

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rebetol 200 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg ribavirínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 40 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Biela nepriehľadná a potlačená modrým atramentom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rebetol je v kombinácii s inými liekmi indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) dospelým (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Rebetol je v kombinácii s inými liekmi indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) pediatrickým pacientom (deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci), ktorí neboli predtým liečení a sú bez pečenej dekompenzácie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou chronickej infekcie vírusom hepatitídy C.

Dávkovanie

Rebetol sa musí používať v kombinovanej liečbe ako je uvedené v časti 4.1. Ďalšie informácie o predpisovaní daného lieku a ďalšie odporúčania na dávkovanie pri súbežnom podávaní s Rebetolom si, prosím, prečítajte v súhrne charakteristických vlastností (SPC) liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

Kapsuly Rebetolu sa podávajú perorálne každý deň v dvoch rozdelených dávkach (ráno a večer) s jedlom.

Dospelí

Odporúčaná dávka a dĺžka trvania užívania Rebetolu závisí od hmotnosti pacienta a od lieku, ktorý sa používa v kombinácii. Oboznámte sa, prosím, s príslušným SPC liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

V prípadoch, v ktorých sa nevydalo žiadne špecifické odporúčanie pre dávkovanie, sa má použiť nasledujúca dávka:

Hmotnosť pacienta: < 75 kg = 1 000 mg a > 75 kg = 1 200 mg.

Pediatrická populácia

U detí mladších ako 3 roky nie sú dostupné žiadne údaje.

Poznámka: U pacientov, ktorí vážia < 47 kg alebo nie sú schopní prehltať kapsuly, sa oboznámte s SPC Rebetolu 40 mg/ml perorálny roztok.

U detí a dospelých sa dávkovanie Rebetolu určí podľa pacientovej telesnej hmotnosti. Napríklad dávkovanie na základe telesnej hmotnosti používané v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b je uvedené v **tabuľke 1**. Oboznámte sa, prosím, s príslušným SPC liekov používaných v kombinácii s Rebetolom, pretože niektoré režimy kombinácií nie sú prispôbené odporúčaniam na dávkovanie Rebetolu uvedenému v **tabuľke 1**.

Tabuľka 1 Dávka Rebetolu na základe telesnej hmotnosti pri používaní v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b u pediatrických pacientov		
Hmotnosť pacienta (kg)	Denná dávka Rebetolu	Počet 200 mg kapsúl
47 - 49	600 mg	3 kapsuly ^a
50 - 65	800 mg	4 kapsuly ^b
> 65	Pozri do tabuľky s odporúčaniami na dávku u dospelých	

^a1 ráno, 2 večer

^b2 ráno, 2 večer

Úprava dávky pri nežiaducich reakciách

Úprava dávky u dospelých

Zníženie dávky Rebetolu závisí od úvodného dávkovania Rebetolu, ktoré závisí od lieku používaného v kombinácii s Rebetolom.

Ak sa u pacienta vyskytne závažná nežiaduca reakcia, ktorá potenciálne súvisí s Rebetolom, dávka Rebetolu sa má upraviť alebo vysadiť, ak je to vhodné, dovedy, kým sa nežiaduca reakcia nezmierni alebo sa jej závažnosť nezníži.

V **tabuľke 2** sú uvedené odporúčania na úpravy a vysadenie dávky na základe koncentrácií hemoglobínu, stavu srdca a koncentrácie nepriameho bilirubínu u pacienta.

Tabuľka 2 Manažment nežiaducich reakcií		
Laboratórne hodnoty	Znížte dávku Rebetolu,* ak:	Vysad'te Rebetol, ak:
Hemoglobín u pacientov bez ochorenia srdca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobín: pacienti s anamnézou stabilizovaného ochorenia srdca	≥ 2 g/dl pokles hemoglobínu počas ktoréhoľvek 4-týždňového obdobia liečby (trvalé zníženie dávky)	< 12 g/dl napriek 4 týždňom so zníženou dávkou
Bilirubín – nepriamy	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (dospelí)

* U pacientov dostávajúcich dávku 1 000 mg (< 75 kg) alebo 1 200 mg (> 75 kg) sa má dávka Rebetolu znížiť na 600 mg/deň (podávaná ako jedna 200 mg kapsula ráno a dve 200 mg kapsuly večer). Ak je abnormalita odstránená, Rebetol sa môže opätovne začať podávať v dávke 600 mg denne a na základe rozhodnutia ošetrojúceho lekára sa následne zvýši na 800 mg denne. Návrat k vyšším dávkam sa však neodporúča.

U pacientov dostávajúcich dávku 800 mg (< 65 kg) – 1 000 mg (65 – 80 kg) – 1 200 mg (81 – 105 kg) alebo 1 400 mg (> 105 kg), je prvé zníženie dávky Rebetolu o 200 mg/deň (s výnimkou pacientov, ktorí dostávajú 1 400 mg, u ktorých sa má dávka znížiť o 400 mg/deň). Ak je to potrebné, druhé zníženie dávky Rebetolu je o ďalších 200 mg/deň. Pacienti, ktorí majú zníženú dávku Rebetolu na 600 mg denne, užívajú jednu 200 mg kapsulu ráno a dve 200 mg kapsuly večer.

V prípade závažnej nežiaducej reakcie, ktorá potenciálne súvisí s liekmi používanými v kombinácii s Rebetolom, sa oboznámte s príslušným SPC týchto liekov, pretože niektoré režimy kombinácií nie sú prispôbené odporúčaniam na úpravu a/alebo vysadenie dávky Rebetolu ako je uvedené v **tabuľke 2**.

Úprava dávky u pediatrických pacientov

Zníženie dávky u pediatrických pacientov bez ochorenia srdca sa riadi rovnakými odporúčaniami ako u dospelých pacientov bez ochorenia srdca s ohľadom na hladiny hemoglobínu (**tabuľka 2**).

Nie sú žiadne údaje týkajúce sa pediatrických pacientov s ochorením srdca (pozri časť 4.4).

V **tabuľke 3** sú uvedené odporúčania na vysadenie lieku na základe koncentrácie nepriameho bilirubínu u pacienta.

Tabuľka 3 Manažment nežiaducich reakcií	
Laboratórne hodnoty	Rebetol vysad'te, ak:
Bilirubín – nepriamy	> 5 mg/dl (počas > 4 týždňov) (deti a dospelávajúci liečení interferónom alfa-2b), alebo > 4 mg/dl (počas > 4 týždňov) (deti a dospelávajúci liečení peginterferónom alfa-2b)

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

Nezdá sa, že by vek signifikantne ovplyvňoval farmakokinetiku Rebetolu. Pred začatím podávania Rebetolu sa však musia, rovnako ako u mladších pacientov, stanoviť renálne funkcie (pozri časť 5.2).

Pediatrickí pacienti (deti vo veku 3 rokov a staršie a dospelávajúci)

Rebetol sa môže používať v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b (pozri časť 4.4). Výber liekovej formy Rebetolu je založený na individuálnych charakteristikách pacienta. Bezpečnosť a účinnosť ribavirínu používaného spolu s priamo pôsobiacimi antivirotikami u týchto pacientov sa nestanovili. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Ďalšie informácie týkajúce sa odporúčaní na dávkovanie pri súbežnom podávaní si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou dysfunkciou je farmakokinetika Rebetolu zmenená z dôvodu zníženia zdanlivého klírensu kreatinínu u týchto pacientov (pozri časť 5.2). Preto sa odporúča pred začatím podávania Rebetolu vyhodnotiť renálne funkcie u všetkých pacientov. Dospelým pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/minúta) sa majú podávať striedavé denné dávky 200 mg a 400 mg. Dospelým pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/minúta) a pacientom s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease, ESRD) alebo pacientom na hemodialýze sa má podávať Rebetol v dávke 200 mg/deň. V **tabuľke 4** sú uvedené odporúčania na úpravu dávky u pacientov s renálnou dysfunkciou. Pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné dôkladnejšie sledovať pre možný vývoj anémie. Údaje týkajúce sa úpravy dávky u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii.

Tabuľka 4 Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek u dospelých pacientov	
Klírens kreatinínu	Dávka Rebetolu (denná)
30 až 50 ml/min	Striedavé dávky, 200 mg a 400 mg každý druhý deň
Menej ako 30 ml/min	200 mg denne
Hemodialýza (ESRD)	200 mg denne

Porucha funkcie pečene

Medzi Rebetolom a funkciou pečene nenastáva žiadna farmakokinetická interakcia (pozri časť 5.2). Použitie u pacientov s dekompenzovanou cirhózou, pozri príslušné SPC liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

Spôsob podávania

Rebetol sa má podávať perorálne s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.3). U žien vo fertílno m veku sa Rebetol nesmie začať podávať, kým sa nezistí negatívny výsledok testu gravidity bezprostredne pred začatím liečby.
- Dojčenie.
- Anamnéza závažného už existujúceho ochorenia srdca vrátane nestabilizovaného alebo nekontrolovaného ochorenia srdca, v uplynulých šiestich mesiacoch (pozri časť 4.4).
- Hemoglobínopatie (napr. talasémia, kosáčikovitá anémia).

Kontraindikácie špecifické pre tieto lieky si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rebetol sa musí používať v kombinácii s inými liekmi (pozri časť 5.1).

Podrobné informácie týkajúce sa odporúčaní na sledovanie a liečbu v súvislosti s nežiaducimi reakciami uvedenými nižšie a iné opatrenia súvisiace s (peg)interferónom alfa si pred začiatkom liečby, prosím, prečítajte v SPC (peg)interferónu alfa.

Objavilo sa niekoľko závažných nežiaducich reakcií súvisiacich s kombinovanou liečbou Rebetolom s (peg)interferónom alfa. Tieto zahŕňajú:

- ťažké účinky na psychiku a na centrálny nervový systém (ako sú depresia, samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a agresívne správanie atď.),
- spomalenie rastu u detí a dospelujúcich, ktoré môže byť u niektorých pacientov ireverzibilné,
- zvýšenú hladinu tyreotropného hormónu (TSH) u detí a dospelujúcich,
- ťažké poruchy oka,
- dentálne a periodontálne poruchy.

Pediatrická populácia

Pri rozhodovaní, či liečbu peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b neposunúť do dospelosti, je dôležité zohľadniť, že takáto kombinovaná liečba vyvoláva spomalenie rastu, ktoré môže byť u niektorých pacientov ireverzibilné. Rozhodovanie o liečbe sa má uskutočniť individuálne pre každý prípad.

Hemolýza

V klinických skúšaníach sa až u 14 % dospelých pacientov a 7 % detí a dospelujúcich, liečených Rebetolom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b pozoroval pokles hladín hemoglobínu na < 10 g/dl. I keď Rebetol nemá priame kardiovaskulárne účinky, anémia spojená s užívaním Rebetolu môže vyústiť do zhoršenia funkcie srdca alebo do exacerbácie symptómov koronárneho ochorenia či do oboch. Preto musí byť Rebetol pacientom s už existujúcim ochorením srdca podávaný so zvýšenou opatrnosťou (pozri časť 4.3). Pred začatím liečby sa musí vyhodnotiť stav srdca a v jej priebehu sa musí klinicky monitorovať. Ak dôjde k akémukoľvek zhoršeniu stavu, liečba sa musí zastaviť (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárny systém

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhávania srdca, infarktu myokardu a/alebo s prekonanými alebo súčasnými poruchami srdcového rytmu musia byť dôkladne sledovaní. Odporúča

sa urobiť elektrokardiogramy pred začatím liečby a opakovane v jej priebehu všetkým pacientom, ktorí majú už existujúce abnormality srdca. Srdcové arytmie (najmä supraventrikulárne) zvyčajne odpovedajú na konvenčnú terapiu, môžu si však vyžadovať ukončenie liečby. K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí alebo dospelujúcich s anamnézou ochorenia srdca.

Riziko teratogenity

Pred začatím liečby Rebetolom musí lekár pacientom mužského a aj ženského pohlavia poskytnúť kompletne informácie týkajúce sa rizika teratogenity Rebetolu, nevyhnutnosti účinnej a nepretržitej antikoncepcie, možnosti zlyhania antikoncepčných metód a možných dôsledkov gravidity, ak počas liečby alebo po liečbe Rebetolom dôjde ku gravidite (pozri časť 4.6). Laboratórne sledovanie gravidity, pozri časť Laboratórne vyšetrenia.

Akútna precitlivenosť

Ak sa rozvinie akútna reakcia z precitlivenosti (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia), liečba Rebetolom sa musí ihneď ukončiť a treba začať s primeranou medikamentóznou liečbou. Prechodné vyrážky nie sú dôvodom na prerušenie liečby.

Funkcia pečene

Každý pacient, u ktorého dôjde počas liečby k významným odchýlkam vo funkcii pečene, musí byť starostlivo sledovaný. Odporúčania na vysadenie alebo úpravu dávky si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou dysfunkciou je farmakokinetika Rebetolu zmenená z dôvodu zníženia zdanlivého klírensu kreatinínu u týchto pacientov. Preto sa odporúča pred začatím podávania Rebetolu vyhodnotiť renálne funkcie u všetkých pacientov. Z dôvodu podstatných zvýšení plazmatických koncentrácií ribavirínu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek sa u dospelých pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/minúta odporúčajú úpravy dávky Rebetolu. V súvislosti s úpravou dávky u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 5.2).

Počas liečby sa majú pozorne sledovať koncentrácie hemoglobínu a ak je to nevyhnutné, má sa vykonať nápravné opatrenie (pozri časť 4.2).

Potenciál pre exacerbáciu imunosupresie

V literatúre sú hlásenia o výskyte pancytopenie a útlmu kostnej drene, ku ktorým došlo v priebehu 3 až 7 týždňov po podaní peginterferónu a Rebetolu podaného súbežne s azatioprinom. Táto myelotoxicita bola reverzibilná do 4 až 6 týždňov po vysadení antivirotickej terapie proti hepatitíde C a súčasne podávaného azatioprinu a neobnovila sa po opätovnom zavedení ktoréhokoľvek z týchto liečiv podávaných v monoterapii (pozri časť 4.5).

HCV/HIV koinfekcia

Mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza:

So zvýšenou opatrnosťou sa musí postupovať u HIV pozitívnych pacientov koinfikovaných HCV, ktorí sú liečení režimom s nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor - NRTI) (najmä ddI a d4T), s pridruženou liečbou interferónom alfa/ribavirínom. U HIV pozitívnej populácie užívajúcej režim s NRTI spolu s Rebetolom lekári musia starostlivo sledovať ukazovatele mitochondriálnej toxicity a laktátovej acidózy. Ďalšie podrobnejšie informácie, pozri časť 4.5.

Hepatálna dekompenzácia u pacientov s HCV/HIV koinfekciou s pokročilou cirhózou

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou (cART), môžu mať zvýšené riziko vzniku dekompenzácie pečene a úmrtia. Ďalšie východiskové faktory, ktoré môžu byť u koinfikovaných pacientov spojené s vyšším rizikom pečenej dekompenzácie, zahŕňajú liečbu didanozínom a zvýšené koncentrácie bilirubínu v sére. Koinfikovaní pacienti liečení oboma typmi terapie, antiretrovírusovou (ARV) a protihepatitídovou, majú byť počas liečby starostlivo sledovaní s vyhodnocovaním Childovho-Pughovho skóre. Odporúčania na vysadenie alebo úpravu dávky si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s Rebetolom. U pacientov, u ktorých dôjde k progresii pečenej dekompenzácie, sa má okamžite prerušiť ich protihepatitídová liečba a má sa prehodnotiť ARV terapia.

