (80%)

a: Răspunsul la tratament a fost definit ca valoare nedetectabilă a ARN-VHC la 24 săptămâni după tratament, limita inferioară de detecție = 125 UI/ml.

b: n = numărul de respondenți/numărul de subiecți cu un anumit genotip și durata de tratament alocată.

c: Pacienților cu genotip 3 și încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml) urma să li se administreze tratament pentru o perioadă de 24 săptămâni în timp ce acelor pacienți cu genotipul 3 și încărcătură virală mare (≥ 600000 UI/ml) urma să li se administreze tratament pentru o perioadă de 48 săptămâni.

Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani cu hepatită cronică C, compensată și valori detectabile ARN-VHC (evaluate prin laboratorul central utilizând un test de cercetare TC PCR), au fost înrolați în două studii multicentrice și au fost tratați cu Rebetol 15 mg/kg și zi și interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de 3 ori pe săptămână timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57% de sex masculin, 80% caucazieni și 78% genotip 1, 64% cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară spre moderată. În cele două studii clinice multicentrice, ratele de răspuns virologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților (**Tabelul 7**). Din cauza lipsei datelor din aceste două studii clinice multicentrice la copii cu progresie severă a bolii și a potențialului reacțiilor adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de Rebetol și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8). Rezultatele studiului sunt prezentate în **Tabelul 7**.

Tabelul 7. Răspunsul virologic susținut la pacienții copii și adolescenți netratați anterior	
	Rebetol 15 mg/kg și zi + interferon alfa-2b 3 milioane UI/m² de 3 ori pe săptămână
Răspuns Global ^a (n = 118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n = 92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

* Număr (%) de pacienți

a. Definit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare TC PCR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

Date privind eficacitatea pe termen lung

Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b

Un studiu observațional de urmărire pe termen lung cu durata de 5 ani a înrolat 94 pacienți copii și adolescenți cu hepatită cronică C după tratament într-un studiu multicentric. Dintre aceștia, șaiszeci și trei au prezentat răspuns susținut. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua anual durabilitatea răspunsului virologic susținut (RVS) și de a estima impactul negativității virale continue asupra rezultatelor clinice pentru pacienții care au avut răspuns susținut la 24 săptămâni după tratamentul de 24 sau 48 săptămâni cu asocierea peginterferon alfa-2b și ribavirină. La sfârșitul celor 5 ani, 85% (80/94) dintre pacienții înrolați și 86% (54/63) dintre pacienții cu răspuns susținut au încheiat studiul. Niciunul dintre pacienții copii și adolescenți cu RVS nu a recidivat pe parcursul perioadei de urmărire de 5 ani.

Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b

Un studiu observațional de urmărire pe termen lung cu durata de 5 ani a înrolat 97 de pacienți copii și adolescenți cu hepatită cronică C după tratament în două studii multicentrice menționate anterior. Șaptezeci la sută (68/97) dintre subiecții înrolați au terminat acest studiu, dintre care 75% (42/56) au avut răspuns susținut. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua anual durabilitatea răspunsului virologic susținut (RVS) și de a estima impactul negativității virale continue asupra rezultatelor clinice pentru pacienții care au avut răspuns susținut la 24 săptămâni după tratamentul de 48 de săptămâni cu asocierea interferon alfa-2b și ribavirină. Toți, cu excepția unui pacient pediatric, au rămas în categoria cu răspuns virologic susținut în timpul perioadei de urmărire pe termen lung după terminarea tratamentului cu interferon alfa-2b plus ribavirină. Valoarea estimată Kaplan-Meier pentru răspunsul virologic susținut pe o perioadă de 5 ani este 98% [Î 95%: 95%, 100%], pentru pacienții copii și adolescenți tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină. În plus, 98% dintre pacienți (51/52) cu niveluri ALT normale la săptămâna 24 de urmărire au menținut niveluri ALT normale la ultima vizită.

RVS după tratamentul infecției cronice cu VHC cu interferon alfa-2b non-pegilat asociat cu Rebetol determină îndepărtarea pe termen lung a virusului, asigurând rezolvarea infecției hepatice și „vindecarea” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu elimină apariția evenimentelor hepatice la pacienți cu ciroză (incluzând carcinomul hepatic).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Într-un studiu încrucișat, cu ribavirină în doză unică, efectuat la subiecți adulți sănătoși, soluția orală și capsulele s-au dovedit a fi bioechivalente.

Absorbție

Ribavirina se absoarbe rapid după administrarea orală a unei singure doze (valoarea medie a T_{max} = 1,5 ore), urmând o distribuție rapidă și faze de eliminare prelungite (timpii de înjumătățire în cazul unei singure doze, pentru absorbție, distribuție și eliminare sunt de 0,05, 3,73 și, respectiv, 79 ore). Absorbția este foarte bună; aproximativ 10% dintr-o doză de compus radioactiv se excretă prin scaun. Totuși, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 45 %-65 %, probabil datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. Există o relație liniară între doză și ASC_{tr} după doze unice de 200-1200 mg de ribavirină. Volumul de distribuție este de aproximativ 5000 l. Ribavirina nu se leagă de proteinele plasmatice.

Distribuție

Transportul ribavirinei în compartimentele non-plasmatice a fost studiat mai ales la nivelul hematiilor și a fost identificat ca fiind realizat în principal prin intermediul unui transportor nucleozidic de echilibrare de tip e_s . Acest tip de transportor este prezent practic pe aproape toate tipurile de celule și poate fi responsabil de volumul mare de distribuție al ribavirinei. Raportul dintre concentrațiile de ribavirină din sângele integral:plasmă este de aproximativ 60:1; ribavirina se găsește în exces în sângele integral sub formă de nucleotide ale ribavirinei sechestrate în eritrocite.

Metabolizare

Ribavirina prezintă două căi de metabolizare: 1) o cale de fosforilare reversibilă; 2) o cale de degradare, implicând deribozilarea și hidroliza amidică, cu formarea unui metabolit de tip triazol carboxiacid. Ribavirina, cât și metabolii săi, triazol carboxamid și triazol acid carboxilic, sunt excretați, de asemenea, renal.

Ribavirina prezintă o variabilitate farmacocinetică mare inter- și intraindividuală după administrarea unor doze orale unice (variabilitatea intraindividuală fiind de aproximativ 30%, atât în ceea ce privește ASC, cât și C_{max}), ceea ce se poate datora metabolizării extensive la primul pasaj și transferului în interiorul și în afara compartimentului intravascular.

Eliminare

La doze multiple, ribavirina se acumulează extensiv în plasmă, cu un raport ASC_{12h} pentru doze multiple de șase ori mai mare față de valoarea ariei pentru doza unică. În cazul administrării orale a 600 mg de două ori pe zi, concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ patru săptămâni, valoarea medie a acesteia fiind de aproximativ 2200 ng/ml. După întreruperea administrării, timpul de înjumătățire a fost de aproximativ 298 ore, ceea ce reflectă, probabil, eliminarea lentă din compartimentele non-plasmaticice.

Transfer în lichidul seminal

A fost studiat transferul ribavirinei în lichidul seminal. Concentrația de ribavirină în lichidul seminal este de aproximativ două ori mai mare comparativ cu cea din ser. Cu toate acestea, a fost estimată expunerea sistemică la ribavirină a partenerii unui pacient tratat, după un act sexual penetrant, și s-a dovedit a fi extrem de limitată comparativ cu concentrația plasmatică terapeutică a ribavirinei.

Efectul alimentelor

Biodisponibilitatea unei doze unice de ribavirină administrată pe cale orală a fost crescută prin administrarea concomitentă a unor alimente bogate în lipide (atât ASC_{tf} , cât și C_{max} au crescut cu 70%). Este posibil ca biodisponibilitatea crescută observată în acest studiu să se fi datorat tranzitului întârziat al ribavirinei sau pH-ului modificat. Nu se cunoaște relevanța clinică a rezultatelor acestui studiu cu doză unică. În cadrul studiilor pivot privind eficacitatea clinică, pacienții au fost instruiți să își administreze ribavirină împreună cu alimentele pentru a atinge concentrația plasmatică maximă de ribavirină.

Funcție renală

Conform datelor publicate, parametrii farmacocinetici după administrarea dozelor unice de ribavirină au fost modificați (ASC_{tf} și C_{max} crescute) la pacienții cu disfuncție renală, în comparație cu cei din grupul martor (clearance al creatininei > 90 ml/minut). Valoarea medie ASC_{tf} a fost de trei ori mai mare la subiecții cu clearance al creatininei între 10 și 30 ml/min, comparativ cu grupul martor. La subiecții cu clearance-ul creatininei între 30 și 50 ml/min, ASC_{tf} a fost de două ori mai mare comparativ cu grupul martor. Acest fenomen pare să fie datorat diminuării clearance-ului aparent la acești pacienți. Concentrațiile de ribavirină nu sunt modificate esențial de hemodializă.