Hematologické abnormality u pacientov s HCV/HIV koinfekciou

Pacienti s HCV/HIV koinfekciou liečení peginterferónom alfa-2b/ribavirínom a cART môžu byť, v porovnaní s pacientmi, ktorí majú monoinfekciu HCV, vo zvýšenej miere ohrození vývojom hematologických abnormalít (ako sú neutropénia, trombocytopénia a anémia). Aj keď sa to u väčšiny z nich dá zvládnuť redukciami dávky, v tejto populácii pacientov je potrebné vykonávať starostlivé sledovanie hematologických parametrov (pozri časť 4.2 a „Laboratórne vyšetrenia“ nižšie a časť 4.8). Pacienti, ktorí sa liečia Rebetolom a zidovudínom majú zvýšené riziko vzniku anémie. Súbežné používanie Rebetolu so zidovudínom sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Pacienti s nízkym počtom CD4

Dostupné informácie týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti u pacientov s HCV/HIV koinfekciou, ktorí majú hladiny CD4 nižšie ako 200 buniek/ μ l, sú obmedzené (n = 25). Z tohto dôvodu je pri liečbe pacientov s nízkym počtom CD4 potrebná zvýšená opatrnosť.

Oboznámte sa, prosím, s príslušným SPC antiretrovírusových liekov, ktoré sa používajú súbežne s liečbou HCV, aby ste sa dozvedeli potrebné informácie a ako zvládať toxicitu špecifické pre každý z liekov a možné prekryvanie sa toxicít s Rebetolom.

Laboratórne vyšetrenia

Pred začatím liečby sa musia všetkým pacientom vykonať štandardné hematologické, biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz [complete blood count - CBC] a diferenciálny krvný obraz, počet krvných doštičiek, elektrolyty, sérový kreatinín, testy pečenej funkcie, kyselina močová) a tehotenské testy. Akceptovateľné východiskové hodnoty, ktoré možno považovať za smerodajné pred začatím liečby Rebetolom:

- hemoglobín dospelí: ≥ 12 g/dl (ženy); ≥ 13 g/dl (muži)
 deti a dospievajúci: ≥ 11 g/dl (dievčatá); ≥ 12 g/dl (chlapci)

Laboratórne vyšetrenia sa majú vykonať v 2. a 4. týždni liečby a potom periodicky podľa klinickej potreby. HCV-RNA sa má počas liečby merať periodicky (pozri časť 4.2).

Hladina kyseliny močovej sa môže pri liečbe Rebetolom zvýšiť v dôsledku hemolýzy. Pre možnosť rozvoja dny musia byť predisponovaní pacienti starostlivo sledovaní.

Laktóza

Každá kapsula Rebetolu obsahuje 40 mg laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Výsledky *in vitro* štúdií za použitia mikrozómových prípravkov tak z ľudskej, ako aj z potkanej pečene nedokázali, že by bol metabolizmus Rebetolu sprostredkovaný enzýmami cytochrómu P450. Rebetol neinhibuje enzýmy cytochrómu P450. Štúdie toxicity nepriniesli dôkaz o indukcii pečenej enzýmov Rebetolom. Preto je možnosť interakcií na báze enzýmu P450 minimálna.

Rebetol, keďže má inhibičný účinok na inozín-monofosfátdehydrogenázu, môže zasahovať do metabolizmu azatioprinu, čo eventuálne môže viesť ku kumulácii 6-metyltioinozín-monofosfátu (6-MTIMP), ktorý sa spája so vznikom myelotoxicity u pacientov liečených azatioprinom. Má sa vyhnúť použitiu pegylovaného interferónu alfa a Rebetolu podaného súbežne s azatioprinom. V jednotlivých prípadoch, ak prínos podávania Rebetolu súčasne s azatioprinom oprávňuje podstúpiť možné riziko, odporúča sa dôkladne monitorovať hematologické parametre počas súbežného podávania azatioprinu so zreteľom odhaliť prejavy myelotoxicity – v prípade, že k nej dôjde, treba liečbu týmito liekmi ukončiť (pozri časť 4.4).

Nevykonal sa žiadne interakčné štúdie s Rebetolom a inými liekmi, s výnimkou peginterferónu alfa-2b, interferónu alfa-2b a antacid.

Vo farmakokinetickej štúdii s viacnásobnou dávkou sa nezaznamenali žiadne farmakokinetické interakcie medzi Rebetolom a peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b.

Antacidá

Biologická dostupnosť Rebetolu v dávke 600 mg sa pri súčasnom podaní antacid obsahujúcich magnézium, alumínium a simetikón znížila; AUC_{0-t} klesla o 14 %. Je možné, že zníženie biologickej dostupnosti v tejto štúdii bolo zapríčinené oneskoreným prechodom Rebetolu alebo zmenou pH. Táto interakcia sa nepovažuje za klinicky relevantnú.

Nukleozidové analógy

Používanie nukleozidových analógov samotných, alebo v kombinácii s inými nukleozidmi, spôsobilo laktátovú acidózu. Farmakologicky Rebetol *in vitro* zvyšuje hladiny fosforylovaných metabolitov purínových nukleozidov. Tento účinok môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy indukovanej analógmi purínových nukleozidov (napr. didanozín alebo abakavir). Súbežné používanie Rebetolu a didanozínu sa neodporúča. Boli hlásené prípady mitochondriálnej toxicity, hlavne laktátovej acidózy a pankreatitídy, z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Hlásila sa exacerbácia anémie spôsobená Rebetolom, ak bol zidovudín súčasťou použitého režimu na liečbu HIV, hoci presný mechanizmus zostáva neobjasnený. V dôsledku zvýšeného rizika anémie sa súbežné používanie Rebetolu so zidovudínom neodporúča (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť nahradenie zidovudínu v režime kombinovanej antiretrovírusovej liečby (ARV), ak už je nasadená. Toto môže byť osobitne dôležité u pacientov so známou anémiou v anamnéze vyvolanou zidovudínom.

Vzhľadom na dlhý polčas môžu potenciálne interakcie pretrvávajúť až do dvoch mesiacov (päť polčasov Rebetolu) po ukončení liečby Rebetolom (pozri časť 5.2).

Nie je dôkaz o tom, že by Rebetol vykazoval interakciu s nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy alebo s inhibítormi proteáz.

V literatúre sú protikladné zistenia o súbežnom podávaní abakaviru a Rebetolu. Niektoré údaje naznačujú, že u HIV/HCV koinfikovaných pacientov, ktorí dostávajú ARV obsahujúcu abakavir, môže byť riziko nižšej miery odpovede na liečbu pegylovaným interferónom/Rebetolom. Ak sa oba lieky podávajú súbežne, má sa postupovať s opatrnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Pacientky ženského pohlavia

Rebetol nesmú užívať gravidné ženy (pozri časti 4.3 a 5.3). Mimoriadna starostlivosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientok (pozri časť 5.3). Liečba Rebetolom sa nesmie začať, kým sa nezistí negatívny výsledok testu gravidity bezprostredne pred začatím liečby. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a deväť mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Počas tohto obdobia sa musia mesačne vykonávať bežné tehotenské testy. Ak pacientka otehotnie v priebehu liečby alebo počas nasledujúcich deviatich mesiacov po jej ukončení, musí byť poučená o významnom riziku teratogénneho účinku Rebetolu na plod (pozri časť 4.4).

Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky

Mimoriadna starostlivosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia partneriek mužov, ktorí užívajú Rebetol (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.3). Rebetol sa akumuluje intracelulárne a z tela sa vylučuje len veľmi pomaly. Nie je známe, či Rebetol obsiahnutý v spermiiach uplatní svoje potenciálne teratogénne alebo genotoxické účinky na ľudské embryo/plod. Aj keď údaje z približne 300 prospektívne sledovaných gravidít, pri ktorých bol otec vystavený Rebetolu, neukázali zvýšené riziko malformácie oproti bežnej populácii, ani akýkoľvek špecifický typ malformácie, musia byť buď pacienti mužského pohlavia, alebo ich partnerky vo fertilnom veku poučení o nevyhnutnosti používania účinnej antikoncepcie v priebehu liečby Rebetolom a počas nasledujúcich šiestich mesiacov. Počas tohto obdobia sa musia mesačne vykonávať bežné tehotenské testy. Muži, ktorých partnerky sú gravidné, musia byť poučení o nutnosti používať kondóm, aby sa minimalizoval prenos Rebetolu na partnerku.

Gravidita

Používanie Rebetolu počas gravidity je kontraindikované. V predklinických štúdiách sa preukázalo, že Rebetol je teratogénny a genotoxický (pozri časti 4.4 a 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa Rebetol vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií u dojčených detí sa dojčenie musí pred začatím liečby ukončiť.

Fertilita

Predklinické údaje

- Fertilita: V štúdiách na zvieratách Rebetol vyvolával reverzibilné účinky na spermatogézu (pozri časť 5.3).
- Teratogenita: Významný teratogénny a/alebo embryocídny potenciál Rebetolu bol preukázaný u všetkých zvieracích druhov, na ktorých boli vykonané adekvátne štúdie, a to už pri tak nízkych dávkach, ako je jedna dvadsatina dávky odporúčanej pre človeka (pozri časť 5.3).
- Genotoxicita: Rebetol indukuje genotoxicitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rebetol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; avšak v kombinácii použité iné lieky takýto účinok môžu mať. Preto pacienti, u ktorých sa v priebehu liečby rozvinie únava, somnolencia alebo zmätenosť, musia byť upozornení, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najvýznamnejší problém týkajúci sa bezpečnosti pri Rebetole je hemolytická anémia vyskytujúca sa počas prvých týždňov liečby. Hemolytická anémia súvisiaca s liečbou Rebetolom môže viesť k zhoršeniu funkcie srdca a/alebo k zhoršeniu už existujúceho ochorenia srdca. U niektorých pacientov sa pozorovalo tiež zvýšenie hodnôt hladín kyseliny močovej a nepriameho bilirubínu spojené s hemolýzou.

Nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti sú odvodené hlavne z klinických skúšaní a/alebo ako nežiaduce liekové reakcie zo spontánnych hlásení pri používaní Rebetolu v kombinácii s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b.

Používanie ribavirínu v kombinácii s priamo pôsobiacimi antivirotikami (direct antiviral agents, DAA)

Na základe hodnotenia bezpečnostných údajov získaných z klinických štúdií u dospelých s DAA v kombinácii s ribavirínom boli najčastejšie nežiaduce reakcie identifikované ako súvisiace s ribavirínom anémia, nevoľnosť, vracanie, asténia, únava, insomnia, kašeľ, dyspnoe, pruritus a vyrážka. Väčšina týchto nežiaducich reakcií s výnimkou anémie nebola závažná a vymizla bez prerušenia liečby.

Ďalšie nežiaduce účinky hlásené pri týchto liekoch si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s Rebetolom.

Dospelí

Liečba dvoma liečivami s použitím peginterferónu alfa-2b alebo interferónu alfa-2b

Bezpečnosť kapsúl Rebetolu je vyhodnotená z údajov zo štyroch klinických skúšaní u pacientov, ktorí ešte neboli vystavení interferónu (pacienti predtým neliečení interferónom): v dvoch skúškaniach sa skúmal Rebetol v kombinácii s interferénom alfa-2b, v dvoch skúškaniach Rebetol v kombinácii s peginterferénom alfa-2b.

Pacienti, ktorí sú liečení interferénom alfa-2b a Rebetolom po predchádzajúcom relapse po interferónovej liečbe, alebo pacienti, ktorí sú liečení kratšiu dobu, budú mať pravdepodobne lepší profil bezpečnosti, ako je opísaný ďalej.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií u dospelých

Nežiaduce reakcie uvedené v **tabuľke 5** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní u dospelých doteraz neliečených pacientov liečených 1 rok a po uvedení lieku na trh. Určité množstvo nežiaducich reakcií sa zvyčajne pripisovalo liečbe interferónmi, ale tieto sa hlásili v súvislosti s liečbou hepatitídy C (v kombinácii s Rebetolom) a sú taktiež uvedené kvôli prehľadu v **tabuľke 5**. Pozrite si aj SPC pre peginterferón alfa-2b a interferón alfa-2b kvôli nežiaducim reakciám, ktoré možno pripísať monoterapii interferónmi. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené pod nadpisom frekvencie s použitím nasledovných kategórii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$, až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$, až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené počas klinických skúšaní alebo počas používania Rebetolu s pegylovaným interferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b po uvedení na trh.	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené počas klinických skúšaní alebo počas používania Rebetolu s pegylovaným interferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b po uvedení na trh.	
Časté:	Bakteriálna infekcia (vrátane sepsy), hubová infekcia, chrípka, infekcia dýchacích ciest, bronchitída, herpes simplex, sinusitída, otitis media, rinitída, infekcia močového traktu
Menej časté:	Infekcia dolných dýchacích ciest
Zriedkavé:	Pneumónia*
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Nešpecifikovaný novotvar
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, neutropénia
Časté:	Hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopenia, lymfadenopatia, lymfopénia
Veľmi zriedkavé:	Aplastická anémia*
Neznáme:	Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	Precitlivenosť na liek
Zriedkavé:	Sarkoidóza*, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená)
Neznáme:	Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, systémový lupus erythematosus, vaskulitída, akútne reakcie z precitlivenosti vrátane urtikárie, angioedému, bronchokonstrikcie, anafylaxie
Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Anorexia
Časté:	Hyperglykémia, hyperurikémia, hypokalcémia, dehydratácia, zvýšená chuť do jedla
Menej časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridémia*
Psychické poruchy	
Veľmi časté:	Depresia, anxieta, emocionálna labilita, insomnia
Časté:	Samovražedné myšlienky, psychóza, agresívne správanie, zmätenosť, agitácia, hnev, zmena nálady, porucha správania, nervozita, porucha spánku, znížené libido, apatia, abnormálne sny, plač
Menej časté:	Samovražedné pokusy, záchvaty paniky, halucinácie
Zriedkavé:	Bipolárna porucha*
Veľmi zriedkavé:	Samovražda*
Neznáme:	Vražedné myšlienky*, mánia*, zmena duševného stavu
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závrat, sucho v ústach, narušená koncentrácia
Časté:	Amnézia, poruchy pamäti, synkopa, migréna, ataxia, parestézia, porucha hlasu, strata chuti, hypestézia, hyperestézia, hypertónia, somnolencia, porucha pozornosti, tremor, porucha chuti
Menej časté:	Neuropatia, periférna neuropatia
Zriedkavé:	Záchvat (krče)
Veľmi zriedkavé:	Cerebrovaskulárne krvácanie*, cerebrovaskulárna ischémia*, encefalopatia*, polyneuropatia*
Neznáme:	Faciálna paralýza, mononeuropatie
Poruchy oka	
Časté:	Porucha zraku, rozmazané videnie, konjunktivitída, podráždenie oka, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, suchosť oka
Zriedkavé:	Retinálne krvácania*, retinopatie (vrátane makulárneho edému)*, oklúzia retinálnej tepny*, oklúzia retinálnej žily*, neuritída očného nervu*, papilloedém*, strata zrakovéj ostrosti alebo zrakového poľa*, retinálne exsudáty
Poruchy ucha a labyrintu	