Funcție hepatică

Parametrii farmacocinetici după administrarea dozelor unice de ribavirină la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară, moderată sau severă (clasificarea Child-Pugh A, B sau C) sunt similari cu cei de la grupul martor.

Copii și adolescenți:

Rebetol în asociere cu peginterferon alfa-2b

Proprietățile farmacocinetice ale Rebetol și peginterferon alfa-2b după administrarea în doze repetate la copii și adolescenți cu hepatită cronică C au fost evaluate în timpul unui studiu clinic. La copii și adolescenți cărora li s-a administrat o doză de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ și săptămână de peginterferon alfa-2b ajustată pe baza suprafeței corporale, raportul estimat al expunerii în timpul intervalului de administrare, transformat logaritmic, se preconizează a fi cu 58% (Î 90%: 144-177%) mai mare decât cel observat la adulți cărora li se administrează 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și săptămână. Datele farmacocinetice ale Rebetol (standardizat conform schemei de dozare) în acest studiu au fost similare cu cele raportate într-un studiu anterior cu Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b la copii și adolescenți și la pacienții adulți.

Rebetol în asociere cu interferon alfa-2b

Proprietățile farmacocinetice în cazul administrării de doze repetate de Rebetol capsule și interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu hepatită cronică C cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 8**. Farmacocinetica Rebetol și interferon alfa-2b (normalizare doze) sunt similare la adulți și copii sau adolescenți.

Tabelul 8. Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici după doze repetate (VC%) pentru interferon alfa-2b și Rebetol capsule când sunt administrate la pacienți copii și adolescenți cu hepatită cronică C

Parametru	Rebetol 15 mg/kg și zi fracționat în 2 doze (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 milioane UI/m ² de 3 ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru Rebetol; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru interferon alfa-2b

5.3 Date preclinice de siguranță

Ribavirina

La toate speciile de animale la care s-au efectuat studii, s-a observat că ribavirina este embriotoxică și/sau teratogenă, la doze cu mult sub cele recomandate la om. S-au observat malformații ale craniului, palatului, ochilor, maxilarului, membrilor, scheletului și tractului gastro-intestinal. Incidența și severitatea efectelor teratogene au crescut cu creșterea dozei de ribavirină. Supraviețuirea fătului și a puilor a fost scăzută.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă efectuat la șobolani, s-a demonstrat că puii la care s-au administrat doze de 10, 25 și 50 mg/kg de ribavirină în perioada postnatală, între ziua a 7-a până la a 63-a, au dezvoltat o scădere dependentă de doză a creșterii globale, care s-a manifestat în consecință printr-o scădere ușoară a greutateii corporale, a distanței vertex-coccis și a lungimii osului. La sfârșitul perioadei de recuperare, modificările de la nivelul tibiei și femurului au fost minime, deși în ansamblu au fost semnificative statistic, comparativ cu grupul de control la masculi la toate mărimile de doză, iar la femele la cele două doze superioare, comparativ cu grupul de control. Nu au fost observate efecte histopatologice asupra osului. Nu au fost observate efecte ale ribavirinei privind dezvoltarea neuro-comportamentală sau reproductivă. Concentrațiile plasmatice atinse la puii de șobolan au fost mai mici decât concentrațiile plasmatice înregistrate la om la doze terapeutice.

În studiile efectuate la animale, principala țintă a toxicității ribavirinei au fost eritrocitele. Anemia apare la scurt timp de la inițierea tratamentului, dar este rapid reversibilă după încetarea sa.

În cadrul unor studii cu o durată de 3 și 6 luni la șoareci, în scopul investigării efectelor induse de ribavirină asupra testiculelor și spermei, s-au observat anomalii ale spermei în cazul administrării unor doze de 15 mg/kg și mai mari. La animale, aceste doze produc expuneri sistemice cu mult sub cele obținute la om prin administrarea unor doze terapeutice. După întreruperea tratamentului, recuperarea practic totală față de toxicitatea testiculară a ribavirinei s-a produs în decurs de unu sau două cicluri de spermatogeneză (vezi pct. 4.6).

Studiile privind genotoxicitatea au demonstrat că ribavirina are o oarecare acțiune genotoxică. Ribavirina s-a dovedit activă în testul de transformare *in vitro* Balb/3T3. Acțiunea genotoxică a fost observată în testul limfomului la șoarece și, la doze de 20-200 mg/kg, în testul micronucleelor la șoarece. Testarea letalității dominante la șobolan a fost negativă, ceea ce arată că dacă se produc mutații, acestea nu se transmit prin gameții masculini.

Studiile convenționale de carcinogenitate la rozătoare, cu expuneri mici – comparativ cu expunerea umană în condiții terapeutice (factor 0,1 la șobolani și 1 la șoareci), nu au arătat un potențial carcinogen al ribavirinei. În plus, într-un studiu de carcinogenitate de 26 săptămâni, care a folosit modelul de șoarece heterozigot p53 (+/-), ribavirina nu a indus tumori la doza maximă tolerată de 300 mg/kg (factorul de expunere plasmatică de aproximativ 2,5 comparativ cu expunerea umană). Aceste studii sugerează că este puțin probabil ca ribavirina să aibă un potențial carcinogen la oameni.

Ribavirină plus interferon

Administrarea asocierii ribavirină și peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b nu a produs nicio manifestare toxică neașteptată față de administrarea fiecărui medicament în parte. Modificarea majoră produsă de tratament a fost o anemie ușoară până la moderată reversibilă, a cărei severitate a fost mai mare decât cea produsă de fiecare dintre substanțele active administrate în monoterapie.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu

Acid citric anhidru

Benzoat de sodiu (E 211)

Glicerol

Zahăr

Sorbitol lichid (cristalizat) (E 420)

Propilenglicol (E 1520)

Apă purificată

Aromatizant natural și artificial cu gust de gumă de mestecat, conținând alcool benzilic (E 1519) și propilenglicol.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

În uz: după prima deschidere a flaconului medicamentul trebuie utilizat în decurs de o lună.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului, vezi pct. 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună (culoare EP, sticlă tip IV, F. Eur.) având capacitatea de 118 ml, care conține 100 ml Rebetol soluție orală.

Capacul este prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și sigiliu exterior din polipropilenă.

Seringa pentru administrare orală, cu capacitatea de 10 ml, este alcătuită dintr-un tub din polietilenă naturală și un piston de culoare albă din polistiren. Seringa este marcată începând de la 1,5 ml până la 10 ml, cu subdiviziuni de 0,5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/107/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 ianuarie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Aprilie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei pentru capsule

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei pentru soluția orală

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

REBETOL – 84, 112, 140, 168 capsule

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebetol 200 mg capsule
ribavirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține ribavirină 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

84 capsule
112 capsule
140 capsule
168 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rebetol 200 mg capsule

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Ambalaj primar (blister)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebetol 200 mg capsule
ribavirină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Rebetol soluție orală 40 mg/ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rebetol 40 mg/ml soluție orală
ribavirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml soluție orală conține ribavirină 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține alcool benzilic, propilenglicol, benzoat de sodiu, sodiu, sorbitol lichid (cristalizat), zahăr.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție orală

1 flacon a 100 ml
seringă dozatoare a 10 ml pentru administrare orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/107/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rebetol 40 mg/ml soluție orală

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Rebetol 40 mg/ml soluție orală

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rebetol 40 mg/ml soluție orală
ribavirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml soluție orală conține ribavirină 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține alcool benzilic, propilenglicol, benzoat de sodiu, sodiu, sorbitol lichid (cristalizat), zahăr.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție orală
100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/107/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Rebetol 200 mg capsule ribavirină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rebetol și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebetol
3. Cum să utilizați Rebetol
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rebetol
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rebetol și pentru ce se utilizează

Rebetol capsule conține substanța activă ribavirină. Acest medicament oprește înmulțirea virusului hepatitei C. Rebetol nu trebuie utilizat de unul singur.

În funcție de ce fel de genotip de virus hepatic C aveți, medicul dumneavoastră poate alege să vă trateze cu o asociere dintre acest medicament cu alte medicamente. Pot exista unele limitări suplimentare ale tratamentului dacă dumneavoastră ați fost sau nu ați fost tratat anterior pentru infecția cronică cu virus hepatic C. Medicul dumneavoastră vă va recomanda cea mai bună schemă de tratament.

Asocierea dintre Rebetol și alte medicamente este utilizată pentru a trata pacienții adulți care au hepatită cronică C (VHC).

Rebetol poate fi utilizat la copii și adolescenți (copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți) care nu au fost tratați anterior și care nu prezintă afecțiuni severe ale ficatului.

Pentru pacienții pediatrici (copii și adolescenți) care au o greutate mai mică de 47 kg este disponibilă forma de soluție.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebetol

Nu utilizați Rebetol

Nu luați Rebetol dacă oricare din următoarele vi se potrivesc dumneavoastră sau copilului de care aveți grijă.

Dacă nu sunteți sigur, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului** înainte de a utiliza Rebetol.

- sunteți **alergic** la ribavirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- sunteți **gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă** (vezi secțiunea „Sarcina și alăptarea”).
- **alăptați**.
- ați avut probleme severe **ale inimii** în ultimele 6 luni.
- prezentați orice **tulburări ale sângelui**, cum ar fi anemie (număr redus de celule sanguine), talasemie, siclemie.

Atenționare: Vă rugăm să citiți subpunctul „Nu utilizați” din prospectul altor medicamente utilizate în asociere cu acest medicament.

Atenționări și precauții

Există mai multe reacții adverse grave asociate cu tratamentul combinat de ribavirină cu (peg)interferon alfa. Acestea includ:

- Reacții adverse psihice și la nivelul sistemului nervos central (cum sunt depresie, idei suicidare, tentativă de suicid și comportament agresiv, etc.). Solicitați asistență de urgență dacă observați că deveniți deprimat sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament. Puteți lua în considerare să rugați un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute și să semnaleze semne de depresie sau modificări ale comportamentului dumneavoastră
- Tulburări severe la nivelul ochilor
- Tulburările dentare și parodontale: Au fost raportate afecțiuni dentare și gingivale la pacienții tratați cu Rebetol în asociere cu (peg)interferon alfa-2b. Este necesar să vă spălați bine pe dinți de două ori pe zi și să efectuați examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după.
- Incapacitatea de a ajunge la înălțimea de adult poate să apară la unii copii și adolescenți
- Creșterea valorii hormonului produs de tiroidă (TSH) la copii și adolescenți

Copii și adolescenți

Dacă aveți grijă de un copil și medicul dumneavoastră decide să nu întârzie începerea tratamentului asociat cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b până la vârsta adultă, este important să înțelegeți că acest tratament combinat determină o întârziere a creșterii, care poate fi ireversibilă la unii pacienți.

În plus, următoarele evenimente au avut loc la pacienții care utilizează Rebetol:

Hemoliză: Rebetol poate determina o scădere a numărului de celule roșii din sânge determinând anemie, care poate afecta funcția inimii sau agrava simptomele bolilor de inimă.

Pancitopenie: Rebetol poate determina o scădere a trombocitelor și a numărului de celule roșii și albe din sânge atunci când este utilizat în asociere cu peginterferon.

Vi se vor face în mod **regulat teste sanguine** pentru a verifica funcția rinichiului, a ficatului sau a sângelui dumneavoastră.

- Testele sanguine vor fi efectuate în mod regulat pentru a ajuta medicul să știe dacă acest tratament are efect.
- În funcție de rezultatele acestor teste, medicul dumneavoastră poate modifica/ajusta numărul de capsule pe care dumneavoastră sau copilul pe care îl aveți în grijă trebuie să le luați, vă poate prescrie o altă mărime de ambalaj din acest medicament și/sau modificadurata tratamentului.
- Dacă prezentați sau dezvoltați afecțiuni renale sau hepatice severe, acest tratament va fi oprit.

Solicitați **imediat** ajutor medical dacă apar simptome de reacție alergică severă (cum sunt dificultăți în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timp ce urmați acest tratament.

Adresați-vă medicului dacă dumneavoastră sau copilul de care aveți grijă:

- sunteți femeie la vârsta **fertilă** (vezi subpunctul „Sarcina și alăptarea”)

- sunteți **bărbat** și partenera dumneavoastră este la vârsta fertilă (vezi subpunctul „Sarcina și alăptarea”).
- ați avut anterior o boală **a inimii** gravă sau aveți o boală a inimii.
- aveți o altă afecțiune **a ficatului** gravă, în plus față de hepatita cronică C.
- dacă aveți probleme cu **rinichii**.
- aveți infecție cu **HIV** (virusul imunodeficienței umane) sau ați avut vreodată orice alte probleme cu sistemul imunitar.

Vă rugăm să consultați prospectul (peg)interferon alfa pentru informații detaliate privind aceste aspecte de siguranță.

Atenționare: Vă rugăm să citiți subpunctul „Atenționări și precauții” din prospectul altor medicamente utilizate concomitent cu Rebetol înainte de a începe tratamentul asociat.

Utilizarea la copii și adolescenți

Dacă greutatea copilului este mai mică de 47 kg sau nu poate înghiți, Rebetol soluție orală este disponibil.

Rebetol împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul de care aveți grijă, luați, ați luat recent sau urmează să luați:

- azatioprină, un medicament care suprimă sistemul imunitar, în asociere cu Rebetol poate crește riscul de a dezvolta tulburări sanguine severe.
- medicamente împotriva **virusului imunodeficienței umane** (HIV) [inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (**INRT**) și/sau terapie antiretrovirală combinată (**TARC**)]:
 - Utilizarea acestui medicament în asociere cu un interferon alfa și cu un medicament anti-HIV poate crește riscul de acidoză lactică, insuficiență hepatică și apariția de anomalii sanguine (reducerea numărului de celule roșii care transportă oxigen, a anumitor celule albe care luptă împotriva infecțiilor și a celulelor pentru coagularea sanguină, denumite plachete).
 - În ce privește tratamentul cu **zidovudină** sau **stavudină**, nu este sigur dacă acest medicament nu va modifica modul în care acționează aceste medicamente. De aceea, trebuie să vă faceți în mod regulat teste sanguine, pentru a vă asigura că infecția cu HIV nu se agravează. Dacă infecția se agravează, medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul cu Rebetol trebuie sau nu să fie schimbat. În plus, pacienții cărora li se administrează **zidovudină** și **ribavirină** în asociere cu **interferoni alfa** pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii). Astfel, nu este recomandată utilizarea zidovudinei și ribavirinei în asociere cu interferoni alfa.
 - Din cauza riscului de acidoză lactică (o acumulare de acid lactic în corp) și pancreatită, utilizarea **ribavirinei și didanozinei** nu este recomandată și utilizarea **ribavirinei și stavudinei** trebuie evitată.
 - Pacienții cu infecție concomitentă cu HIV cu boală hepatică avansată și cărora li se administrează TARC pot avea un risc crescut de înrăutățire a funcției hepatice. Adăugarea tratamentului cu un interferon alfa de unul singur sau în asociere cu ribavirină poate crește riscul la acești pacienți.

Atenționare: Vă rugăm să citiți subpunctul „Alte medicamente”, din prospectul celorlalte medicamente utilizate în asociere cu Rebetol înainte de a începe tratamentul asociat cu acest medicament.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți **gravidă**, nu trebuie să luați acest medicament. Acest medicament poate fi foarte dăunător pentru copilul dumneavoastră nenăscut (embrion).

Atât pacienții, cât și pacientele trebuie să fie **deosebit de precauți** în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- **Fete sau femei** aflate la vârsta fertilă:
Trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 9 luni după oprirea acestuia. Trebuie să folosiți metode contraceptive eficiente în cursul tratamentului și 9 luni după ultima doză. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.
- **Bărbați:**
Nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o gravidă, decât dacă **folosiți prezervativ**. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este gravidă în prezent, dar este de vârstă fertilă, trebuie să facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 6 luni după oprirea acestuia. Dumneavoastră, sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați metode contraceptive sigure în timpul tratamentului cu Rebetol și 6 luni după terminarea acestuia. Acest aspect trebuie discutat cu medicul dumneavoastră (vezi punctul „Nu utilizați Rebetol”).

Dacă sunteți o femeie care **alăptează**, nu trebuie să luați acest medicament. Întrerupeți alăptarea înainte de a începe tratamentul cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu vă afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; cu toate acestea, alte medicamente utilizate în asociere cu Rebetol pot afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Astfel, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă asocierea terapeutică vă provoacă stare de oboseală, somnolență sau confuzie.

Rebetol conține lactoză

Fiecare capsulă conține o cantitate mică de **lactoză**.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți **intoleranță la unele categorii de glucide**, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Rebetol conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Rebetol

Informații generale despre utilizarea acestui medicament:

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Nu luați mai mult decât doza recomandată și luați medicamentul pentru perioada prescrisă. Medicul dumneavoastră a stabilit doza adecvată din acest medicament, în funcție de greutatea dumneavoastră sau a copilului pe care îl aveți în grijă.

Adulți

Doza recomandată și durata tratamentului cu Rebetol depind de greutatea pacientului și medicamentele utilizate în asociere.

Utilizarea la copii și adolescenți

Dozele pentru copiii cu vârsta peste 3 ani și adolescenți depind de greutatea pacientului și de medicamentele utilizate în asociere. Doza recomandată de Rebetol utilizat în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b, este prezentată în tabelul de mai jos.