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené počas klinických skúšaní alebo počas používania Rebetolu s pegylovaným interferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b po uvedení na trh.	
Časté:	Vertigo, zhoršenie/strata sluchu, tinnitus, bolesť ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Palpitácia, tachykardia
Menej časté:	Infarkt myokardu
Zriedkavé:	Kardiomyopatia, arytmia*
Veľmi zriedkavé:	Ischemická choroba srdca*
Neznáme:	Perikardiálna efúzia*, perikarditída*
Poruchy ciev	
Časté:	Hypotenzia, hypertenzia, sčervenanie
Zriedkavé:	Vaskulitída
Veľmi zriedkavé:	Periférna ischemia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Dyspnoe, kašeľ
Časté:	Epistaxa, poruchy dýchania, kongescia v dýchacích cestách, kongescia v sínusoch, nazálna kongescia, rinorea, zvýšená sekrécia v horných dýchacích cestách, faryngolaryngeálna bolesť, neproduktívny kašeľ
Veľmi zriedkavé:	Pulmonárne infiltráty*, pneumonitída*, intersticiálna pneumonitída*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, abdominálna bolesť
Časté:	Ulcerózna stomatitída, stomatitída, ulcerácie v ústach, kolitída, bolesť vrchného pravého kvadrantu, dyspepsia, gastroezofageálny reflux*, glositída, cheilitída, abdominálna distenzia, krvácanie z ďasien, gingivitída, riedka stolica, poruchy zubov, zápcha, plynatosť
Menej časté:	Pankreatitída, bolesť v ústach
Zriedkavé:	Ischemická kolitída
Veľmi zriedkavé:	Ulcerózna kolitída*
Neznáme:	Periodontálna porucha, dentálna porucha, pigmentácia jazyka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Hepatomegália, žltacka, hyperbilirubinémia*
Veľmi zriedkavé:	Hepatotoxicita (vrátane úmrtí)*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, pruritus, suchá pokožka, vyrážka
Časté:	Psoriáza, zhoršená psoriáza, ekzém, fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, nočné potenie, hyperhidróza, dermatitída, akné, furunkulóza, erytém, urtikária, poruchy kože, modrina, zvýšené potenie, abnormálna štruktúra vlasu, porucha nechťov*
Zriedkavé:	Sarkoidóza kože
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza*, multiformný erytém*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletárna bolesť
Časté:	Artritída, bolesť chrbtice, svalové spazmy, bolesť v končatine
Menej časté:	Bolesti kostí, svalová slabosť
Zriedkavé:	Rabdomyolýza*, myozitída*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Častejšie močenie, polyúria, abnormálny moč
Zriedkavé:	Zlyhanie obličiek*, obličková nedostatočnosť*
Veľmi zriedkavé:	Nefrotický syndróm*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené počas klinických skúšaní alebo počas používania Rebetolu s pegylovaným interferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b po uvedení na trh.	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, poruchy menštruácie, dysmenorea, bolesť v prsníku, ochorenie vaječníka, ochorenie pošvy. <u>Muži</u> : impotencia, prostatitída, erektilná dysfunkcia. Sexuálna dysfunkcia (nešpecifikovaná)*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava, stuhnutosť, pyrexia, ochorenie podobné chrípke, asténia, podráždenosť
Časté:	Bolesť na hrudníku, diskomfort na hrudníku, periférny edém, nevoľnosť, abnormálne cítenie sa, smäd
Menej časté:	Edém tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Zníženie hmotnosti
Časté:	Srdcový šelest

*Keďže sa Rebetol vždy predpisoval s liekom s obsahom alfa interferónu a uvedené nežiaduce reakcie lieku vrátane zohľadnenia skúseností po uvedení lieku na trh neumožňujú presne kvantifikovať frekvenciu, frekvencia hlásení uvedená vyššie pochádza z klinických skúšaní, v ktorých sa používal Rebetol v kombinácii s interferénom alfa-2b (pegylovaným alebo nepegylovaným).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U 30 % pacientov, ktorí boli liečení Rebetolom a peginterferénom alfa-2b, a u 37 % pacientov, ktorí boli liečení Rebetolom a interferénom alfa-2b, sa pozoroval pokles koncentrácií hemoglobínu o > 4 g/dl. Hladiny hemoglobínu klesli pod 10 g/dl až u 14 % dospelých pacientov a 7 % detí a dospelých, liečených Rebetolom v kombinácii buď s peginterferénom alfa-2b, alebo s interferénom alfa-2b.

Väčšina prípadov anémie, neutropénie a trombocytopenie bolo miernych (WHO stupeň 1 alebo 2). Vyskytlo sa niekoľko prípadov závažnejšej neutropénie u pacientov, liečených Rebetolom v kombinácii s peginterferénom alfa-2b (WHO stupeň 3: 39 zo 186 [21 %]; a WHO stupeň 4: 13 zo 186 [7 %]); u 7 % pacientov v tejto liečebnej skupine bola hlásená aj leukopénia WHO stupňa 3.

U niektorých pacientov, liečených v klinických skúšaní Rebetolom v kombinácii s peginterferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b, sa pozoroval nárast hodnôt kyseliny močovej a nepriameho bilirubínu spojený s hemolýzou, avšak hodnoty sa vrátili k hodnotám pred liečbou počas štyroch týždňov po ukončení liečby. Len u veľmi málo pacientov z tých, ktorí mali zvýšené hladiny kyseliny močovej a boli liečení kombináciou liekov, sa vyvinula klinická dna a stav si u žiadneho z nich nevyžiadala úpravu liečby alebo vyradenie pacienta z klinického skúšania.

HCV/HIV koinfikovaní pacienti

U pacientov s HCV/HIV koinfekciou liečených Rebetolom v kombinácii s peginterferénom alfa-2b boli v štúdiách hlásené ďalšie nežiaduce reakcie (ktoré neboli hlásené u pacientov s jednou infekciou) s frekvenciou > 5 %: orálna kandidóza (14 %), získaná lipodystrofia (13 %), znížené CD4 lymfocyty (8 %), znížená chuť do jedla (8 %), zvýšená gamaglutamyltransferáza (9 %), bolesť chrbta (5 %), zvýšená amyláza v krvi (6 %), zvýšená hladina kyseliny mliečnej v krvi (5 %), cytolytická hepatitída (6 %), zvýšená lipáza (6 %) a bolesť končatín (6 %).

Mitochondriálna toxicita

U HIV-pozitívnych pacientov liečených NRTI režimom súbežne s Rebetolom pre HCV koinfekciu bola hlásená mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza (pozri časť 4.4).

Laboratórne hodnoty u pacientov s HCV/HIV koinfekciou

Aj keď sa hematologické toxicity ako neutropénia, trombocytopenia a anémia vyskytovali u pacientov s HCV/HIV koinfekciou častejšie, vo väčšine prípadov sa dajú zvládnuť úpravou dávky, zriedkavo bolo potrebné predčasne ukončiť liečbu (pozri časť 4.4). Hematologické abnormality boli hlásené častejšie u pacientov liečených Rebetolom v kombinácii s peginterferénom alfa-2b ako u pacientov,

ktorí dostávali Rebetol v kombinácii s interferónom alfa-2b. V štúdiu 1 (pozri časť 5.1) sa pokles absolútneho počtu neutrofilov pod 500 buniek/mm³ pozoroval u 4 % (8/194) pacientov a pokles trombocytov pod 50 000/mm³ u 4 % (8/194) pacientov liečených Rebetolom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b. Anémia (hemoglobín < 9,4 g/dl) bola hlásená u 12 % (23/194) pacientov liečených Rebetolom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b.

Pokles CD4 lymfocytov

Liečba Rebetolom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b bola spojená so znížením absolútneho počtu CD4+ buniek počas prvých 4 týždňov bez zníženia percenta CD4+ buniek. Pokles počtu CD4+ buniek bol reverzibilný po znížení dávky alebo ukončení liečby. Používanie Rebetolu v kombinácii s peginterferónom alfa-2b nemalo pozorovateľný negatívny vplyv na kontrolu HIV virémie počas liečby alebo následného sledovania. Údaje o bezpečnosti u pacientov s koinfekciou, ktorí majú hladiny CD4+ < 200/μl, sú obmedzené (n = 25) (pozri časť 4.4).

Oboznámte sa, prosím, s príslušným SPC antiretrovírusových liekov, ktoré sa používajú súběžne s liečbou HCV, aby ste sa dozvedeli potrebné informácie a ako zvládať toxicitu špecifické pre každý z liekov a možné prekrývanie sa toxicít s Rebetolom v kombinácii s inými liekmi.

Pediatrická populácia

V kombinácii s peginterferónom alfa-2b

V klinickom skúšaní u 107 detských a dospelých pacientov (vo veku 3 až 17 rokov) liečených kombinovanou liečbou peginterferónom alfa-2b a Rebetolom bola úprava dávky potrebná u 25 % pacientov, najčastejšie kvôli anémii, neutropénii a strate telesnej hmotnosti. Profil nežiaducich reakcií u detí a dospelých bol vo všeobecnosti podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých, i napriek tomu, že existuje obava špecifická pre pediatrickú populáciu týkajúca sa inhibície rastu. Počas kombinovanej liečby trvajúcej až do 48 týždňov s pegylovaným interferónom alfa-2b a Rebetolom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu telesnej výšky. Strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu boli počas liečby veľmi časté (na konci liečby bol priemerný pokles percentilu telesnej hmotnosti o 15 percentilov a percentilu telesnej výšky o 8 percentilov oproti počiatočnému stavu) a rýchlosť rastu bola inhibovaná (< 3. percentil u 70 % pacientov).

Na konci 24. týždňa sledovania po liečbe bol priemerný pokles percentilu telesnej hmotnosti a telesnej výšky od začiatku o 3 percentily a 7 percentilov v tomto poradí a u 20 % detí pokračovala inhibícia rastu (rýchlosť rastu < 3. percentil). Deväťdesiatštyri zo 107 detí bolo zaradených do 5-ročného dlhodobého skúšania po liečbe. Účinky na rast boli slabšie u detí liečených 24 týždňov ako u detí liečených 48 týždňov. Od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého sledovania po liečbe bolo zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,3 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 9,0 percentilov. Dvadsaťštyri percent detí (11/46) liečených 24 týždňov a 40 % detí (19/48) liečených 48 týždňov malo od začiatku liečby do ukončenia 5-ročného dlhodobého sledovania po liečbe zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek o > 15 percentilov oproti východiskovým hodnotám percentilov na začiatku liečby. U jedenástich percent detí (5/46) liečených 24 týždňov a u 13 % detí (6/48) liečených 48 týždňov sa na konci 5-ročného dlhodobého sledovania po liečbe pozorovalo zníženie východiskových hodnôt percentilov od začiatku liečby o > 30 percentilov telesnej výšky pre daný vek. Telesná hmotnosť: od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého sledovania po liečbe sa znížil percentil telesnej hmotnosti pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,3 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 5,5 percentilov. Index telesnej hmotnosti (BMI): od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého skúšania po liečbe sa znížil percentil BMI pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,8 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 7,5 percentilov. Priemerný pokles percentilu telesnej výšky v 1. roku dlhodobého sledovania bol najvýraznejší u detí predpubertálneho veku. Zníženie výšky, váhy a skóre BMI Z pozorované počas fázy liečby u detí liečených 48-týždňovou liečbou sa v období na konci dlhodobého sledovania po liečbe, v porovnaní s bežnou populáciou, nevrátilo na úplne pôvodné hodnoty (pozri časť 4.4).

Vo fáze liečby tejto štúdie boli najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie u všetkých osôb pyrexia (80 %), bolesť hlavy (62 %), neutropénia (33 %), únava (30 %), anorexia (29 %) a erytém v mieste podania injekcie (29 %). Iba jedna osoba ukončila liečbu kvôli nežiaducej reakcii (trombocytopenia).

Väčšina nežiaducich reakcií hlásených v štúdiu bola mierna alebo stredne závažná. Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 7 % (8/107) zo všetkých osôb a zahŕňali bolesť v mieste podania injekcie (1 %), bolesť v končatine (1 %), bolesť hlavy (1 %), neutropéniu (1 %) a pyrexiu (4 %). Významné nežiaduce reakcie vyžadujúce si naliehavú liečbu, ktoré sa objavili v tejto populácii pacientov, boli nervozita (8 %), agresivita (3 %), hnev (2 %), depresia/depresívna nálada (4 %) a hypotyreóza (3 %) a 5 pacientov podstúpilo liečbu levotyroxínom kvôli hypotyreóze/zvýšenej hladine TSH.

V kombinácii s interferénom alfa-2b

V klinických skúšaníach u 118 detí a dospelých vo veku 3 až 16 rokov, liečených kombinovanou liečbou interferón alfa-2b a Rebetol, ukončilo liečbu kvôli nežiaducim reakciám 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich reakcií v limitovanej študovanej populácii detí a dospelých podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu o 9 percentilov) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 percentilov), pozorované počas liečby. Počas 5-ročného obdobia následného sledovania po liečbe mali deti priemernú výšku 44. percentil, čo bolo pod priemerom normatívnej populácie a menej ako ich priemerná počiatková výška (48. percentil). Dvadsať (21 %) z 97 detí malo > 15 percentilové zníženie v percentile výšky, z ktorých 10 z 20 detí malo > 30 percentilové zníženie v ich percentile výšky od začiatku liečby do konca dlhodobého následného sledovania (až 5 rokov). Výsledná telesná výška v dospelosti bola dostupná u 14 z týchto detí a preukázala, že 10 až 12 rokov po ukončení liečby 12 detí naďalej vykazovalo deficit telesnej výšky o > 15 percentilov. Počas až 48 týždňovej kombinovanej liečby interferénom alfa-2b a Rebetolom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti. Zníženie priemerného percentilu výšky od začiatku až do konca dlhodobého následného sledovania bolo obzvlášť nápadné u detí v predpubertálnom veku (pozri časť 4.4).

Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli, v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientmi, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospelí pacienti pocítovali ďalšie psychické nežiaduce reakcie (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, pyrexia, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospelých, v porovnaní s dospelými pacientmi, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií v pediatrickej populácii

Hlásené nežiaduce reakcie uvedené v **tabuľke 6** sú založené na skúsenostiach z dvoch multicentrických klinických skúšaní u detí a dospelých, kde sa používal Rebetol s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce účinky uvedené pod nadpisom frekvencie s použitím nasledovných kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často, často a menej často počas klinických skúšaní Rebetolu v kombinácii s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b u detí a dospelých	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída
Časté:	Hubová infekcia, bakteriálna infekcia, pulmonárna infekcia, nazofaryngitída, streptokoková faryngitída, otitis media, sinusitída, absces zubu, chrípka, herpes úst, herpes simplex, infekcia močového traktu, vaginitída, gastroenteritída
Menej časté:	Pneumónia, askarióza, enterobióza, herpes zoster, celulitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Nešpecifikovaný novotvar

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často, často a menej často počas klinických skúšaní Rebetolu v kombinácii s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b u detí a dospelých	
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, neutropénia
Časté:	Trombocytopénia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi časté:	Hypotyreóza
Časté:	Hypertyreóza, virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Anorexia, zvýšená chuť do jedla, znížená chuť do jedla
Časté:	Hypertriglyceridémia, hyperurikémia
Psychické poruchy	
Veľmi časté:	Depresia, insomnia, emocionálna labilita
Časté:	Samovražedné myšlienky, agresivita, zmätenosť, náchylnosť k afektom, porucha správania, agitácia, námesačnosť, anxieta, zmena nálady, nepokojnosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Menej časté:	Abnormálne správanie, depresívna nálada, emocionálna porucha, strach, nočné mory
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závrat
Časté:	Hyperkinéza, tras, porucha hlasu, parestézia, hypestézia, hyperestézia, narušená koncentrácia, somnolencia, porucha pozornosti, nekvalitný spánok
Menej časté:	Neuralgia, letargia, psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Menej časté:	Hemorágia spojovky, pruritus oka, keratitída, rozmazané videnie, fotofóbia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Tachykardia, palpitácie
Poruchy ciev	
Časté:	Bledosť, sčervenanie
Menej časté:	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxa, kašeľ, nazálna kongescia, nazálne podráždenie, rinorea, kýchanie, faryngolaryngeálna bolesť
Menej časté:	Dýchavičnosť, diskomfort v nose
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Abdominálna bolesť, horná abdominálna bolesť, vracanie, hnačka, nevoľnosť
Časté:	Ulcerácia v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, aftózna stomatitída, dyspepsia, cheilóza, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubu, porucha zubu, žalúdočné ťažkosti, bolesť v ústach
Menej časté:	Gingivitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Menej časté:	Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, vyrážka

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často, často a menej často počas klinických skúšaní Rebetolu v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b u detí a dospelých	
Časté:	Pruritus, fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, hyperhidróza, akné, porucha kože, porucha nechty, odlišne sfarbená koža, suchá koža, erytém, modrina
Menej časté:	Porucha pigmentácie, atopická dermatitída, odlupovanie kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletárna bolesť
Časté:	Bolesť v končatine, bolesť chrbta, svalová kontraktúra
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Enuréza, porucha močenia, urinálna inkontinencia, proteinúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, poruchy menštruácie, ochorenie pošvy, <u>Muži</u> : testikulárna bolesť
Menej časté:	<u>Ženy</u> : bolestivá menštruácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava, stuhnutosť, pyrexia, ochorenie podobné chrípke, asténia, nevoľnosť, podráždenosť
Časté:	Bolesť na hrudníku, edém, bolesť, pocit chladu
Menej časté:	Diskomfort na hrudníku, bolesť tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Spomalenie rýchlosti rastu (znížená výška a/alebo telesná hmotnosť pre daný vek)
Časté:	Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zvýšenie hladiny tyreoglobulínu
Menej časté:	Pozitívne antityreoidné protilátky
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté:	Kožná lacerácia
Menej časté:	Kontúzia

Väčšina zmien laboratórných hodnôt v klinickom skúšaní s Rebetolom/peginterferónom alfa-2b bola mierna alebo stredne závažná. Zníženie hemoglobínu, bielych krviniek, krvných doštičiek, neutrofilov a zvýšenie bilirubínu si môže vyžadovať zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.2). Zatiaľ čo boli počas klinického skúšania pozorované zmeny v laboratórných hodnotách u niektorých pacientov liečených Rebetolom použitým v kombinácii s peginterferónom alfa-2b, hodnoty sa vrátili k hodnotám pred liečbou počas niekoľkých týždňov po ukončení liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní s Rebetolom používaným v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b bolo najväčšie hlásené predávkovanie celkovou dávkou 10 g Rebetolu (50 kapsúl po 200 mg) a 39 MIU interferónu alfa-2b (13 podkožných injekcií každá po 3 MIU), ktoré použil pacient v jeden deň pri pokuse o samovraždu. Pacient bol počas dvoch dní pozorovaný na pohotovosti a v tomto období sa u neho nezaznamenala žiadna nežiaduca reakcia z predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu hepatitídy C, ATC kód: J05AP01.