Doza de Rebetol calculată în funcție de greutatea corporală administrată în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b la copii cu vârsta peste 3 ani și adolescenți		
Dacă greutatea copilului/adolescentului este (kg)	Doza obișnuită zilnică de Rebetol	Numărul de capsule de 200 mg
47 – 49	600 mg	1 capsulă dimineața și 2 capsule seara
50 – 65	800 mg	2 capsule dimineața și 2 capsule seara
> 65	Vezi doza pentru adulți	

Luați doza recomandată pe cale orală, cu apă, în timpul mesei. Nu mestecați capsulele. Pentru copiii sau adolescenții care nu pot înghiți capsule, este disponibilă forma de soluție orală a acestui medicament.

Atenționare: Acest medicament se utilizează în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C. Pentru informații complete aveți grijă să citiți subpunctul „Cum să utilizați” din prospectul celorlalte medicamente utilizate în asociere cu Rebetol.

Dacă utilizați mai mult Rebetol decât trebuie

Informați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Rebetol

Luați/administrați doza omisă cât mai curând posibil în cursul aceleiași zile. Dacă a trecut o zi întreagă, întrebați-l pe medicul dumneavoastră. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament utilizat în asociere cu alte medicamente poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil să nu apară toate aceste reacții adverse, dacă apar, ele pot necesita asistență medicală.

Reacțiile adverse enumerate la acest punct au fost observate, în principal, când ribavirina a fost administrată în asociere cu medicamente care conțin interferon.

Când acest medicament a fost administrat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei C (numite, de asemenea, medicamente antivirale cu acțiune directă) în cadrul studiilor clinice efectuate la adulți, cele mai frecvente reacții adverse raportate ca fiind asociate cu acest medicament au fost anemie (număr mic de globule roșii), greață, vărsături, slăbiciune, oboseală, insomnie (dificultate de a dormi), tuse, scurtare a respirației, mâncărime și erupție trecătoare pe piele.

Citiți, de asemenea, prospectele celorlalte medicamente care sunt administrate în asociere cu ribavirina pentru informații despre reacțiile adverse ale acelor medicamente.

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse care apar în timpul tratamentului în asociere cu alte medicamente:

- durere toracică sau tuse persistentă, modificări ale bătăilor inimii, leșin,
- stare de confuzie; stare de depresie; gânduri de suicid sau comportament agresiv; tentativă de suicid, ideea de a atenta la viața altora,
- senzație de amorțeală sau furnicătură,
- insomnie, tulburări de gândire sau de concentrare,
- durere severă de stomac, scaune negre sau de culoare închisă, sânge în scaun sau în urină, dureri lombare sau toracice laterale,
- durere sau dificultate la urinare,
- sângerare nazală severă,

- febră sau frisoane care încep să apară după câteva săptămâni de tratament,
- afecțiuni oculare sau auditive,
- erupții severe pe piele sau roșeață.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după asocierea acestui medicament capsule cu un interferon alfa **la adulți**:

Reacții adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) :

- scăderea numărului de globule roșii (care poate determina oboseală, scurtarea respirației, amețeală), scăderea numărului de neutrofile (ceea ce vă poate face mai sensibil la anumite infecții),
- dificultăți de concentrare, anxietate sau nervozitate, modificări ale dispoziției, stare de depresie sau iritabilitate, stare de slăbiciune, insomnie sau somnolență,
- tuse, uscăciunea gurii, faringită (durere în gât),
- diaree, amețeală, febră, simptome asemănătoare gripei, durere de cap, greață, frisoane, infecție virală, vărsături, slăbiciune,
- pierderea apetitului alimentar, scădere în greutate, durere de stomac,
- uscăciunea pielii, căderea părului, mâncărime, dureri musculare, înțepături musculare, dureri în încheieturi și mușchi, erupții trecătoare pe piele.

Reacții adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului celulelor care realizează coagularea sângelui denumite plachete sanguine, ceea ce poate face să vă apară mai ușor vânătăi și să sângerati mai ușor, scăderea numărului unor anumite globule albe numite limfocite care ajută în lupta împotriva infecțiilor, scăderea activității glandei tiroide (ceea ce poate să vă facă să vă simțiți obosit, deprimat sau să vă amplifice sensibilitatea la frig și alte simptome), exces de zahăr sau acid uric (ca în gută) în sânge, valoare mică a calciului în sânge, anemie severă,
- infecții fungice sau bacteriene, plâns, agitație, amnezie, afectarea memoriei, nervozitate, comportament anormal, comportament agresiv, furie, stare de confuzie, lipsă de interes, tulburări mintale, tulburări ale dispoziției, coșmaruri, dorință de a vă face rău, somnolență, tulburări de somn, lipsă de interes față de sex sau imposibilitatea de a avea activitate sexuală, vertij (stare de amețeală),
- vedere încețoșată, durere, iritație sau infecție oculară, ochi uscați sau lăcrimare în exces, modificări ale auzului sau vocii, sunete în ureche, infecții auriculare, dureri auriculare, herpes (herpes simplex), modificări ale gustului, pierderea gustului, sângerări ale gingiilor sau durere la nivelul gurii, senzație de arsuri pe limbă, durere a limbii, inflamarea gingiilor, probleme ale dinților, migrenă, infecții respiratorii, sinuzită, sângerări nazale, tuse neproductivă, respirație rapidă sau dificilă, nas înfundat sau rinoree, sete, afecțiuni dentare,
- murmur cardiac (sunete anormale ale bătailor inimii), durere în piept sau disconfort, senzație de leșin, stare de rău, înroșirea feței, transpirații abundente, intoleranță la căldură sau transpirații excesive, tensiune arterială scăzută sau crescută, palpitații (bătăi neregulate ale inimii), accelerarea bătailor inimii,
- balonare, constipație, indigestie, gaze intestinale (flatulență), creșterea apetitului alimentar, colon iritabil, iritația prostatei, icter (piele galbenă), scaune moi, durere în partea dreaptă în zona coastelor, ficat mărit, probleme cu stomacul, nevoie frecventă de a urina, eliminarea unor cantități mai mari de urină decât în mod obișnuit, infecții ale tractului urinar, urină anormală,
- menstruații dificile, neregulate sau absente, perioade menstruale anormal de lungi sau cu pierderi mari de sânge, menstruații dureroase, tulburări ovariene sau vaginale, sâni dureroși, probleme de erecție,
- textură anormală a părului, acnee, artrită, vânătăi, eczemă (tegumente inflamate, roșii, cu senzație de mâncărime, posibil cu leziuni zemuinde), urticarie, sensibilitate crescută sau scăzută la atingere, afecțiuni ale unghiilor, spasme musculare, amorțeală sau furnicături, dureri al membrelor, durere în articulații, tremor al mâinilor, psoriazis, mâini și călcâie umflate sau tumefiate, sensibilitate la lumină, erupții pe piele cu leziuni papulare punctiforme, roșeața pielii sau afecțiuni ale pielii, față umflată, glande tumefiate (noduli limfatici umflați), senzație de tensiune în mușchi, tumori (nespecificate), instabilitate la mers, deshidratare.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- auzul sau vederea unor imagini nereale,
- infarct miocardic, atac de panică,
- reacție de hipersensibilitate la medicament,
- inflamația pancreasului, durere osoasă, diabet zaharat,
- slăbiciune musculară.

Reacții adverse raportate rar (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- crize (convulsii),
- pneumonie,
- poliartrită reumatoidă, tulburări renale,
- scaune cu sânge sau închise la culoare, durere abdominală intensă,
- sarcoidoză (o boală caracterizată prin febră persistentă, pierdere în greutate, dureri și umflarea articulațiilor, leziuni ale pielii și umflarea glandelor),
- vasculită.

Reacții adverse raportate foarte rar (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- sinucidere,
- accident vascular cerebral (evenimente vasculare cerebrale).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- ideea de a atenta la viața altora,
- manie (entuziasm nejustificat sau excesiv),
- pericardită (inflamația învelișului inimii), exsudat pericardic [lichid care apare între pericard (învelișul inimii) și inimă],
- schimbarea culorii limbii.