Mechanizmus účinku

Ribavirín (Rebetol) je syntetický analóg nukleozidu, ktorý vykazuje *in vitro* aktivitu proti niektorým RNA a DNA vírusom. Mechanizmus, ktorým Rebetol v kombinácii s inými liekmi účinkuje proti HCV, je neznámy. Monoterapia perorálnymi formuláciami Rebetolu bola skúmaná ako liečba chronickej hepatitídy C vo viacerých klinických skúšaní. Výsledky týchto skúmaní ukázali, že monoterapia Rebetolom nemá účinok na eliminovanie vírusu hepatitídy (HCV-RNA) ani na zlepšenie histologického obrazu pečene po 6- až 12-mesačnej liečbe ani po nasledujúcom 6-mesačnom sledovaní.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Rebetol v kombinácii s priamo pôsobiacim antivirotikom (DAA):

Úplný popis klinických údajov pri takejto kombinácii pozri v SPC príslušného DAA.

V aktuálnom SPC je podrobnejšie uvedený len opis používania Rebetolu s (peg)interferénom alfa-2b z pôvodného vývoja.

Liečba dvoma liečivami s použitím peginterferónu alfa-2b a interferónu alfa-2b:

Použitie Rebetolu v kombinovanej terapii s peginterferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b bolo vyhodnotené vo viacerých klinických skúšaní. Pacienti vhodní pre zaradenie do týchto skúšaní mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnou skúškou HCV-RNA reťazovou polymerázovou reakciou (polymerase chain reaction - PCR) (> 30 IU/ml), výsledok biopsie pečene zodpovedajúci histologickej diagnóze chronickej hepatitídy nespôsobenej inou príčinou a abnormálnu sérovú hladinu ALT.

Predtým neliečení pacienti

Tri skúšania skúmali použitie interferónu u predtým neliečených pacientov, dve s Rebetolom + interferénom alfa-2b (C95-132 a I95-143) a jedna s Rebetolom + peginterferénom alfa-2b (C/I98-580). Vo všetkých prípadoch trvala liečba jeden rok so šesťmesačným následným sledovaním. Pridaním Rebetolu k interferónu alfa-2b sa trvalá virologická odpoveď na konci doby sledovania významne zvýšila (41 % oproti 16 %, $p < 0,001$).

V klinických skúšaní C95-132 a I95-143 sa ukázalo, že kombinovaná liečba Rebetolom + interferénom alfa-2b je signifikantne účinnejšia ako monoterapia interferénom alfa-2b (zdvojnásobenie trvalej virologickej odpovede). Kombinovaná liečba tiež znížila množstvo relapsov. Toto platí pre všetky HCV genotypy, obzvlášť pre genotyp 1, u ktorého sa miera relapsov znížila o 30 % v porovnaní s monoterapiou interferénom alfa-2b.

V klinickom skúšaní C/I98-580 bolo liečených 1 530 predtým neliečených pacientov po dobu jedného roku jedným z nasledovných kombinovaných režimov:

- Rebetol (800 mg/deň) + peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týždeň) (n = 511).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/deň) + peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týždeň po dobu jedného mesiaca a potom 0,5 mikrogramu/kg/týždeň po dobu 11 mesiacov) (n = 514).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/deň) + interferón alfa-2b (3 MIU trikrát týždenne) (n = 505).

V tomto skúšaní bola kombinácia Rebetol a peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týždeň) významne účinnejšia ako kombinácia Rebetol a interferón alfa-2b, zvlášť u pacientov infikovaných genotypom 1. Trvalá virologická odpoveď sa hodnotila podielom odpovede šesť mesiacov po ukončení liečby.

Genotyp HCV a vírusová záťaž tesne pred začiatkom liečby (baseline virus load) sú prognostické faktory, o ktorých je známe, že ovplyvňujú podiely odpovede. V tomto skúšaní sa však ukázalo, že podiely odpovede sú závislé aj od dávky Rebetolu, ktorý sa podával v kombinácii s peginterferénom alfa-2b alebo s interferénom alfa-2b. Bez ohľadu na genotyp alebo vírusovú záťaž boli u pacientov, ktorí dostávali > 10,6 mg/kg Rebetolu (dávka 800 mg u typického 75 kg pacienta) podiely odpovede významne vyššie ako u pacientov, ktorí dostávali ≤ 10,6 mg/kg Rebetolu (**tabuľka 7**). U pacientov, ktorí dostávali > 13,2 mg/kg Rebetolu, boli podiely odpovede ešte vyššie.

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

P1,5/R Rebetol (800 mg) + peginterferón alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg)

P0,5/R Rebetol (1 000/1 200 mg) + peginterferón alfa-2b (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg)

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

V jednom skúšaní dostávalo 224 pacientov s genotypom 2 alebo 3 peginterferón alfa-2b v dávke 1,5 mikrogramu/kg subkutánne jedenkrát týždenne v kombinácii s 800 mg - 1 400 mg Rebetolu p. o. (na základe telesnej hmotnosti, iba traja pacienti s hmotnosťou > 105 kg dostávali dávku 1 400 mg); pacienti boli liečení 6 mesiacov (**tabuľka 8**). Dvadsaťštyri % pacientov malo mostíkovú fibrózu alebo cirhózu pečene (Knodel 3/4).

	Rebetol 800 – 1 400 mg/deň s peginterferénom alfa-2b 1,5 µg/kg raz týždenne		
	Odpoveď na konci liečby	Trvalá virologická odpoveď	Relaps
Všetci pacienti	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	≤ 600 000 IU/ml 100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	> 600 000 IU/ml 100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	≤ 600 000 IU/ml 93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
	> 600 000 IU/ml 93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Každá osoba, ktorá mala pri návšteve v 12. týždni sledovania nedetegovateľnú hladinu HCV-RNA a pri návšteve v 24. týždni sledovania mala chýbajúce údaje, bola považovaná za osobu s trvalou odpoveďou. Každá osoba, u ktorej chýbali údaje v 12. týždni sledovania a neskôr, sa pokladala za neodpovedajúcu v 24. týždni sledovania.

V tomto skúšaní bola 6-mesačná liečba lepšie tolerovaná ako jednoročná liečba počas pivotného kombinovaného skúšania; prerušenie liečby 5 % oproti 14 %, zmeny dávky 18 % oproti 49 %.

V neporovnávacom skúšaní 235 pacientov s genotypom 1 a s nízkou vírusovou záťažou (< 600 000 IU/ml) dostávalo peginterferón alfa-2b 1,5 mikrogramu/kg subkutánne raz týždenne v kombinácii s Rebetolom v dávke upravenej podľa telesnej hmotnosti. Celková trvalá virologická odpoveď bola po 24-týždňovej liečbe 50 %. Štyridsaťjeden percent osôb (97/235) malo v 4. a v 24. týždni liečby nedetegovateľné plazmatické hladiny HCV-RNA. V tejto podskupine bola trvalá virologická odpoveď 92 % (89/97). Vysoká trvalá virologická odpoveď v tejto podskupine pacientov sa zistila pri predbežnej analýze (n = 49) a bola prospektívne potvrdená (n = 48). Obmedzené údaje z minulosti ukazujú, že 48-týždňová liečba môže byť spojená s vyššími podielmi trvalej odpovede (11/11) a s nižším rizikom relapsu (0/11 v porovnaní so 7/96 po 24-týždňovej liečbe).

Rozsiahle randomizované klinické skúšanie porovnávalo bezpečnosť a účinnosť liečby počas 48 týždňov dvomi režimami peginterferón alfa-2b/Rebetol [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg a 1 µg/kg subkutánne raz týždenne, oba v kombinácii s Rebetolom 800 až 1 400 mg p.o. denne (v dvoch rozdelených dávkach)] a peginterferónu alfa-2a 180 µg subkutánne raz týždenne s ribavirínom 1 000 až 1 200 mg p.o. denne (v dvoch rozdelených dávkach) s 3 070 predtým neliečenými dospelými s chronickou hepatítidou C s genotypom 1. Odpoveď na liečbu sa merala prostredníctvom trvalej virologickej odpovede (Sustained Virologic Response – SVR), ktorá je definovaná ako nedetegovateľná HCV-RNA v 24. týždni po ukončení liečby (pozri **tabuľku 9**).

Tabuľka 9 Virologická odpoveď v 12. týždni liečby, odpoveď na konci liečby, percento relapsov* a trvalá virologická odpoveď (SVR)

Liečebná skupina	% (počet) pacientov		
	peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	peginterferón alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirín
Nedetegovateľná HCV-RNA v 12. týždni liečby	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Odpoveď na konci liečby*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR u pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA v 12. týždni liečby	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR skúška, s dolnou hranicou kvantifikácie 27 IU/ml)

Nedostatok včasnej virologickej odpovede v 12. týždni liečby (detegovateľná HCV-RNA s < 2 log₁₀ znížením od začiatku) bolo kritériom na vysadenie liečby.

Vo všetkých troch liečebných skupinách mala trvalá virologická odpoveď podobné hodnoty. U pacientov afro-amerického pôvodu (ktorý je známy ako negatívny prognostický faktor eradikácie HCV) viedla kombinovaná liečba peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg)/Rebetolom k vyšším podielom trvalej virologickej odpovede v porovnaní s dávkou peginterferónu alfa-2b 1 µg/kg. Pri dávke peginterferónu alfa-2b 1,5 µg/kg a Rebetole boli hodnoty trvalej virologickej odpovede nižšie u pacientov s cirhózou, u pacientov s normálnymi hladinami ALT, u pacientov s počiatočnou vírusovou záťažou > 600 000 IU/ml a u pacientov starších ako 40 rokov. Belosi mali v porovnaní s afro-američanmi vyššie podiely trvalej virologickej odpovede. U pacientov s nedetegovateľnou HCV-RNA na konci liečby bola miera relapsu 24 %.

Predvídateľnosť udržania trvalej virologickej odpovede u predtým neliečených pacientov

Virologická odpoveď v 12. týždni sa definuje ako zníženie vírusovej záťaže o najmenej 2-log alebo nedetegovateľné hladiny HCV RNA. Virologická odpoveď v 4. týždni sa definuje ako zníženie

vírusovej záťaže o najmenej 1-log alebo nedetegovateľné hladiny HCV-RNA. Tieto časové body (4. týždeň liečby a 12. týždeň liečby) sa ukázali ako vhodné na predvídanie trvalej odpovede (**tabuľka 10**).

Tabuľka 10 Prediktívna hodnota virologickej odpovede počas liečby pri kombinovanej terapii peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800-1 400 mg						
	Negatívna			Pozitívna		
	Žiadna odpoveď v týždni liečby	Žiadna trvalá odpoveď	Prediktívna hodnota	Odpoveď v týždni liečby	Trvalá odpoveď	Pozitívna prediktívna hodnota
Genotyp 1*						
V 4. týždni*** (n=950)						
negatívna HCV-RNA	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 1 log zníženie vírusovej záťaže	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
V 12. týždni*** (n=915)						
negatívna HCV-RNA	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 2 log zníženie vírusovej záťaže	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotypy 2, 3**						
V 12. týždni (n= 215)						
negatívna HCV-RNA alebo ≥ 2 log zníženie vírusovej záťaže	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotyp 1 dostáva 48-týždňovú liečbu

** Genotypy 2, 3 dostávajú 24-týždňovú liečbu

*** Prezentované výsledky sú z jedného časového bodu. Pacient môže chýbať alebo môže mať odlišný výsledok v 4. týždni alebo v 12. týždni.

† V protokole sa použili tieto kritériá: Ak bola HCV-RNA v 12. týždni pozitívna a jej zníženie bolo < 2 log₁₀ od začiatku, pacient ukončil liečbu. Ak bola HCV-RNA v 12. týždni pozitívna a jej zníženie bolo ≥ 2 log₁₀ od začiatku, potom sa HCV-RNA znovu stanovila v 24. týždni a ak bola pozitívna, pacient liečbu ukončil.

Pacienti s HCV/HIV koinfekciou

U pacientov koinfikovaných vírusmi HIV a HCV sa uskutočnili dve skúšania. Odpoveď na liečbu v oboch týchto skúšaniach je uvedená v **tabuľke 11**. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatítidou C a HIV koinfekciou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu Rebetolom (800 mg/deň) plus peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň), alebo na liečbu Rebetolom (800 mg/deň) plus interferónom alfa-2b (3 MIU TIW); liečba trvala 48 týždňov s následným sledovaním 6 mesiacov. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná štúdia v jednom centre, do ktorej bolo

zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C a HIV koinfekciou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu Rebetolom (800 - 1 200 mg/deň na základe telesnej hmotnosti) plus peginterferómom alfa-2b (100 alebo 150 µg/týždeň na základe telesnej hmotnosti), alebo na liečbu Rebetolom (800 - 1 200 mg/deň na základe telesnej hmotnosti) plus interferómom alfa-2b (3 MIU TIW). Dĺžka liečby bola 48 týždňov s následným sledovaním 6 mesiacov, s výnimkou pacientov infikovaných genotypmi 2 alebo 3 a s vírusovou záťažou < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí boli liečení 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

Tabuľka 11 Trvalá virologická odpoveď po liečbe Rebetolom v kombinácii s peginterferómom alfa-2b u pacientov s HCV/HIV koinfekciou na základe genotypu

	Štúdia 1 ¹			Štúdia 2 ²		
	Rebetol (800 mg/deň) + peginterferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň)	Rebetol (800 mg/deň) + interferón alfa-2b (3 MIU TIW)	hodnota p ^a	Rebetol (800 - 1 200 mg/deň) ^d + peginterferón alfa-2b (100 alebo 150 ^c µg/týždeň)	Rebetol (800 - 1 200 mg/deň) ^d + interferón alfa-2b (3 MIU TIW)	hodnota p ^b
Spolu	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = milión medzinárodných jednotiek; TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na Cochran-Mantel Haenszelovom Chi square teste.

b: hodnota p založená na chi-square teste.

c: účastníci < 75 kg dostávali peginterferón alfa-2b v dávke 100 µg/týždeň a účastníci ≥ 75 kg dostávali peginterferón alfa-2b v dávke 150 µg/týždeň.

d: dávkovanie Rebetolu bolo 800 mg u pacientov < 60 kg, 1 000 mg u pacientov 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientov > 75 kg.