Reacții adverse la copii și adolescenți

Următoarele reacții adverse au fost raportate atunci când a fost folosită asocierea acestui medicament și un produs conținând interferon alfa-2b **la copii și adolescenți**:

Reacții adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului globulelor roșii (care vă poate da senzație de oboseală, respirație dificilă, amețeală), scăderea numărului de neutrofile (ceea ce vă poate face mai susceptibil la diferite infecții),
- scăderea activității glandei tiroide (care vă poate da senzație de oboseală, vă poate face să vă simțiți deprimat sau să aveți sensibilitate crescută la frig și alte simptome),
- depresie sau iritabilitate, senzație de greață, stare generală proastă, tulburări de dispoziție, senzație de oboseală, dificultăți de adormire sau de menținere a somnului, infecții virale, slăbiciune,
- diaree, amețeli, febră, simptome similare gripei, dureri de cap, pierderea sau creșterea poftei de mâncare, pierdere în greutate, scăderea ratei de creștere (înălțime și greutate), dureri în partea dreaptă a toracelui, faringită (dureri în gât), frisoane, dureri de stomac, vărsături,
- piele uscată, căderea părului, mâncărime, dureri musculare, durere în articulații și mușchi, erupții trecătoare pe piele.

Reacții adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului celulelor care realizează coagularea sângelui, denumite trombocite (ceea ce poate face să vă apară mai ușor vânătăi și să sângerați mai ușor),
- exces de trigliceride în sânge, de acid uric (ca în gută) în sânge, creșterea activității glandei tiroide (care vă poate determina nervozitate, intoleranță la căldură și transpirații excesive, pierdere în greutate, palpitații, tremurături),
- agitație, furie, comportament agresiv, tulburări de comportament, dificultăți de concentrare, instabilitate emoțională, leșin, sentimente de anxietate sau de nervozitate, senzație de frig, senzație de confuzie, stare de neliniște, senzație de somnolență, lipsă de interes sau atenție,

- modificări de dispoziție, durere, somn de calitate slabă, somnambulism, încercări de suicid, tulburări de somn, vise neobișnuite, dorința de a-și face singur rău,
- infecții bacteriene, răceală, infecții fungice, vedere anormală, ochi uscați sau umezi, infecții ale urechii, dureri, iritație sau infecție oculară, modificări ale gustului, modificări ale vocii, herpes, tuse, gingii inflamate, sângerări ale nasului, iritație nazală, dureri ale gurii, faringită (durere în gât), respirație rapidă, infecții respiratorii, leziuni ale buzelor și ulceratii în colțul gurii, scurtarea respirației, sinuzită, strănut, dureri la nivelul gurii, dureri ale limbii, nas înfundat sau cu secreții, dureri în gât, dureri de dinți, abcese dentare, afecțiuni ale dinților, vertij (senzație de amețeală), slăbiciune,
 - dureri în piept, înroșirea feței, palpitații (bătăi puternice ale inimii), ritm cardiac rapid,
 - funcție hepatică anormală,
 - reflux acid, durere de spate, enurezis nocturn, constipație, tulburări gastro-esofagiene sau rectale, incontinență, poftă crescută de mâncare, inflamația membranei stomacului și intestinului, dereglări ale stomacului, scaune moi,
 - tulburări urinare, infecții ale tractului urinar,
 - perioadă menstruală dificilă, neregulată sau absentă, perioade menstruale neobișnuit de lungi și cu sângerări intense, tulburări vaginale, inflamația vaginului, dureri testiculare, apariția de trăsături corporale masculine,
 - acnee, vânătași, eczemă (piele inflamată, roșie, uscată și cu mâncărime, posibil cu leziuni zemuinde), sensibilitate la atingere crescută sau scăzută, transpirații crescute, creșterea mișcărilor musculare, tensiune musculară, dureri la nivelul membrelor, afecțiuni ale unghiilor, senzații de amorțeală sau furnicături, tegumente palide, erupții pe piele cu leziuni papulare punctiforme, tremurături ale mâinilor, piele de culoare roșie sau modificări la nivelul pielii, decolorarea pielii, piele sensibilă la lumina soarelui, răni la nivelul pielii, umflături ca urmare a reținerii apei în țesuturi, umflarea glandelor (umflarea nodulilor limfatici), tremurături, tumori (nespecificate).

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- comportament anormal, tulburări emoționale, frică, coșmaruri,
- sângerări ale membranei mucoase care acoperă suprafața interioară a pleoapelor, vedere încețoșată, somnolență, intoleranță la lumină, mâncărime la nivelul ochilor, durere facială, gingii inflamate,
- disconfort toracic, dificultăți de respirație, infecții pulmonare, disconfort nazal, pneumonie, respirație șuierătoare,
- presiune arterială scăzută,
- ficat mărit,
- menstruații dureroase,
- mâncărime în zona anală (oxiuri sau ascarizi), erupții sub formă de vezicule (zona zoster), sensibilitate scăzută la atingere, contracții musculare, dureri la nivelul pielii, tegumente palide, exfolierea pielii, roșeață, umflături.

De asemenea, a mai fost raportată încercarea de a-și face rău singur, în cazul adulților, copiilor și adolescenților.

Acest medicament în asociere cu un interferon alfa mai poate determina:

- anemie aplastică, aplazia globulelor roșii (boală în care organismul oprește sau reduce producția de globule roșii); aceasta determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie,
- delir,
- infecții ale tractului respirator superior și inferior,
- inflamația pancreasului,
- erupții severe pe piele care se pot asocia cu bășici la nivelul gurii, nasului, ochilor sau altor membrane mucoase (eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson), necroliză toxică a epidermei (bășici și descuamarea stratului extern al pielii).

Următoarele reacții adverse au fost raportate, de asemenea, în cazul asocierii acestui medicament cu un interferon alfa:

- gânduri anormale, vederea sau auzirea de lucruri care nu sunt reale, alterarea statusului mental, dezorientare,
- angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultăți de respirație sau la înghițire),
- sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, tegumentele și membranele urechilor, creierului și măduvei spinării)
- bronhoconstricție și anafilaxie (o reacție alergică gravă, la nivelul întregului organism), tuse constantă
- probleme oculare, incluzând afectarea retinei, obstrucția arterei retiniene, inflamația nervului optic, umflarea ochilor și puncte retiniene similare firelor de bumbac (depozite albe pe retină),
- mărirea ariei abdominale, arsuri în capul pieptului, tulburări ale mișcărilor intestinale sau mișcări intestinale dureroase
- reacții de hipersensibilitate acută, incluzând urticarie (bășici), vânătași, dureri intense în membre, dureri în picioare sau șold, diminuarea distanței de mișcare, înțepeneală, sarcoidoză (o boală caracterizată prin febră persistentă, scăderea greutateii corporale, durere articulară și umflarea articulațiilor, leziuni cutanate și ganglioni măriți).

Acest medicament în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b mai poate determina:

- urină închisă la culoare, turbure sau de culoare anormală,
- dificultăți respiratorii, modificări ale ritmului cardiac, durere toracică, durere la nivelul brațului stâng, durere de maxilar,
- pierderea conștienței,
- incapacitate de folosire a unor părți ale corpului, slăbiciune sau pierderea forței mușchilor faciali, pierderea simțului tactil,
- pierderea vederii.

Dumneavoastră sau persoana care are grijă de dumneavoastră trebuie să îl sunați imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse.

Dacă sunteți un **pacient adult cu infecție concomitentă cu virusurile VHC/HIV și primiți tratament anti-HIV**, adăugarea acestui medicament și a peginterferon alfa vă poate crește riscul de înrăutățire a funcției hepatice (din cauza terapiei antiretrovirale combinate [TARC]) și crește riscul de a avea acidoză lactică, insuficiență hepatică și dezvoltarea unor anomalii ale sângelui (scăderea numărului de celule roșii care transportă oxigenul, a anumitor celule albe care luptă împotriva infecțiilor și a celulelor care coagulează sângele, numite plachete) (INRT).

La pacienții cu infecție concomitentă cu virusurile VHC/HIV și care primesc TARC, următoarele reacții adverse au apărut în urma utilizării asocierii Rebetol și peginterferon alfa-2b (care nu au fost prezentate mai sus în secțiunea reacțiilor adverse la adulți):

- scăderea poftei de mâncare,
- dureri de spate,
- scăderea numărului de limfocite CD4,
- metabolizarea deficitară a grăsimilor,
- hepatită,
- dureri la nivelul membrelor,
- candidoză orală (afte),
- diverse valori anormale ale parametrilor sanguini de laborator.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse posibile nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rebetol

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu utilizați acest medicament fără sfatul medicului dumneavoastră sau al farmacistului dacă observați orice modificare a aspectului capsulelor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rebetol

- Substanța activă este ribavirină 200 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, lactoză monohidrat (40 mg), croscarmeloză sodică, stearat de magneziu. Capsula conține gelatină, dioxid de titan (E 171). Inscripția de pe capsulă conține Shellac, propilenglicol (E 1520), hidroxid de amoniu, colorant (E 132).

Cum arată Rebetol și conținutul ambalajului

Acest medicament este o capsulă opacă, de culoare albă și inscripționată cu cerneală albastră. Acest medicament este disponibil în diferite mărimi de ambalaj conținând 84, 112, 140 sau 168 capsule a 200 mg care trebuie înghițite. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Medicul vă va prescrie acea mărime de ambalaj care este cea mai bună pentru dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

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 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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Rebetol 40 mg/ml soluție orală ribavirină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rebetol și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebetol
3. Cum să utilizați Rebetol
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rebetol
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Acest prospect conține informații pentru copii și adolescenți (copii sau adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani) sau pentru părinții sau personalul care îi îngrijește.