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

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

Histologická odpoveď

V štúdiu 1 sa pred liečbou a po liečbe vykonávali biopsie pečene; výsledky boli dostupné od 210 z 412 účastníkov (51 %). U účastníkov liečených Rebetolom v kombinácii s peginterferómom alfa-2b pokleslo ako Metavir skóre, tak Ishak stupeň. Tento pokles bol významný u odpovedajúcich pacientov (-0,3 pre Metavir a -1,2 pre Ishak) a stabilný (-0,1 pre Metavir a -0,2 pre Ishak) u neodpovedajúcich pacientov. Čo sa týka aktivity ochorenia, približne u jednej tretiny pacientov s trvalou odpoveďou došlo k zlepšeniu a u žiadneho pacienta sa nepozorovalo zhoršenie. V tejto štúdiu sa nepozorovalo žiadne zlepšenie pokiaľ ide o fibrózu. Steatóza sa významne zlepšila u pacientov infikovaných vírusom HCV genotypu 3.

Predtým liečení pacienti

- Opakovaná liečba po predchádzajúcich zlyhaniach liečby (relapsy a pacienti nereagujúci na liečbu) peginterferómom alfa-2b v kombinácii s Rebetolom:

V rámci nekomparatívneho skúšania bolo 2 293 pacientov so stredne závažnou až závažnou fibrózou, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba kombináciou alfa interferónu s ribavirínom, opakovane liečených podkožne aplikovaným peginterferómom alfa-2b v dávke 1,5 mikrogramu/kg 1x týždenne v kombinácii s Rebetolom, ktorého dávka bola upravená podľa telesnej hmotnosti. Zlyhanie predchádzajúcej liečby bolo definované ako relaps alebo žiadna odpoveď (pozitivita HCV-RNA na konci najmenej 12-týždňovej liečby).

Pacienti, u ktorých bola zaznamenaná negatívita na HCV-RNA v 12. týždni liečby pokračovali v liečbe ďalších 48 týždňov a ich stav sa sledoval ešte 24 týždňov po liečbe. Reakcia v 12. týždni bola definovaná ako nedetegovateľná hladina HCV-RNA po 12 týždňoch liečby. Trvalá virologická

odpoveď (SVR) je definovaná ako nedetegovateľná HCV-RNA počas 24 týždňov od ukončenia liečby (tabuľka 12).

Tabuľka 12 Miera odpovedí na opakovanú liečbu po zlyhaniach predchádzajúcej liečby					
	Pacienti s nedetegovateľnou hladinou HCV v 12. týždni a SVR po opakovanej liečbe				
	interferón alfa/ribavirín		peginterferón alfa/ribavirín		Celková populácia*
	Odpoveď v 12. týždni % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Odpoveď v 12. týždni % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99% CI
Celkovo	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Predchádzajúca odpoveď					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotyp 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotyp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Genotyp 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotyp					
1	30,2 (343/1,135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR skóre fibrózy					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Východisková vírusová záťaž					
HVL (> 600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
LVL (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Pacienti nereagujúci na liečbu (non-responder) definovaní sérovou/plazmatickou pozitívnou HCV-RNA na konci najmenej 12-týždňovej liečby.

Hladina HCV-RNA v plazme sa stanovuje v centrálnom laboratóriu experimentálnou kvantitatívnou analýzou polymerázovej reťazovej reakcie.

*Zámer liečiť populáciu zahŕňa 7 pacientov, u ktorých nemohla byť predchádzajúca liečba potvrdená najmenej 12 týždňov.

Celkovo sa týmto experimentálnym vyšetrením v 12. týždni liečby zistili nedetegovateľné plazmatické hladiny HCV-RNA u približne 36 % (821/2 286) pacientov (limit detekcie 125 IU/ml). V tejto podskupine sa dosiahlo 56 % (463/823) podielov trvalej virologickej odpovede. U pacientov, u ktorých už skôr zlyhala liečba nepegylovanými interferónmi či pegylovanými interferónmi pri negativite v 12. týždni, sa zaznamenalo v prvom prípade 59 % a v druhom prípade 50 % podielov trvalej virologickej odpovede. V skupine 480 pacientov s > 2 log vírusovej redukcie, ale s detegovateľným vírusom v 12. týždni, pokračovalo v liečbe celkovo 188 pacientov. U týchto pacientov bola SVR 12 %.

U pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu pegylovanými interferónmi alfa/ribavirínom (non-responders) bola nižšia pravdepodobnosť dosiahnuť odpoveď v 12. týždni na opakovanú liečbu ako u pacientov nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu nepegylovanými interferónmi alfa/ribavirínom (12,4 % oproti 28,6 %). Ak sa však v 12. týždni dosiahla odpoveď, bol tam malý rozdiel v SVR bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu alebo predchádzajúcu odpoveď.

- Opakovaná liečba relapsov u pacientov liečených kombinovanou liečbou Rebetolom s interferónom alfa-2b

Dve skúšania skúmali použitie kombinovanej liečby Rebetol + interferón alfa-2b u pacientov s relapsom (C95-144 a I95-145); liečených bolo 345 pacientov s chronickou hepatitídou, ktorí mali relaps po predchádzajúcej interferónovej terapii, po dobu šesť mesiacov s následným šesťmesačným sledovaním. Kombinovaná liečba Rebetolom + interferónom alfa-2b viedla k desaťkrát vyššej trvalej virologickej odpovedi ako liečba samotným interferónom alfa-2b (49 % oproti 5 %, $p < 0,0001$). Tento prínos sa udržal bez ohľadu na štandardné prediktory odpovede na interferón alfa-2b, ako sú hladina vírusu, HCV genotyp a histologické štádium.

Údaje týkajúce sa dlhodobej účinnosti – dospelí

Dve veľké dlhodobé naväzujúce štúdie zahŕňajú 1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b (s Rebetolom alebo bez neho) v predchádzajúcich štúdiách, resp. 567 pacientov po liečbe pegylovaným interferónom alfa-2b (s Rebetolom alebo bez neho) v predchádzajúcich štúdiách. Cieľom štúdií bolo hodnotenie stálosti trvania virologickej odpovede (SVR) a stanovenie vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. Minimálne 5-ročné dlhodobé sledovanie sa po liečbe ukončilo u 462 pacientov a 327 pacientov. U dvanástich zo 492 pacientov s trvalou odpoveďou a u iba 3 z 366 pacientov s trvalou odpoveďou došlo počas štúdií k relapsu. Kaplan-Meierov odhad trvalej odpovede počas 5 rokov je pre pacientov, ktorí užívajú nepegylovaný interferón alfa-2b (s Rebetolom alebo bez neho) 97 % (95% CI: 95-99 %) a 99 % (95% CI: 98-100 %) pre pacientov, ktorí užívajú pegylovaný interferón alfa-2b (s Rebetolom alebo bez neho). SVR (sustained virologic response - trvalá virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV interferónom alfa-2b (pegylovaný a nepegylovaný, s Rebetolom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevyklučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane hepatokarcinómu).

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Rebetol v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Deti a dospievajúci vo veku 3 až 17 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA boli zaradení do multicentrického klinického skúšania a liečení Rebetolom v dávke 15 mg/kg denne a pegylovaným interferónom alfa-2b v dávke 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ raz týždenne počas 24 alebo 48 týždňov, na základe HCV genotypu a počiatočnej hodnoty vírusového zaťaženia. Všetci pacienti boli sledovaní 24 týždňov po liečbe. Z celkového počtu 107 pacientov, ktorí podstúpili liečbu, bolo 52 % ženského pohlavia, 89 % belochov, 67 % s HCV genotypom 1 a 63 % mladších ako 12 rokov. Zaradená populácia pozostávala najmä z detí s miernou až stredne závažnou hepatitídou C. Kvôli chýbajúcim údajom u detí so závažnou progresiou ochorenia a kvôli potenciálu

nežiaducích účinkov sa má v tejto populácii starostlivo zväziť pomer prínosu a rizika kombinácie Rebetolu a pegylovaného interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).
Výsledky štúdie sú zhrnuté v **tabuľke 13**.

Tabuľka 13 Podiely trvalej virologickej odpovede (n ^{a,b} (%)) u predtým neliečených detí a dospievajúcich podľa genotypu a dĺžky liečby – všetky osoby n = 107		
	24 týždňov	48 týždňov
Všetky genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpoveď na liečbu sa definuje ako neprítomnosť detegovateľnej HCV-RNA 24 týždňov po ukončení liečby, dolná hranica detekcie = 125 IU/ml.

b: n = počet respondentov/počet pacientov s daným genotypom a stanovenou dĺžkou liečby

c: Pacienti s genotypom 3 a nízkou hodnotou vírusovej záťaže (< 600 000 IU/ml) podstúpili 24-týždňovú liečbu, zatiaľ čo pacienti s genotypom 3 a vysokou hodnotou vírusovej záťaže (≥ 600 000 IU/ml) podstúpili 48-týždňovú liečbu.

Rebetol v kombinácii s interferónom alfa-2b

Deti a dospievajúci vo veku 3 až 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Rebetol v dávke 15 mg/kg denne plus interferón alfa-2b 3 MIU/m² 3-krát týždenne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. V dvoch multicentrických klinických skúšaní boli podiely trvalej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich podobné ako u dospelých. Pretože chýbajú údaje v týchto dvoch multicentrických klinických skúšaní u detí so závažnou progresiou ochorenia a kvôli potenciálu nežiaducích účinkov, u tejto populácie sa má starostlivo zväziť prínos/riziko kombinácie Rebetolu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **tabuľke 14**.

Tabuľka 14 Trvalá virologická odpoveď u predtým neliečených detí a dospievajúcich	
	Rebetol 15 mg/kg/deň + interferón alfa-2b 3 MIU/m² 3-krát týždenne
Celková odpoveď ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientov

a. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detegovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

Údaje týkajúce sa dlhodobej účinnosti

Rebetol v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Do päťročnej dlhodobej observačnej štúdie bolo zaradených 94 pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou C po liečbe v multicentrickom skúšaní. Z týchto pacientov malo šesťdesiattri trvalú odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania trvalej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdenie dopadu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali trvalú odpoveď 24 týždňov po ukončení liečby po 24 alebo 48 týždňovej liečbe peginterferónom alfa-2b a ribavirínom. Na konci 5. roku dokončilo štúdiu 85 % (80/94) všetkých zaradených pacientov a 86 % (54/63) pacientov s trvalou odpoveďou. Počas 5-ročného dlhodobého sledovania nedošlo u žiadneho pediatrického pacienta s SVR k relapsu.

Rebetol v kombinácii s interferónom alfa-2b

Päťročná dlhodobá observačná štúdia sledovania po liečbe zahŕňala 97 pediatrických pacientov s chronickou hepatítidou C po liečbe v dvoch predtým spomenutých multicentrických skúšaníach. Túto štúdiu dokončilo sedemdesiat percent (68/97) všetkých zaradených osôb, z ktorých 75 % (42/56) malo trvalú odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania trvalej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdiť dopad pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali trvalú odpoveď 24 týždňov po liečbe po 48 týždňovej liečbe interferónom alfa-2b a ribavirínom. Po dokončení liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom mali všetci až na jedného pediatrického pacienta trvalú virologickú odpoveď počas dlhodobého následného sledovania. Kaplan-Meierov odhad pokračovania trvalej virologickej odpovede počas 5 rokov je 98 % [95% CI: 95 %, 100 %] u pediatrických pacientov liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom. Dodatočne u 98 % (51/52) s normálnymi hladinami ALT v 24. týždni následného sledovania sa udržali normálne hladiny ALT pri ich poslednej návšteve.

SVR po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b s Rebetolom vyústilo do dlhodobého klirensu vírusu hepatálnej infekcie a klinického „vyliečenia“ chronickej HCV. To však nezabráni výskytu hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V skríženej štúdií s jednou dávkou ribavirínu u zdravých dospelých osôb sa zistilo, že liekové formy kapsula a perorálny roztok sú bioekvivalentné.

Absorpcia

Ribavirín sa po perorálnom podaní jednej dávky rýchlo absorbuje (priemerný T_{max} = 1,5 hod), nasleduje fáza rýchlej distribúcie a fáza predĺženej eliminácie (po podaní jednej dávky je polčas absorpcie 0,05 hod, distribúcie 3,73 hod a eliminácie 79 hod). Absorpcia je rozsiahla, približne 10 % rádioaktívne označenej dávky sa vylúči stolicou. Absolútna biologická dostupnosť je však približne 45 % - 65 %, čo sa zdá byť zapríčinené metabolizmom pri prvom prechode pečeňou (first pass metabolism). Závislosť medzi dávkou a AUC_{0-t} po jednotlivých dávkach 200 – 1 200 mg ribavirínu je lineárna. Distribučný objem je približne 5 000 l. Ribavirín sa neviaže na bielkoviny plazmy.

Distribúcia

Transport ribavirínu v kompartmentoch mimo plazmy bol najviac skúmaný na červených krvinkách a bolo zistené, že primárne sa uskutočňuje ekvilibratívnym nukleozidovým transportérom typu e_s . Tento typ transportéra sa nachádza prakticky na všetkých typoch buniek a môže byť príčinou vysokého distribučného objemu ribavirínu. Pomer koncentrácií ribavirínu v celej krvi a v plazme je približne 60:1; nadbytok ribavirínu v celej krvi tvoria ribavirínové nukleotidy sekvestrované v erytrocytoch.

Biotransformácia

Ribavirín má dve metabolické cesty: 1) cestu reverzibilnej fosforylácie; 2) degradatívnu cestu, zahŕňajúcu deribozyláciu a amidovú hydrolýzu za vzniku metabolitu - triazolkarboxykyseliny. Ribavirín aj jeho metabolity triazolkarboxyamid a triazolkarboxykyselina sa tiež vylučujú obličkami.

Ribavirín má po perorálnom podaní jednej dávky vysokú interindividuálnu a intraindividuálnu variabilitu farmakokinetiky (intraindividuálna variabilita je približne 30 % pre AUC aj C_{max}). Táto variabilita môže byť zapríčinená extenzívnym metabolizmom počas prvého prechodu, ako aj prechodom v rámci krvného kompartmentu a mimo neho.

Eliminácia

Po opakovanom podávaní sa ribavirín značne akumuluje v plazme; AUC_{12hr} je šesťnásobne vyššia po opakovanom podaní, než po jednej dávke. Po perorálnom podávaní dávky 600 mg dvakrát za deň sa rovnovážny stav dosiahol približne počas štyroch týždňov, pričom priemerné plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave boli približne 2 200 ng/ml. Po ukončení podávania bol polčas približne 298 hodín, čo pravdepodobne odzrkadľuje pomalú elimináciu z neplazmatických kompartmentov.

Prestup do seminálnej tekutiny

Skúmal sa seminálny transfér ribavirínu. Koncentrácia ribavirínu v seminálnej tekutine je približne dvojnásobne vyššia v porovnaní so sérom. Po pohlavnom styku s liečeným pacientom sa však u partnerky systémová expozícia ribavirínu odhaduje a zostáva veľmi obmedzená v porovnaní s terapeutickou koncentráciou ribavirínu v plazme.

Účinok potravy

Biologická dostupnosť po jednej perorálnej dávke ribavirínu stúpla, ak sa súčasne podalo jedlo bohaté na tuky (AUC_{tf} aj C_{max} stúpli o 70 %). Je možné, že vyššia biologická dostupnosť v tejto štúdiu bola zapríčinená oneskoreným prechodom ribavirínu alebo zmenou pH. Klinický význam výsledkov tejto štúdie po jednej dávke nie je známy. V kľúčovom skúšaní klinickej účinnosti boli pacienti inštruovaní, aby užívali ribavirín spolu s jedlom pre dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie ribavirínu.