1. Ce este Rebetol și pentru ce se utilizează

Rebetol conține substanța activă ribavirină. Acest medicament oprește înmulțirea virusului hepatitei C. Rebetol nu trebuie utilizat de unul singur.

Asociere dintre Rebetol și alte medicamente este indicată pentru a trata pacienți adulți care au hepatită cronică C (VHC).

Rebetol poate fi utilizat la copii și adolescenți (copii cu vârsta de cel puțin 3 ani și adolescenți), care nu au fost tratați anterior și care nu prezintă afecțiuni severe ale ficatului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rebetol

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta mai mică de 3 ani.

Nu utilizați Rebetol

Nu luați Rebetol dacă oricare din următoarele vi se potrivesc dumneavoastră sau copilului de care aveți grijă.

Dacă nu sunteți sigur, **adresați-vă medicului** dumneavoastră sau **farmacistului** înainte de a lua Rebetol:

- sunteți **alergic** (hipersensibil) la ribavirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- sunteți **gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă** (vezi secțiunea „Sarcina și alăptarea”).
- **alăptați**.
- ați avut probleme grave **ale inimii** în ultimele 6 luni.
- prezentați orice **tulburări ale sângelui**, cum ar fi anemie (număr mic de celule sanguine roșii), talasemie, siclemie.

Atenționare: Vă rugăm să citiți subpunctul „Nu utilizați” din prospectul altor medicamente utilizate în asociere cu acest medicament.

Atenționări și precauții

Există mai multe reacții adverse grave asociate cu terapia combinată de ribavirină cu (peg)interferon alfa. Acestea includ:

- Reacții adverse psihice și reacții la nivelul sistemului nervos central (cum sunt depresie, idei suicidare, tentativă de suicid și comportament agresiv, etc.). Solicitați asistență de urgență dacă observați că deveniți deprimat sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament. Puteți lua în considerare să rugați un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute și să semnaleze semne de depresie sau modificări în comportamentul dumneavoastră
- Tulburări severe la nivelul ochilor
- Tulburările dentare și parodontale: Afecțiuni dentare și gingivale fost raportate la pacienții tratați cu Rebetol în asociere cu (peg)interferon alfa-2b. Este necesar să vă spălați bine pe dinți de două ori pe zi și să efectuați exeme dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție adversă, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.
- Incapacitatea de a ajunge la înălțimea de adult poate să apară la unii copii și adolescenți
- Creșterea valorii hormonului produs de tiroidă (TSH) la copii și adolescenți

Copii și adolescenți

Dacă aveți grijă de un copil și medicul dumneavoastră decide să nu întârzie începerea tratamentului asociat cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b până la vârsta adultă, este important să înțelegeți că această terapie combinată induce o întârziere a creșterii, care poate fi ireversibilă la unii pacienți.

În plus, următoarele evenimente au avut loc la pacienții care utilizează Rebetol:

Hemoliză: Rebetol poate determina o scădere a numărului de celule roșii din sânge determinând anemie, care poate afecta funcția inimii sau agrava simptomele bolilor de inimă.

Pancitopenie: Rebetol poate determina o scădere a trombocitelor și a numărului de celule roșii și albe din sânge atunci când este utilizat în asociere cu peginterferon.

Vi se vor face în mod **regulat teste sanguine** pentru a verifica funcția rinichiului, a ficatului sau a sângelui dumneavoastră.

- Testele sanguine vor fi efectuate în mod regulat pentru a ajuta medicul să știe dacă acest tratament are efect.
- În funcție de rezultatele acestor teste, medicul dumneavoastră poate modifica/ajusta numărul de capsule pe care dumneavoastră sau copilul pe care îl aveți în grijă trebuie să le luați, vă poate prescrie o altă mărime de ambalaj din acest medicament și/sau modifica durata tratamentului.
- Dacă prezentați sau dezvoltați afecțiuni renale sau hepatice severe, acest tratament va fi oprit.

Solicitați **imediat** ajutor medical dacă apar simptome de reacție alergică severă (cum sunt dificultăți în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timp ce urmați acest tratament.

Adresați-vă medicului dacă dumneavoastră sau copilul de care aveți grijă:

- sunteți femeie la vârsta **fertilă** (a se vedea secțiunea „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”)
- sunteți **bărbat** și partenera dumneavoastră este la vârsta fertilă (a se vedea secțiunea „Sarcina și alăptarea”).
- ați avut anterior o boală **cardiacă** gravă sau aveți o boală cardiacă.
- aveți o altă afecțiune gravă a ficatului, în plus față de hepatita cronică C.
- dacă aveți probleme cu **rinichii**.
- aveți infecție cu HIV (virusul imunodeficienței umane) sau ați avut vreodată orice alte probleme cu sistemul imunitar.

Vă rugăm să consultați prospectul (peg)interferonului alfa pentru mai multe detalii privind aceste aspecte de siguranță

Atenționare: Vă rugăm să citiți subpunctul „Atenționări și precauții” din prospectul altor medicamente utilizate concomitent cu Rebetol înainte de a începe tratamentul în asociere.

Rebetol împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul de care aveți grijă luați, ați luat recent sau urmează să luați:

- azatioprină, un medicament care suprimă sistemul imunitar, care în asociere cu Rebetol poate avea un risc crescut de a dezvolta tulburări sanguine severe.
- medicamente împotriva **virusului imunodeficienței umane (HIV)** [inhibitori nucleozidici al revers transcriptazei (**INRT**) și/sau terapie antiretrovirală combinată (**TARC**):
 - Utilizarea acestui medicament în asociere cu un interferon alfa și cu medicamente anti-HIV poate crește riscul de acidoză lactică, insuficiență hepatică și apariția de anomalii sanguine (reducerea numărului de celule roșii care transportă oxigen, a anumitor celule albe care luptă împotriva infecțiilor și a celulelor pentru coagularea sanguină denumite plachete).
 - În ce privește tratamentul cu **zidovudină** sau **stavudină**, nu este sigur dacă acest medicament nu va modifica modul în care acționează aceste medicamente. De aceea, trebuie să vă faceți în mod regulat teste sanguine, pentru a vă asigura că infecția cu HIV nu se agravează. Dacă infecția se agravează, medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul cu Rebetol trebuie sau nu să fie schimbat. În plus, pacienții cărora li se administrează **zidovudină** și **ribavirină** în asociere cu **interferoni alfa** pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii). Astfel, nu este recomandată utilizarea zidovudinei și ribavirinei în asociere cu interferoni alfa.
 - Din cauza riscului de acidoză lactică (o acumulare de acid lactic în corp) și pancreatită utilizarea **ribavirinei și didanozinei** nu este recomandată și utilizarea **ribavirinei și stavudinei** trebuie evitată.
 - Pacienții cu infecție concomitentă cu HIV cu boală hepatică avansată și cărora li se administrează TARC pot avea un risc crescut de înrăutățire a funcției hepatice. Adăugarea tratamentului cu un interferon alfa de unul singur sau în asociere cu ribavirină poate crește riscul la acești pacienți.

Atenționare: Vă rugăm să citiți subpunctul „Alte medicamente” din prospectele celorlalte medicamente utilizate concomitent cu Rebetol, înainte de a începe tratamentul în asociere cu acest medicament.

Sarcina, și alăptarea

Dacă sunteți **gravidă**, nu trebuie să luați acest medicament. Acest medicament poate fi foarte dăunător pentru copilul dumneavoastră nenăscut (embrion).

Atât pacienții, cât și pacientele trebuie să fie **deosebit de precauți** în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- **Fete sau femei** aflate la vârsta fertilă:
Trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună din cursul tratamentului și 9 luni după oprirea acestuia. Trebuie să folosiți metode contraceptive eficiente în cursul tratamentului și 9 luni după ultima doză. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.
- **Bărbați:**
Nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o femeie gravidă, decât dacă **folosiți prezervativ**. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este gravidă în prezent, dar este de vârstă fertilă, trebuie să facă teste de sarcină în fiecare lună în cursul tratamentului dumneavoastră și timp de 6 luni după oprirea acestuia. Dumneavoastră sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați metode contraceptive sigure în timpul tratamentului cu Rebetol și 6 luni după

terminarea acestuia. Acest aspect trebuie discutat cu medicul dumneavoastră (vezi punctul „Nu utilizați Rebetol”).