Funkcia obličiek

Na základe publikovaných údajov bola v porovnaní s kontrolnou skupinou (klírens kreatinínu > 90 ml/min) farmakokinetika ribavirínu po podaní jednej dávky u pacientov s renálnou dysfunkciou zmenená (vzostup AUC_{tf} a C_{max}). Priemerná hodnota AUC_{tf} bola trojnásobne väčšia u osôb s hodnotou klírensu kreatinínu v rozmedzí 10 až 30 ml/min v porovnaní s osobami v kontrolnej skupine. U osôb s klírensom kreatinínu v rozmedzí 30 až 50 ml/min bola hodnota AUC_{tf} dvojnásobne väčšia v porovnaní s osobami v kontrolnej skupine. Príčinou tejto zmeny sa javí byť zníženie zdanlivého klírensu u týchto pacientov. Hemodialýzou sa koncentrácie ribavirínu v podstate nemenia.

Funkcia pečene

Farmakokinetiky jednej dávky ribavirínu u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou hepatálnou dysfunkciou (klasifikácia Childova-Pughova A, B alebo C) sú podobné ako u pacientov v kontrolnej skupine s normálnou funkciou pečene.

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Špeciálne farmakokinetické hodnotenia u starších osôb neboli vykonané. V populačnej farmakokinetickej štúdiu však vek nebol kľúčovým faktorom v kinetike ribavirínu; determinujúcim faktorom je funkcia obličiek.

Analýza populačnej farmakokinetiky bola vykonaná za použitia riedko vzorkovaných hodnôt sérových koncentrácií zo štyroch kontrolovaných klinických skúšaní. Vyvinutý model klírensu ukázal, že hlavnými kovariantami boli telesná hmotnosť, pohlavie, vek a sérový kreatinín. Muži vykázali asi o 20 % vyšší klírens ako ženy. Klírens stúpala ako funkcia telesnej hmotnosti a klesal u pacientov po 40. roku života. Zdá sa, že účinky týchto kovariantov na klírens ribavirínu majú obmedzený klinický význam, pretože v modeli nebolo rátané s podstatnou reziduálnou variabilitou.

Pediatrická populácia

Rebetol v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti Rebetolu a peginterferónu alfa-2b pri opakovanom podávaní detským a dospelým pacientom s chronickou hepatitídou C sa hodnotili počas klinického skúšania. U detských a dospelých pacientov, ktorí užívali peginterferón alfa-2b v dávke 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{týždeň}$, upravenej podľa povrchu tela, sa predpokladá, že logaritmus zmeneného stupňa expozície počas dávkových intervalov bude o 58 % (90% CI: 141-177 %) vyšší než sa pozorovalo u dospelých, ktorí užívali 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týždeň}$. Farmakokinetika Rebetolu (normalizovaná na dávku) v tomto klinickom

skúšaní bola podobná publikovanej v predchádzajúcom klinickom skúšaní Rebetolu v kombinácii s interferénom alfa-2b u detských a dospelých pacientov a dospelých pacientov.

Rebetol v kombinácii s interferénom alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti kapsúl Rebetolu a interferónu alfa-2b pri opakovanom podávaní deťom a dospelým s chronickou hepatítidou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **tabuľke 15**. Farmakokinetiky Rebetolu a interferónu alfa-2b (normalizovaná na dávku) sú u dospelých a detí alebo dospelých podobné.

Tabuľka 15 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre interferónu alfa-2b a kapsúl Rebetolu pri opakovanom podávaní pediatrickým pacientom s chronickou hepatítidou C		
Parameter	Rebetol 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dávok (n = 17)	Interferón alfa-2b 3 MIU/m ² 3-krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobný

* AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre Rebetol; AUC₀₋₂₄(IU.hod/ml) pre interferón alfa-2b

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ribavirín

Ribavirín je pre všetky zvieracie druhy, na ktorých boli vykonané štúdie, embryotoxický alebo teratogénny, prípadne oboje, a to už v dávkach podstatne nižších, ako je odporúčaná dávka pre človeka. Boli zistené malformácie lebky, podnebia, oka, čeľuste, končatín, kostry a gastrointestinálneho traktu. Incidencia a závažnosť teratogénnych účinkov stúpali so zvyšovaním dávky. Prežívanie plodov a potomstva bolo znížené.

V štúdiu juvenilnej toxicity u potkanov sa u mláďat, ktoré dostávali ribavirín v dávke 10, 25 a 50 mg/kg od 7. do 63. dňa po narodení, vyvinulo dávkovo-závislé zníženie celkového rastu, čo sa následne prejavilo miernym znížením telesnej hmotnosti, dĺžky temeno - zadok a dĺžky kostí. Na konci obdobia rekonvalescencie boli zmeny na píšťale a stehennej kosti minimálne, aj keď v porovnaní s kontrolnou skupinou vo všeobecnosti štatisticky významné, a to u plodov mužského pohlavia pri všetkých dávkach a u plodov ženského pohlavia pri dvoch najvyšších dávkach. Nepozorovali sa žiadne histopatologické vplyvy na kostiach. Čo sa týka neurobehaviorálneho alebo reprodukčného vývoja, nezaznamenali sa žiadne účinky ribavirínu. Plazmatické koncentrácie, ktoré sa dosiahli u mláďat potkanov, boli nižšie ako ľudské plazmatické koncentrácie pri terapeutickú dávku.

Primárnym cieľom toxického účinku ribavirínu v štúdiách na zvieratách sú erytrocyty. Anémia sa objavuje krátko po začatí podávania, je však rýchlo reverzibilná po ukončení liečby.

V 3- a 6-mesačných štúdiách na myšiach, ktoré skúmali ribavirínom indukované účinky na testes a spermie, sa abnormality spermií vyskytli pri dávke 15 mg/kg a vyššej. Tieto dávky vyvolávajú u zvierat systémové expozície, ktoré sú podstatne nižšie než tie, ktoré sa dosiahnu pri terapeutických dávkach u ľudí. Po ukončení liečby sa dostavilo v podstate úplné zotavenie z testikulárnej toxicity navodenej ribavirínom v priebehu jedného alebo dvoch spermatogénnych cyklov (pozri časť 4.6).

Štúdie genotoxicity preukázali, že ribavirín má nejakú genotoxickú aktivitu. Ribavirín bol aktívny v Balb/3T3 *in vitro* transformačnej skúške. Genotoxická aktivita bola pozorovaná v skúške s myšacím lymfómom a v dávkach 20 - 200 mg/kg v skúške s myšacím mikronukleolom. Skúška dominantnej letality na potkanoch bola negatívna, čo ukazuje, že ak vznikli u potkanov mutácie, nepreniesli sa pomocou samčích gamét.

Konvenčné štúdie karcinogenity na hlodavcoch s nízkymi expozíciami ribavirínu, v porovnaní s expozíciou u človeka v podmienkach terapie (faktor 0,1 u potkanov a 1 u myši), neodhalili

tumorogenicitu ribavirínu. Okrem toho, v 26-týždňovej štúdiu karcinogenity s použitím modelu heterozygotnej myši p53 (+/-) ribavirín v maximálne tolerovanej dávke 300 mg/kg (faktor plazmatickej expozície bol približne 2,5 v porovnaní s expozíciou u človeka) nevyvolal vznik nádorov. Tieto štúdie naznačujú, že karcinogénny potenciál ribavirínu u ľudí nie je pravdepodobný.

Ribavirín a interferón

Keď sa použil v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b, ribavirín nespôsobil žiadne účinky, ktoré by sa neboli predtým vyskytli pri použití každého liečiva samostatne. Najväčšou s liečbou spojenou zmenou bola reverzibilná mierna až stredne ťažká anémia, závažnosť ktorej bola väčšia, než závažnosť anémie spôsobenej ktorýmkoľvek z jednotlivých liečiv samostatne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kapsula obsahuje

mikrokryštalickú celulózu
monohydrát laktózy
sodnú soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E 171)

Potlač kapsuly

šlak
propylénglykol (E 1520)
koncentrovaný roztok amoniaku
farbivo (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kapsuly Rebetolu sú balené v blistroch pozostávajúcich z polyvinylchloridu (PVC)/polyetylénu (PE)/polyvinylidénchloridu (PVC).

Balenia po 84, 112, 140 a 168 kapsúl.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. mája 1999
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríla 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Rebetol 40 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 40 mg ribavirínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Rebetol obsahuje 0,5 mg benzylalkoholu (E 1519) v 1 ml.

Rebetol obsahuje 100,3 mg propylénglykolu (E 1520) v 1 ml.

Rebetol obsahuje 1,4 mg sodíka v 1 ml.

Rebetol obsahuje 1 mg benzoátu sodného (E 211) v 1 ml.

Rebetol obsahuje 142 mg sorbitolu (E 420) v 1 ml.

Rebetol obsahuje 300 mg sacharózy v 1 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Číry, bezfarebný až dobiela sfarbený alebo svetložltý perorálny roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rebetol je v kombinácii s inými liekmi indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) pediatrickým pacientom (deti vo veku 3 rokov a staršie a dospelávajúci), ktorí neboli predtým liečení a bez pečenej dekompenzácie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou chronickej infekcie vírusom hepatitídy C.

Dávkovanie

Rebetol sa musí používať v kombinovanej liečbe ako je uvedené v časti 4.1.

Ďalšie informácie o predpisovaní daného lieku a ďalšie odporúčania na dávkovanie pri súbežnom podávaní s Rebetolom si, prosím, prečítajte v príslušnom súhrne charakteristických vlastností (SPC) liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

Rebetol perorálny roztok sa dodáva v koncentrácii 40 mg/ml.

Rebetol perorálny roztok sa podáva perorálne v dvoch rozdelených dávkach (ráno a večer) s jedlom.

Pediatrická populácia

U detí mladších ako 3 roky nie sú dostupné žiadne údaje.

U detí a dospelávajúcich sa dávkovanie Rebetolu určí podľa pacientovej telesnej hmotnosti. Napríklad dávkovanie na základe telesnej hmotnosti používané v kombinácii s interferónom alfa-2b alebo peginterferónom alfa-2b je uvedené v **tabuľke 1**. Oboznámte sa, prosím, s príslušným SPC liekov

používaných v kombinácii s Rebetolom, pretože niektoré režimy kombinácií nie sú prispôsobené odporúčaniam na dávkovanie Rebetolu uvedenému v **tabuľke 1**.

V klinických štúdiách vykonaných v tejto populácii sa Rebetol používal v dávke 15 mg/kg/deň (**tabuľka 1**).

Tabuľka 1 Rebetol perorálny roztok - dávkovanie u detí a dospelých, ktoré sa má podávať s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b	
Telesná hmotnosť (kg)	Stanovená dávka (ráno / večer)
10 – 12	2 ml / 2 ml
13 – 14	3 ml / 2 ml
15 – 17	3 ml / 3 ml
18 – 20	4 ml / 3 ml
21 – 22	4 ml / 4 ml
23 – 25	5 ml / 4 ml
26 – 28	5 ml / 5 ml
29 – 31	6 ml / 5 ml
32 – 33	6 ml / 6 ml
34 – 36	7 ml / 6 ml
37 – 39	7 ml / 7 ml
40 – 41	8 ml / 7 ml
42 – 44	8 ml / 8 ml
45 – 47	9 ml / 8 ml

Pacienti, ktorí vážia > 47 kg a sú schopní prehltnúť kapsuly, môžu užiť ekvivalentnú dávku kapsúl s 200 mg ribavirínu v dvoch rozdelených dávkach (pozri SPC kapsúl Rebetol).

Úprava dávky pri nežiaducich reakciách

Zníženie dávky Rebetolu závisí od úvodného dávkovania Rebetolu, ktoré závisí od lieku používaného v kombinácii s Rebetolom.

Ak sa u pacienta vyskytne závažná nežiaduca reakcia, ktorá potenciálne súvisí s Rebetolom, dávka Rebetolu sa má upraviť alebo vysadiť, ak je to vhodné, dovedy, kým sa nežiaduca reakcia nezmierni alebo sa jej závažnosť nezníži.

V **tabuľke 2** sú uvedené odporúčania na úpravy a vysadenie dávky na základe koncentrácií hemoglobínu a koncentrácie nepriameho bilirubínu u pacienta.

Nie sú žiadne údaje týkajúce sa pediatrických pacientov s ochorením srdca (pozri časť 4.4).

Tabuľka 2 Manažment nežiaducich reakcií		
Laboratórne hodnoty	Znížte dávku Rebetolu* ak:	Vysad'te Rebetol, ak:
Hemoglobín u pacientov bez ochorenia srdca	< 10 g/dl	< 8.5 g/dl
Bilirubín - nepriamy	-	> 5 mg/dl (počas > 4 týždňov) (deti a dospelí liečení interferénom alfa-2b), alebo > 4 mg/dl (počas > 4 týždňov) (deti a dospelí liečení peginterferénom alfa-2b)

* U detí a dospelých pacientov liečených Rebetolom a peginterferénom alfa-2b je prvé zníženie dávky Rebetolu na 12 mg/kg/deň a druhé zníženie dávky Rebetolu je na 8 mg/kg/deň.

U detí a dospievajúcich pacientov liečených Rebetolom a interferónom alfa-2b znížte dávku Rebetolu na 7,5 mg/kg/deň.

V prípade závažnej nežiaducej reakcie, ktorá potenciálne súvisí s liekmi používanými v kombinácii s Rebetolom, sa oboznámte s príslušným SPC týchto liekov, pretože niektoré režimy kombinácií nie sú prispôsobené odporúčaniam na úpravu a/alebo vysadenie dávky Rebetolu ako je uvedené v **tabuľke 2**.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti (deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci)

Rebetol sa môže používať v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b (pozri časť 4.4). Výber liekovej formy Rebetolu je založený na individuálnych charakteristikách pacienta. Bezpečnosť a účinnosť ribavirínu používaného spolu s priamo pôsobiacimi antivirotikami u týchto pacientov sa nestanovili. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Ďalšie informácie týkajúce sa odporúčaní na dávkovanie pri súbežnom podávaní si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou dysfunkciou je farmakokinetika Rebetolu zmenená z dôvodu zníženia zdanlivého klírensu kreatinínu u týchto pacientov (pozri časť 5.2). Preto sa odporúča pred začatím podávania Rebetolu vyhodnotiť renálne funkcie u všetkých pacientov. Dospelým pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/minúta) sa majú podávať striedavé denné dávky 200 mg a 400 mg. Dospelým pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/minúta) a pacientom s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease, ESRD) alebo pacientom na hemodialýze sa má podávať Rebetol v dávke 200 mg/deň. V **tabuľke 3** sú uvedené odporúčania na úpravu dávky u pacientov s renálnou dysfunkciou. Pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné dôkladnejšie sledovať pre možný vývoj anémie. Údaje týkajúce sa úpravy dávky u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii.

Tabuľka 3 Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek u dospelých pacientov	
Klírens kreatinínu	Dávka Rebetolu (denná)
30 až 50 ml/min	Striedavé dávky, 200 mg a 400 mg každý druhý deň
Menej ako 30 ml/min	200 mg denne
Hemodialýza (ESRD)	200 mg denne

Porucha funkcie pečene

Medzi Rebetolom a funkciou pečene nenastáva žiadna farmakokinetická interakcia (pozri časť 5.2). Použitie u pacientov s dekompenzovanou cirhózou, pozri príslušné SPC liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

Spôsob podávania

Rebetol sa má podávať perorálne s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.3). U žien vo fertilnom veku sa Rebetol nesmie začať podávať, kým sa nezistí negatívny výsledok testu gravidity bezprostredne pred začatím liečby.
- Dojčenie.
- Anamnéza závažného už existujúceho ochorenia srdca, vrátane nestabilizovaného alebo nekontrolovaného ochorenia srdca, v uplynulých šiestich mesiacoch (pozri časť 4.4).
- Hemoglobínopatie (napr. talasémia, kosáčikovitá anémia).