Dacă sunteți o femeie care **alăptează**, nu trebuie să luați acest medicament. Întrerupeți alăptarea înainte de a începe tratamentul cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu vă afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; cu toate acestea, alte medicamente utilizate în asociere cu Rebetol pot afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Astfel, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă asocierea terapeutică vă provoacă stare de oboseală, somnolență sau confuzie.

Rebetol conține alcool benzilic (E 1519)

Acest medicament conține 0,5 mg alcool benzilic per fiecare ml.

Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

Rebetol conține propilenglicol (E 1520)

Acest medicament conține 100,3 mg propilenglicol per fiecare ml.

Rebetol conține sodiu

Acest medicament conține până la 23,8 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare doză zilnică. Aceasta este echivalentă cu 1,19% din maximul recomandat.

Rebetol conține benzoat de sodiu (E 211)

Acest medicament conține 1 mg benzoat de sodiu per fiecare ml.

Rebetol conține sorbitol (E 420)

Acest medicament conține 142 mg sorbitol per fiecare ml. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți (sau copilul dumneavoastră) intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.

Rebetol conține zahăr

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți **intoleranță la unele categorii de glucide**, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Zahărul poate dăuna dinților.

3. Cum să utilizați Rebetol

Informații generale despre administrarea acestui medicament:

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Nu luați mai mult decât doza recomandată și luați medicamentul pentru perioada prescrisă. Medicul dumneavoastră a stabilit doza adecvată din acest medicament, în funcție de greutatea dumneavoastră sau a copilului.

Utilizarea la copii și adolescenți

Dozele pentru copii cu vârsta peste 3 ani și adolescenți se calculează în funcție de greutatea pacientului și de medicamentele utilizate în asociere. Doza recomandată de Rebetol utilizat în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b, este prezentată în tabelul de mai jos.

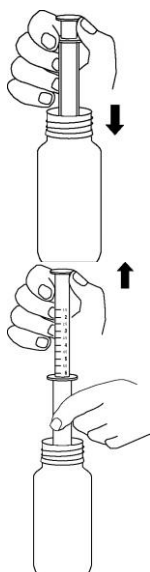
Rebetol soluție orală		
Dozele uzuale recomandate la administrarea în asociere cu interferon alfa-2b sau peginterferon alfa-2b la copii cu vârsta peste 3 ani		
Dacă pacientul cântărește acest număr de kg	Măsurări și administrați următoarea doză	
	Doza de dimineață	Doza de seară
10-12	2 ml	2 ml
13-14	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. Măsurare:

Puteți măsura doza cu seringă pentru administrare orală furnizată.

Seringa din plastic pentru administrare orală este alcătuită din două părți: un tub opac și un piston de culoare albă de dimensiuni adaptate acestuia.

Pistonul este marcat începând de la 1,5 ml (la vârful) până la 10 ml, cu subdiviziuni de 0,5 ml.



A. Introduceți seringă pentru administrare orală, asamblată, în flaconul cu soluție orală de Rebetol.

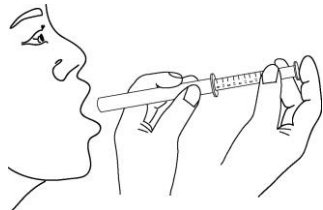
B. Păstrând vârful seringii introdus în lichid, retrageți pistonul. Pe măsura umplerii seringii, veți vedea numerele de pe piston crescând, de exemplu 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml etc.

Atenționare: Este posibil ca medicul să fi modificat doza pe baza rezultatelor testelor recente.

C. Retrageți pistonul până când ați atins numărul corespunzător dozei pe care doriți să o administrați.

D. Extrageți seringă pentru administrare orală din flacon și verificați dacă în aceasta se găsește doza corectă de soluție. Dacă ați extras prea multă sau prea puțină soluție, încercați din nou până când reușiți.

2. Administrare:

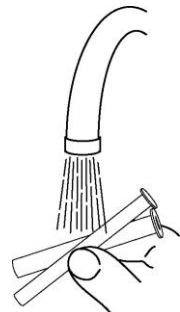


Încercați să nu atingeți seringă pentru administrare orală de interiorul gurii.

Îndreptați vârful seringii spre gura dumneavoastră (sau a pacientului pe care îl îngrijiți) și eliberați doza prin împingerea pistonului.

Înghițiți doza.

3. Clătire:



Dacă seringă a atins interiorul gurii, clățiți-o cu apă înainte de a o reintroduce în flacon.

Seringă trebuie clătită cu apă după fiecare utilizare, pentru a nu fi lipicioasă.

4. Administrarea dozei complete:

Luați sau administrați doza recomandată dimineața și seara, în timpul meselor.

Atenționare: Acest medicament se utilizează în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei C. Pentru informații complete, aveți grijă să citiți subpunctul „Cum să utilizați” din prospectul celorlalte medicamente utilizate în asociere cu Rebetol.

Dacă utilizați mai mult Rebetol decât trebuie

Informați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Rebetol

Luați/administrați doza de Rebetol omisă cât mai curând posibil în cursul aceleiași zile. Dacă a trecut o zi întreagă, întrebați-l pe medicul dumneavoastră. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament utilizat în asociere cu alte medicamente poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil să nu apară toate aceste reacții adverse, dacă apar, ele pot necesita asistență medicală.

Reacțiile adverse enumerate la acest punct au fost observate, în principal, când ribavirina a fost administrată în asociere cu medicamente care conțin interferon.

Citiți, de asemenea, prospectele celorlalte medicamente care sunt administrate în asociere cu ribavirina pentru informații despre reacțiile adverse ale acelor medicamente.

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse care apar în timpul tratamentului în asociere cu alte medicamente:

- durere toracică sau tuse persistentă, modificări ale bătăilor inimii, leșin,
- stare de confuzie, stare de depresie, gânduri de suicid sau comportament agresiv, tentativă de suicid, ideea de a atenta la viața altora,
- senzație de amorțeală sau furnicătură,
- insomnie, tulburări de gândire sau de concentrare,
- durere severă de stomac; scaune negre sau de culoare închisă, sânge în scaun sau în urină, dureri lombare sau toracice laterale,
- durere sau dificultate la urinare,

- sângerare nazală severă,
- febră sau frisoane care încep să apară după câteva săptămâni de tratament
- afecțiuni oculare sau auditive,
- erupții severe pe piele sau roșeață,

Copii și adolescenți

Următoarele reacții adverse au fost raportate atunci când a fost folosită asocierea dintre acest medicament și un produs conținând interferon alfa-2b **la copii și adolescenți**:

Reacții adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului globulelor roșii (care poate determina oboseală, scurtarea respirației, amețală), scăderea numărului de neutrofile (ceea ce vă poate face mai susceptibil la diferite infecții),
- scăderea activității glandei tiroide (care vă poate da senzație de oboseală, vă poate face să vă simțiți deprimat sau să aveți sensibilitate crescută la frig și alte simptome),
- depresie sau iritabilitate, senzație de greață, stare generală proastă, tulburări de dispoziție, senzație de oboseală, dificultăți de adormire sau de menținere a somnului, infecții virale, slăbiciune,
- diaree, amețeli, febră, simptome similare gripei, dureri de cap, pierderea sau creșterea poftei de mâncare, pierdere în greutate, scăderea ratei de creștere (înălțime și greutate), dureri în partea dreaptă a toracelui, faringită (dureri în gât), frisoane, dureri de stomac, vărsături,
- piele uscată, căderea părului, iritație, durere sau roșeață la locul injectării, mâncărime, dureri musculare, durere în articulații și mușchi, erupții pe piele.