Kontraindikácie špecifické pre tieto liek si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rebetol sa musí používať v kombinácii s inými liekmi (pozri časť 5.1).

Podrobné informácie týkajúce sa odporúčaní na sledovanie a liečbu v súvislosti s nežiaducimi reakciami uvedenými nižšie a iné opatrenia súvisiace s (peg)interferónom alfa si pred začiatkom liečby, prosím, prečítajte v SPC (peg)interferónu alfa.

Objavilo sa niekoľko závažných nežiaducich reakcií súvisiacich s kombinovanou liečbou Rebetolom s (peg)interferónom alfa. Tieto zahŕňajú:

- ťažké účinky na psychiku a centrálny nervový systém (ako sú depresia, samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a agresívne správanie atď.),
- spomalenie rastu u detí a dospelých, ktoré môže byť u niektorých pacientov ireverzibilné,
- zvýšenú hladinu tyreotropného hormónu (TSH) u detí a dospelých,
- ťažké poruchy oka,
- dentálne a periodontálne poruchy.

Pediatrická populácia

Pri rozhodovaní, či liečbu peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b neposunúť do dospelosti, je dôležité zohľadniť, že takáto kombinovaná liečba vyvoláva spomalenie rastu, ktoré môže byť u niektorých pacientov ireverzibilné. Rozhodovanie o liečbe sa má uskutočniť individuálne pre každý prípad.

Hemolýza

V klinických skúškaniach sa až u 14 % dospelých pacientov a u 7 % detí a dospelých liečených Rebetolom v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b pozoroval pokles hladín hemoglobínu na < 10 g/dl. I keď Rebetol nemá priame kardiovaskulárne účinky, anémia spojená s užívaním Rebetolu môže vyústiť do zhoršenia funkcie srdca alebo do exacerbácie symptómov koronárneho ochorenia, či do oboch. Preto musí byť Rebetol pacientom s už existujúcim ochorením srdca podávaný so zvýšenou opatrnosťou (pozri časť 4.3). Pred začatím liečby sa musí vyhodnotiť stav srdca a v jej priebehu sa musí klinicky monitorovať. Ak dôjde k akémukoľvek zhoršeniu stavu, liečba sa musí zastaviť (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárny systém

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhávania srdca, infarktu myokardu a/alebo s prekonanými alebo súčasnými poruchami srdcového rytmu musia byť dôkladne sledovaní. Odporúča sa urobiť elektrokardiogramy pred začatím liečby a opakovane v jej priebehu všetkým pacientom, ktorí majú už existujúce abnormality srdca. Srdcové arytmie (najmä supraventrikulárne) zvyčajne odpovedajú na konvenčnú terapiu, môžu si však vyžadovať ukončenie liečby. K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí alebo dospelých s anamnézou ochorenia srdca.

Riziko teratogenity

Pred začatím liečby Rebetolom musí lekár pacientom mužského a aj ženského pohlavia poskytnúť kompletne informácie týkajúce sa rizika teratogenity Rebetolu, nevyhnutnosti účinnej a nepretržitej antikoncepcie, možnosti zlyhania antikoncepčných metód a možných dôsledkov gravidity, ak počas liečby alebo po liečbe Rebetolom (pozri časť 4.6) dôjde ku gravidite. Pre laboratórne sledovanie gravidity, pozri časť Laboratórne vyšetrenia.

Akútna precitlivosť

Ak sa rozvinie akútna reakcia z precitlivosti (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia), liečba Rebetolom sa musí ihneď ukončiť a treba začať s primeranou medikamentóznou liečbou. Prechodné vyrážky nie sú dôvodom na prerušenie liečby.

Funkcia pečene

Každý pacient, u ktorého dôjde počas liečby k významným odchýlkam vo funkcii pečene, musí byť starostlivo sledovaný. Odporúčania na vysadenie alebo úpravu dávky si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou dysfunkciou je farmakokinetika Rebetolu zmenená z dôvodu zníženia zdanlivého klírensu kreatinínu u týchto pacientov. Preto sa odporúča pred začatím podávania Rebetolu vyhodnotiť renálne funkcie u všetkých pacientov. Z dôvodu podstatných zvýšení plazmatických koncentrácií ribavirínu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek sa u dospelých pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/minúta odporúčajú úpravy dávky Rebetolu. V súvislosti s úpravou dávky u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.2 a 5.2).

Počas liečby sa majú pozorne sledovať koncentrácie hemoglobínu a ak je to nevyhnutné, má sa vykonať nápravné opatrenie (pozri časť 4.2).

Potenciál pre exacerbáciu imunosupresie

V literatúre sú hlásenia o výskyte pancytopenie a útlmu kostnej drene, ku ktorým došlo v priebehu 3 až 7 týždňov po podaní peginterferónu a Rebetolu podaného súbežne s azatioprinom. Táto myelotoxicita bola reverzibilná do 4 až 6 týždňov po vysadení antivirotickej terapie proti hepatitíde C a súčasne podávaného azatioprinu a neobnovila sa po opätovnom zavedení ktoréhokoľvek z týchto liečiv podávaných v monoterapii (pozri časť 4.5).

HCV/HIV koinfekcia

Mitochondriálna toxicita a laktátová acidóza:

So zvýšenou opatrnosťou sa musí postupovať u HIV pozitívnych pacientov koinfikovaných HCV, ktorí sú liečení režimom s nukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor - NRTI) (najmä ddI a d4T), s pridruženou liečbou interferónom alfa/ribavirínom. U HIV pozitívnej populácie užívajúcej režim s NRTI spolu s Rebetolom lekári musia starostlivo sledovať ukazovatele mitochondriálnej toxicity a laktátovej acidózy. Ďalšie podrobnejšie informácie, pozri časť 4.5.

Hepatálna dekompenzácia u pacientov s HCV/HIV koinfekciou s pokročilou cirhózou

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou (cART), môžu mať zvýšené riziko vzniku dekompenzácie pečene a úmrtia. Ďalšie východiskové faktory, ktoré môžu byť u koinfikovaných pacientov spojené s vyšším rizikom pečenej dekompenzácie, zahŕňajú liečbu didanozínom a zvýšené koncentrácie bilirubínu v sére. Koinfikovaní pacienti liečení oboma typmi terapie, antiretrovírusovou (ARV) a protihepatitídovou, majú byť počas liečby starostlivo sledovaní s vyhodnocovaním Childovho-Pughovho skóre. Odporúčania na vysadenie alebo úpravu dávky si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov používaných v kombinácii s Rebetolom. U pacientov, u ktorých dôjde k progresii pečenej dekompenzácie, sa má okamžite prerušiť ich protihepatitídová liečba a má sa prehodnotiť ARV terapia.

Hematologické abnormality u pacientov s HCV/HIV koinfekciou

Pacienti s HCV/HIV koinfekciou liečení peginterferónom alfa-2b/ribavirínom a cART môžu byť, v porovnaní s pacientmi, ktorí majú monoinfekciu HCV, vo zvýšenej miere ohrození vývojom hematologických abnormalít (ako sú neutropénia, trombocytopenia a anémia). Aj keď sa to u väčšiny z nich dá zvládnuť redukciami dávky, v tejto populácii pacientov je potrebné vykonávať starostlivé sledovanie hematologických parametrov (pozri časť 4.2 a „Laboratórne vyšetrenia“ nižšie a časť 4.8). Pacienti, ktorí sa liečia Rebetolom a zidovudínom majú zvýšené riziko vzniku anémie. Súbežné používanie Rebetolu so zidovudínom sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Pacienti s nízkym počtom CD4

Dostupné informácie týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti u pacientov s HCV/HIV koinfekciou, ktorí majú hladiny CD4 nižšie ako 200 buniek/ μ l, sú obmedzené (n = 25). Z tohto dôvodu je pri liečbe pacientov s nízkym počtom CD4 potrebná zvýšená opatrnosť.

Oboznámte sa, prosím, s príslušným SPC antiretrovirových liekov, ktoré sa používajú súběžne s liečbou HCV, aby ste sa dozvedeli potrebné informácie a ako zvládať toxicitu špecifické pre každý z liekov a možné prekryvanie sa toxicít s Rebetolom.

Laboratórne vyšetrenia

Pred začatím liečby sa musia všetkým pacientom vykonať štandardné hematologické, biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz [complete blood count - CBC] a diferenciálny krvný obraz, počet krvných doštičiek, elektrolyty, sérový kreatinín, testy pečeňových funkcií, kyselina močová) a tehotenské testy. Akceptovateľné východiskové hodnoty, ktoré možno považovať za smerodajné pred začatím liečby Rebetolom u detí a dospelých:

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

Laboratórne vyšetrenia sa majú vykonať v 2. a 4. týždni liečby a potom periodicky podľa klinickej potreby. HCV-RNA sa má počas liečby merať periodicky (pozri časť 4.2).

Hladina kyseliny močovej sa môže pri liečbe Rebetolom zvýšiť v dôsledku hemolýzy. Pre možnosť rozvoja dny musia byť predisponovaní pacienti starostlivo sledovaní.

Benzylalkohol

Benzylalkohol môže spôsobiť anafylaktoidné reakcie.

Vysoké množstvá benzylalkoholu môžu spôsobiť metabolickú acidózu. Pri predpisovaní Rebetolu pacientom s ochorením pečene alebo obličiek sa majú prijať osobitné opatrenia.

Sodík

Tento liek obsahuje až do 23,8 mg sodíka v dennej dávke (pozri časť 4.2, tabuľka 1), čo zodpovedá 1,19 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Sorbitol

Sorbitol môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súběžne. Sorbitol je zdrojom fruktózy; pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (hereditary fructose intolerance, HFI) nesmú užiť/nesmú im byť podaný tento liek.

Sacharóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek. Sacharóza môže škodiť zubom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Výsledky *in vitro* štúdií za použitia mikrozómových prípravkov tak z ľudskej, ako aj z potkanej pečene nedokázali, že by bol metabolizmus Rebetolu sprostredkovaný enzýmami cytochrómu P450. Rebetol neinhibuje enzýmy cytochrómu P450. Štúdie toxicity nepriniesli dôkaz o indukcii pečeňových enzýmov Rebetolom. Preto je možnosť interakcií na báze enzýmu P450 minimálna.

Rebetol, keďže má inhibičný účinok na inozín-monofosfátdehydrogenázu, môže zasahovať do metabolizmu azatioprinu, čo eventuálne môže viesť ku kumulácii 6-metyltioinozín-monofosfátu (6-MTIMP), ktorý sa spája so vznikom myelotoxicity u pacientov liečených azatioprinom. Má sa vyhnúť použitiu pegylovaného interferónu alfa a Rebetolu podaného súbežne s azatioprinom. V jednotlivých prípadoch, ak prínos podávania Rebetolu súčasne s azatioprinom oprávňuje podstúpiť možné riziko, odporúča sa dôkladne sledovať hematologické parametre počas súbežného podávania azatioprinu so zreteľom odhaliť prejavy myelotoxicity – v prípade, že k nej dôjde, treba liečbu týmito liekmi ukončiť (pozri časť 4.4).

Nevykonali sa žiadne štúdie interakcií medzi Rebetolom a inými liekmi, s výnimkou interferónu alfa-2b a antacid.

Vo farmakokinetickej štúdii s viacnásobnou dávkou sa nezaznamenali žiadne farmakokinetické interakcie medzi Rebetolom a interferónom alfa-2b.

Antacidá

Biologická dostupnosť Rebetolu v dávke 600 mg sa pri súčasnom podaní antacid obsahujúcich magnézium, alumínium a simetikón znížila; AUC_{0-t} klesla o 14 %. Je možné, že zníženie biologickej dostupnosti v tejto štúdii bolo zapríčinené oneskoreným prechodom Rebetolu alebo zmenou pH. Táto interakcia sa nepovažuje za klinicky relevantnú.

Nukleozidové analógy

Používanie nukleozidových analógov samotných, alebo v kombinácii s inými nukleozidmi, spôsobilo laktátovú acidózu. Farmakologicky Rebetol *in vitro* zvyšuje hladiny fosforylovaných metabolitov purínových nukleozidov. Tento účinok môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy indukovanej analógmi purínových nukleozidov (napr. didanozín alebo abakavir). Súbežné používanie Rebetolu a didanozínu sa neodporúča. Boli hlásené prípady mitochondriálnej toxicity, hlavne laktátovej acidózy a pankreatitídy, z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Hlásila sa exacerbácia anémie spôsobená Rebetolom, ak bol zidovudín súčasťou použitého režimu na liečbu HIV, hoci presný mechanizmus zostáva neobjasnený. V dôsledku zvýšeného rizika anémie sa súbežné používanie Rebetolu so zidovudínom neodporúča (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť nahradenie zidovudínu v režime kombinovanej antiretrovirálnej liečby (ARV), ak už je nasadená. Toto môže byť osobitne dôležité u pacientov so známou anémiou v anamnéze vyvolanou zidovudínom.

Vzhľadom na dlhý polčas môžu potenciálne interakcie pretrvávajúť až do dvoch mesiacov (päť polčasov Rebetolu) po ukončení liečby Rebetolom (pozri časť 5.2).

Nie je dôkaz o tom, že by Rebetol vykazoval interakciu s nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy alebo s inhibítormi proteáz.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Pacientky ženského pohlavia

Rebetol nesmú užívať gravidné ženy (pozri časti 4.3 a 5.3). Mimoriadna starostlivosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientok (pozri časť 5.3). Liečba Rebetolom sa nesmie začať, kým sa nezistí negatívny výsledok testu gravidity bezprostredne pred začatím liečby. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a deväť mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Počas tohto obdobia sa musia mesačne vykonávať bežné tehotenské testy. Ak pacientka otehotnie v priebehu liečby alebo počas nasledujúcich deviatich mesiacov po jej ukončení, musí byť poučená o významnom riziku teratogénneho účinku Rebetolu na plod (pozri časť 4.4).

Pacienti mužského pohlavia a ich partnerky

Mimoriadna starostlivosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia partneriek mužov, ktorí užívajú Rebetol (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.3). Rebetol sa akumuluje intracelulárne a z tela sa vylučuje len veľmi pomaly. Nie je známe, či Rebetol obsiahnutý v spermiiach uplatní svoje potenciálne teratogénne alebo genotoxické účinky na ľudské embryo/plod. Aj keď údaje z približne 300 prospektívne sledovaných gravidít, pri ktorých bol otec vystavený Rebetolu, neukázali zvýšené riziko malformácie oproti bežnej populácii, ani akýkoľvek špecifický typ malformácie, musia byť buď pacienti mužského pohlavia, alebo ich partnerky vo fertilnom veku poučení o nevyhnutnosti používania účinnej antikoncepcie v priebehu liečby Rebetolom a počas nasledujúcich šiestich mesiacov. Počas tohto obdobia sa musia mesačne vykonávať bežné tehotenské testy. Muži, ktorých partnerky sú gravidné, musia byť poučení o nutnosti používať kondóm, aby sa minimalizoval prenos Rebetolu na partnerku.

Gravidita

Používanie Rebetolu počas gravidity je kontraindikované. V predklinických štúdiách sa preukázalo, že Rebetol je teratogénny a genotoxický (pozri časti 4.4 a 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa Rebetol vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií u dojčených detí sa dojčenie musí pred začatím liečby ukončiť.