Reacții adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului celulelor care realizează coagularea sângelui, denumite trombocite (ceea ce poate face să vă apară mai ușor vânătăi și să sângerăți mai ușor),
- exces de trigliceride în sânge, de acid uric (ca în gută) în sânge, creșterea activității glandei tiroide (care vă poate determina nervozitate, intoleranță la căldură și transpirații excesive, pierdere în greutate, palpitații, tremurături),
- agitație, furie, comportament agresiv, tulburări de comportament, dificultăți de concentrare, instabilitate emoțională, leșin, sentimente de anxietate sau de nervozitate, senzație de frig, senzație de confuzie, stare de neliniște, senzație de somnolență, lipsă de interes sau atenție, modificări de dispoziție, durere, somn de calitate slabă, somnambulism, încercări de suicid, tulburări de somn, vise neobișnuite, dorința de a-și face singur rău,
- infecții bacteriene, răceală, infecții fungice, vedere anormală, ochi uscați sau umezi, infecții ale urechii, durere, iritație sau infecție oculară, modificări ale gustului, modificări ale vocii, herpes, tuse, gingii inflamate, sângerări ale nasului, iritație nazală, dureri ale gurii, faringită (durere în gât), respirație rapidă, infecții respiratorii, leziuni ale buzelor și ulceratii în colțul gurii, scurtarea respirației, sinuzită, strănut, dureri la nivelul gurii, dureri ale limbii, nas înfundat sau cu secreții, dureri în gât, dureri de dinți, abcese dentare, afecțiuni ale dinților, vertij (senzație de amețală), slăbiciune,
- dureri în piept, înroșirea feței, palpitații (bătăi puternice ale inimii), ritm cardiac rapid,
- funcție hepatică anormală,
- reflux acid, durere de spate, enurezis nocturn, constipație, tulburări gastro-esofagiene sau rectale, incontinență, poftă crescută de mâncare, inflamația membranei stomacului și intestinului, dereglări ale stomacului, scaune moi,
- tulburări urinare, infecții ale tractului urinar,
- perioadă menstruală dificilă, neregulată sau absentă, perioade menstruale neobișnuit de lungi și cu sângerări intense, tulburări vaginale, inflamația vaginului, dureri testiculare, apariția de trăsături corporale masculine,
- acnee, vânătăi, eczemă (piele inflamată, roșie, uscată și cu mâncărime, posibil cu leziuni zemuinde), sensibilitate la atingere crescută sau scăzută, transpirații crescute, creșterea mișcărilor musculare, tensiune musculară, dureri la nivelul membrelor, afecțiuni ale unghiilor, senzații de amorțeală sau furnicături, tegumente palide, erupții pe piele cu leziuni papulare punctiforme, tremurături ale mâinilor, piele de culoare roșie sau modificări la nivelul pielii, decolorarea pielii,

piele sensibilă la lumina soarelui, răni la nivelul pielii, umflături ca urmare a reținerii apei în țesuturi, umflarea glandelor (umflarea nodulilor limfatici), tremurături, tumori (nespecificate).

Reacții adverse raportate mai puțin frecven (pot afecta până la 1 din 100 persoane): t:

- comportament anormal, tulburări emoționale, frică, coșmaruri,
- sângerări ale membranei mucoase care acoperă suprafața interioară a pleoapelor, vedere încețoșată, somnolență, intoleranță la lumină, mâncărime la nivelul ochilor, durere facială,
- disconfort toracic, dificultăți de respirație, infecții pulmonare, disconfort nazal, pneumonie, respirație șuierătoare,
- presiune arterială scăzută,
- ficat mărit,
- menstruații dureroase,
- mâncărime în zona anală (oxiuri sau ascarizi), erupții sub formă de vezicule (zona zoster), sensibilitate scăzută la atingere, contracții musculare, dureri la nivelul pielii, tegumente palide, exfolierea pielii, roșeață, umflături.

Adulți

Când Rebetol este administrat în asociere cu medicamente antivirale cu acțiune directă:

Când acest medicament a fost administrat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul hepatitei C (numite, de asemenea, medicamente antivirale cu acțiune directă) în cadrul studiilor clinice efectuate la adulți, cele mai frecvente reacții adverse raportate ca fiind asociate cu acest medicament au fost anemie (număr mic de globule roșii), greață, vărsături, slăbiciune, oboseală, insomnie (dificultate de a dormi), tuse, scurtare a respirației, mâncărime și erupție trecătoare pe piele.

De asemenea, au apărut următoarele *reacții adverse*, la asocierea acestui medicament cu un interferon alfa, **la adulți, dar nu și la copii:**

Reacții adverse raportate frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului unor globule albe din sânge, denumite leucocite, ceea ce poate favoriza infecțiile, exces de zahăr la nivelul sângelui, valoare mică a calciului în sânge,
- amnezie, plâns, sângerări ale gingiilor, senzație de leșin, furie, afectarea memoriei, tulburări mentale,
- murmur cardiac (sunete anormale ale bățăilor inimii), dificultăți de respirație, tensiune arterială scăzută sau crescută,
- vedere încețoșată, modificări de auz, senzație de țârâit în urechi, dureri ale urechilor, balonare, senzație de arsuri pe limbă, modificări ale gustului, pierderea gustului, uscăciunea gurii, migrenă, tuse neproductivă, sete,
- aspect anormal al urinei, eliminarea de urină în cantități mai mari decât de obicei,
- colon iritabil, iritarea glandei prostatice, gaze abdominale (flatulență),
- icter (îngălbenirea pielii),
- tulburări ovariene, dureri de sân, lipsa interesului pentru sex sau incapacitatea de a duce până la capăt un act sexual, probleme erectile,
- textură anormală a părului, artrită, psoriazis, spasm muscular, mâini sau glezne umflate, față umflată, mers nesigur, deshidratare.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- azul sau vederea unor imagini nereale,
- atac de cord, atac de panică,
- reacție de hipersensibilitate la medicament,
- inflamația pancreasului, durere osoasă, diabet zaharat,
- slăbiciune musculară.

Reacții adverse raportate rar (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- crize (convulsii),
- pneumonie,
- poliartrită reumatoidă, tulburări renale,

- scaune cu sânge sau închise la culoare, durere abdominală intensă,
- sarcoidoză (o boală caracterizată prin febră persistentă, pierdere în greutate, dureri și umflarea articulațiilor, leziuni cutanate și umflarea glandelor),
- vasculită.

Reacții adverse raportate foarte rar (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- sinucidere,
- accident vascular cerebral (evenimente vasculare cerebrale).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- ideea de a atenta la viața altora,
- manie (entuziasm nejustificat sau excesiv),
- pericardită (inflamația învelișului inimii), exsudat pericardic [lichid care apare între pericard (învelișul inimii) și inimă],
- schimbarea culorii limbii.

De asemenea, a mai fost raportată încercarea de a-și face rău singuri, la adulți, copii și adolescenți.

Acest medicament în asociere cu un interferon alfa mai poate determina:

- anemie aplastică, aplazia globulelor roșii (condiție în care organismul oprește sau reduce producția de globule roșii); aceasta determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie,
- delir
- infecții ale tractului respirator superior și inferior,
- inflamarea pancreasului,
- erupții severe pe piele care se pot asocia cu bășici la nivelul gurii, nasului, ochilor sau altor membrane mucoase (eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson), necroliză toxică a epidermei (bășici și descumarea stratului extern al pielii).

Următoarele reacții adverse au fost raportate, de asemenea, la asocierea dintre acest medicament și interferon alfa:

- gânduri anormale, vederea sau auzirea de lucruri care nu sunt reale, alterarea statusului mental, dezorientare,
- angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultăți de respirație sau la înghițire),
- sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, tegumentele și membranele urechilor, creierului și măduvei spinării),
- bronhoconstricție și anafilaxie (o reacție alergică gravă, la nivelul întregului organism), tuse constantă,
- probleme oculare incluzând afectarea retinei, obstrucția arterei retiniene, inflamația nervului optic, umflarea ochilor și puncte retiniene similare firelor de bumbac (depozite albe pe retină),
- mărirea ariei abdominale, dureri epigastrice, tulburări ale mișcărilor intestinale sau mișcări intestinale dureroase,
- reacții de hipersensibilitate acută incluzând urticarie (bășici), vânătăi, dureri intense în membre, dureri în picioare sau șold, diminuarea distanței de mișcare, înțepeneală, sarcoidoză (o boală caracterizată prin febră persistentă, scăderea greutății corporale, durere articulară și umflarea articulațiilor, leziuni cutanate și ganglioni măriți).

Acest medicament în asociere cu peginterferon alfa-2b sau interferon alfa-2b mai poate determina:

- urină închisă la culoare, turbure sau de culoare anormală.
- dificultăți respiratorii, modificări ale ritmului cardiac, durere toracică, durere la nivelul brațului stâng, durere de maxilar,
- pierderea conștienței,
- incapacitate de folosire a unor părți ale corpului, slăbiciune sau pierderea forței mușchilor faciali, pierderea simțului tactil,
- pierderea vederii.

Dumneavoastră sau persoana care are grijă de dumneavoastră trebuie să îl sunați imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse posibile nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rebetol

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. După prima deschidere a flaconului, soluția orală poate fi utilizată în interval de 1 lună.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu utilizați acest medicament fără sfatul medicului dumneavoastră sau al farmacistului dacă observați orice modificare a aspectului soluției.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rebetol

- Substanța activă este ribavirină 40 mg/ml.
- Celelalte componente sunt: citrat de sodiu, acid citric anhidru, benzoat de sodiu (E 211), glicerol, zahăr, sorbitol lichid (pentru cristalizare) (E 420), propilenglicol (E 1520), apă purificată, aromă naturală și artificială cu gust de gumă de mestecat conținând alcool benzilic (E 1519) și propilenglicol.

Cum arată Rebetol și conținutul ambalajului

Această soluție este ambalată în flacon din sticlă brună având capacitatea de 118 ml, care conține 100 ml soluție orală.

Este însoțită de o seringă dozatoare de 10 ml pentru măsurarea dozei orale.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpos_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
dpos_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
dpos_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpos_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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.