Fertilita

Predklinické údaje

- Fertilita: V štúdiách na zvieratách Rebetol vyvolával reverzibilné účinky na spermatogézu (pozri časť 5.3).
- Teratogenita: Významný teratogénny a/alebo embryocídny potenciál Rebetolu bol preukázaný u všetkých zvieracích druhov, na ktorých boli vykonané adekvátne štúdie, a to už pri tak nízkych dávkach, ako je jedna dvadсятina dávky odporúčanej pre človeka (pozri časť 5.3).
- Genotoxicita: Rebetol indukuje genotoxicitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rebetol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; avšak v kombinácii použité iné lieky takýto účinok môžu mať. Preto pacienti, u ktorých sa v priebehu liečby rozvinie únava, somnolencia alebo zmätenosť, musia byť upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najvýznamnejší problém týkajúci sa bezpečnosti pri Rebetole je hemolytická anémia vyskytujúca počas prvých týždňov liečby. Hemolytická anémia súvisiaca s liečbou Rebetolom môže viesť k zhoršeniu funkcie srdca a/alebo k zhoršeniu už existujúceho ochorenia srdca. U niektorých pacientov sa pozorovalo tiež zvýšenie hodnôt hladín kyseliny močovej a nepriameho bilirubínu spojené s hemolýzou.

Nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti sú odvodené hlavne z klinických skúšaní a/alebo ako nežiaduce liekové reakcie zo spontánnych hlásení pri používaní Rebetolu v kombinácii s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b.

Ďalšie nežiaduce účinky hlásené pri týchto liekoch si, prosím, prečítajte v príslušnom SPC liekov, ktoré sa používajú v kombinácii s Rebetolom.

Pediatrická populácia

V kombinácii s peginterferónom alfa-2b

V klinickom skúšaní u 107 detských a dospievajúcich pacientov (vo veku 3 až 17 rokov) liečených kombinovanou liečbou peginterferónom alfa-2b a Rebetolom bola úprava dávky potrebná u 25 % pacientov, najčastejšie kvôli anémii, neutropénii a strate telesnej hmotnosti. Profil nežiaducich reakcií u detí a dospievajúcich bol vo všeobecnosti podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých, aj napriek tomu, že existuje obava špecifická pre pediatrickú populáciu týkajúca sa inhibície rastu. Počas kombinovanej liečby trvajúcej až do 48 týždňov s pegylovaným interferónom alfa-2b a Rebetolom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu telesnej výšky. Strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu boli počas liečby veľmi časté (na konci liečby bol priemerný pokles percentilu telesnej hmotnosti o 15 percentilov a percentilu telesnej výšky o 8 percentilov oproti počiatočnému stavu) a rýchlosť rastu bola inhibovaná (< 3. percentil u 70 % pacientov).

Na konci 24. týždňa sledovania po liečbe bol priemerný pokles percentilu telesnej hmotnosti a telesnej výšky od začiatku o 3 percentily a 7 percentilov v tomto poradí a u 20 % detí pokračovala inhibícia rastu (rýchlosť rastu < 3. percentil). Deväťdesiatštyri zo 107 detí bolo zaradených do 5-ročného dlhodobého skúšania po liečbe. Účinky na rast boli slabšie u detí liečených 24 týždňov ako u detí liečených 48 týždňov. Od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého sledovania po liečbe bolo zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,3 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 9,0 percentilov. Dvadsaťštyri percent detí (11/46) liečených 24 týždňov a 40 % detí (19/48) liečených 48 týždňov malo od začiatku liečby do ukončenia 5-ročného dlhodobého sledovania po liečbe zníženie percentilu telesnej výšky pre daný vek o > 15 percentilov oproti východiskovým hodnotám percentilov na začiatku liečby. U jedenástich percent detí (5/46) liečených 24 týždňov a u 13 % detí (6/48) liečených 48 týždňov sa na konci 5-ročného dlhodobého sledovania po liečbe pozorovalo zníženie východiskových hodnôt percentilov na začiatku liečby o > 30 percentilov telesnej výšky pre daný vek. Telesná hmotnosť: od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého sledovania po liečbe sa znížil percentil telesnej hmotnosti pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,3 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 5,5 percentilov. Index telesnej hmotnosti (BMI): od začiatku liečby do ukončenia dlhodobého skúšania po liečbe sa znížil percentil BMI pre daný vek u detí liečených 24 týždňov o 1,8 percentilov a u detí liečených 48 týždňov o 7,5 percentilov. Priemerný pokles percentilu telesnej výšky v 1. roku dlhodobého sledovania bol najvýraznejší najmä u detí predpubertálneho veku. Zníženie výšky, váhy a skóre BMI Z pozorované počas fázy liečby u detí liečených 48-týždňovou liečbou sa v období na konci dlhodobého sledovania po liečbe, v porovnaní s bežnou populáciou, nevrátilo na úplne pôvodné hodnoty (pozri časť 4.4).

Vo fáze liečby tejto štúdie boli najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie u všetkých osôb pyrexia (80 %), bolesť hlavy (62 %), neutropénia (33 %), únava (30 %), anorexia (29 %) a erytém v mieste podania injekcie (29 %). Iba jedna osoba ukončila liečbu kvôli nežiaducej reakcii (trombocytopenia). Väčšina nežiaducich reakcií hlásených v štúdiu bola mierna alebo stredne závažná. Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 7 % (8/107) zo všetkých osôb a zahŕňali bolesť v mieste podania injekcie (1 %), bolesť v končatine (1 %), bolesť hlavy (1 %), neutropéniu (1 %) a pyrexiu (4 %). Významné nežiaduce reakcie vyžadujúce si naliehavú liečbu, ktoré sa objavili v tejto populácii pacientov, boli nervozita (8 %), agresivita (3 %), hnev (2 %), depresia/depresívna nálada (4 %) a hypotyreóza (3 %) a 5 pacientov podstúpilo liečbu levotyroxínom kvôli hypotyreóze/zvýšenej hladine TSH.

V kombinácii s interferónom alfa-2b

V klinických skúšaníach u 118 detí a dospievajúcich vo veku 3 až 16 rokov, liečených kombinovanou liečbou interferónom alfa-2b a Rebetol, ukončilo liečbu kvôli nežiaducim reakciám 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich reakcií v limitovanej študovanej populácii detí a dospievajúcich podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu o 9 percentilov) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 percentilov), pozorované počas liečby. Počas 5-ročného obdobia následného sledovania po liečbe mali deti priemernú výšku 44. percentil, čo bolo pod priemerom normatívnej populácie a menej ako ich priemerná počiatočná výška (48. percentil). Dvadsať (21 %) z 97 detí malo > 15 percentilové zníženie v percentile výšky, z ktorých 10 z 20 detí malo > 30 percentilové zníženie v ich percentile výšky od začiatku liečby do konca

dlhodobého následného sledovania (až 5 rokov). Výsledná telesná výška v dospelosti bola dostupná u 14 z týchto detí a preukázala, že 10 až 12 rokov po ukončení liečby 12 detí naďalej vykazovalo deficit telesnej výšky o > 15 percentilov. Počas až 48 týždňovej kombinovanej liečby interferénom alfa-2b a Rebetolom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti. Zníženie priemerného percentilu výšky od začiatku až do konca dlhodobého následného sledovania bolo obzvlášť nápadné u detí v predpubertálnom veku (pozri časť 4.4).

Okrem toho, pomýšľanie na samovraždu alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientmi, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce reakcie (napr. depresiu, emočnú labilitu a somnolenciu) (pozri časť 4.4).

Navyše, ťažkosti v mieste injekcie, pyrexia, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientmi, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií v pediatrickej populácii

Hlásené nežiaduce reakcie uvedené v **tabuľke 4** sú založené na skúsenostiach z dvoch multicentrických klinických skúšaní u detí a dospievajúcich, kde sa používal Rebetol s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené pod nadpisom frekvencie s použitím nasledovných kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často, často a menej často počas klinických skúšaní Rebetolu v kombinácii s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b u detí a dospievajúcich	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída
Časté:	Hubová infekcia, bakteriálna infekcia, pulmonárna infekcia, nazofaryngitída, streptokoková faryngitída, otitis media, sinusitída, absces zubu, chrípka, herpes úst, herpes simplex, infekcia močového traktu, vaginitída, gastroenteritída
Menej časté:	Pneumónia, askarióza, enterobióza, herpes zoster, celulitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Nešpecifikovaný novotvar
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, neutropénia
Časté:	Trombocytopénia, lymfadenopatia
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi časté:	Hypotyreóza
Časté:	Hypertyreóza, virilizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Anorexia, zvýšená chuť do jedla, znížená chuť do jedla
Časté:	Hypertriglyceridémia, hyperurikémia
Psychické poruchy	
Veľmi časté:	Depresia, insomnia, emocionálna labilita
Časté:	Samovražedné myšlienky, agresivita, zmätenosť, náchylnosť k afektom, porucha správania, agitácia, námesačnosť, anxieta, zmena nálady, nepokojnosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia
Menej časté:	Abnormálne správanie, depresívna nálada, emocionálna porucha, strach, nočné mory
Poruchy nervového systému	

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často, často a menej často počas klinických skúšaní Rebetolu v kombinácii s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b u detí a dospievajúcich	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závrat
Časté:	Hyperkinéza, tras, porucha hlasu, parestézia, hypestézia, hyperestézia, narušená koncentrácia, somnolencia, porucha pozornosti, nekvalitný spánok
Menej časté:	Neuralgia, letargia, psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy
Menej časté:	Hemorágia spojovky, pruritus oka, keratitída, rozmazané videnie, fotofóbia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Tachykardia, palpitácie
Poruchy ciev	
Časté:	Bledosť, sčervenanie
Menej časté:	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxa, kašeľ, nazálna kongescia, nazálne podráždenie, rinorea, kýchanie, faryngolaryngeálna bolesť
Menej časté:	Dýchavičnosť, diskomfort v nose
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Abdominálna bolesť, horná abdominálna bolesť, vracanie, hnačka, nevoľnosť
Časté:	Ulcerácia v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, aftózna stomatitída, dyspepsia, cheilóza, glositída, gastroezofageálny reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubu, porucha zubu, žalúdočné ťažkosti, bolesť v ústach
Menej časté:	Gingivitída
Poruchy pečene a žľových ciest	
Časté:	Abnormálna funkcia pečene
Menej časté:	Hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, vyrážka
Časté:	Pruritus, fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, hyperhidróza, akné, porucha kože, porucha nechty, odlišne sfarbená koža, suchá koža, erytém, modrina
Menej časté:	Porucha pigmentácie, atopická dermatitída, odlupovanie kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletárna bolesť
Časté:	Bolesť v končatine, bolesť chrbta, svalová kontraktúra
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Enuréza, porucha močenia, urinálna inkontinencia, proteinúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, poruchy menštruácie, ochorenie pošvy, <u>Muži</u> : testikulárna bolesť
Menej časté:	<u>Ženy</u> : bolestivá menštruácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava, stuhnutosť, pyrexia, ochorenie podobné chrípke, asténia, nevoľnosť, podráždenosť
Časté:	Bolesť na hrudníku, edém, bolesť, pocit chladu
Menej časté:	Diskomfort na hrudníku, bolesť tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často, často a menej často počas klinických skúšaní Rebetolu v kombinácii s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b u detí a dospievajúcich	
Veľmi časté	Spomalenie rýchlosti rastu (znížená výška a/alebo telesná hmotnosť pre daný vek)
Časté:	Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zvýšenie hladiny tyreoglobulínu
Menej časté:	Pozitívne antityreoidné protilátky
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté:	Kožná lacerácia
Menej časté:	Kontúzia

Väčšina zmien laboratórnych hodnôt v klinickom skúšaní s Rebetolom/peginterferénom alfa-2b bola mierna alebo stredne závažná. Zníženie hemoglobínu, bielych krviniek, krvných doštičiek, neutrofilov a zvýšenie bilirubínu si môže vyžadovať zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.2). Zatiaľ čo boli počas klinického skúšania pozorované zmeny v laboratórnych hodnotách u niektorých pacientov liečených Rebetolom použitým v kombinácii s peginterferénom alfa-2b, hodnoty sa vrátili k hodnotám pred liečbou počas niekoľkých týždňov po ukončení liečby.

Dospelí

Nežiaduce reakcie hlásené s incidenciou > 10 % u dospelých pacientov liečených počas jedného roka kapsulami Rebetolu v kombinácii s interferénom alfa-2b alebo s pegylovaným interferénom alfa-2b, sa hlásili aj u detí a dospievajúcich. Aj pri nižších incidenciách bol profil nežiaducich účinkov podobný.

Používanie ribavirínu v kombinácii s priamo pôsobiacimi antivirotikami (direct antiviral agents, DAA)

Na základe hodnotenia bezpečnostných údajov získaných z klinických štúdií u dospelých s DAA v kombinácii s ribavirínom boli najčastejšie nežiaduce reakcie identifikované ako súvisiace s ribavirínom anémia, nevoľnosť, vracanie, asténia, únava, insomnia, kašeľ, dyspnoe, pruritus a vyrážka. Väčšina týchto nežiaducich reakcií s výnimkou anémie nebola závažná a vymizla bez prerušenia liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií u dospelých

Nežiaduce reakcie uvedené v **tabuľke 5** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní u dospelých doteraz neliečených pacientov liečených 1 rok a po uvedení lieku na trh. Určité množstvo nežiaducich reakcií sa zvyčajne pripisovalo liečbe interferónmi, ale tieto sa hlásili v súvislosti s liečbou hepatitídy C (v kombinácii s Rebetolom) a sú taktiež uvedené kvôli prehľadu v **tabuľke 5**. Pozrite si aj SPC pre peginterferón alfa-2b a interferón alfa-2b kvôli nežiaducim reakciám, ktoré možno pripísať monoterapii interferónmi. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené pod nadpisom frekvencie s použitím nasledovných kategórii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$, až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené počas klinických skúšaní alebo počas používania Rebetolu s pegylovaným interferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b po uvedení na trh.	
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté:	Vírusová infekcia, faryngitída
Časté:	Bakteriálna infekcia (vrátane sepsy), hubová infekcia, chrípka, infekcia dýchacích ciest, bronchitída, herpes simplex, sinusitída, otitis media, rinitída, infekcia močového traktu
Menej časté:	Infekcia dolných dýchacích ciest
Zriedkavé:	Pneumónia*

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené počas klinických skúšaní alebo počas používania Rebetolu s pegylovaným interferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b po uvedení na trh.	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté:	Nešpecifikovaný novotvar
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Anémia, neutropénia
Časté:	Hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopenia, lymfadenopatia, lymfopénia
Veľmi zriedkavé:	Aplastická anémia*
Neznáme:	Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	Precitlivenosť na liek
Zriedkavé:	Sarkoidóza*, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená)
Neznáme:	Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, systémový lupus erythematosus, vaskulitída, akútne reakcie z precitlivenosti vrátane urtikárie, angioedému, bronchokonstrikcie, anafylaxie
Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Anorexia
Časté:	Hyperglykémia, hyperurikémia, hypokalciémia, dehydratácia, zvýšená chuť do jedla
Menej časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridémia*
Psychické poruchy	
Veľmi časté:	Depresia, anxieta, emocionálna labilita, insomnie
Časté:	Samovražedné myšlienky, psychóza, agresívne správanie, zmätenosť, agitácia, hnev, zmena nálady, porucha správania, nervozita, porucha spánku, znížené libido, apatia, abnormálne sny, plač
Menej časté:	Samovražedné pokusy, záchvaty paniky, halucinácie
Zriedkavé:	Bipolárna porucha*
Veľmi zriedkavé:	Samovražda*
Neznáme:	Vražedné myšlienky*, mánia*, zmena duševného stavu
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolesť hlavy, závrat, sucho v ústach, narušená koncentrácia
Časté:	Amnézia, poruchy pamäti, synkopa, migréna, ataxia, parestézia, porucha hlasu, strata chuti, hypestézia, hyperestézia, hypertónia, somnolencia, porucha pozornosti, tremor, porucha chuti
Menej časté:	Neuropatia, periférna neuropatia
Zriedkavé:	Záchvat (kŕče)
Veľmi zriedkavé:	Cerebrovaskulárne krvácanie*, cerebrovaskulárna ischémia*, encefalopatia*, polyneuropatia*
Neznáme:	Faciálna paralýza, mononeuropatie
Poruchy oka	
Časté:	Porucha zraku, rozmazané videnie, konjunktivitída, podráždenie oka, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, suchosť oka
Zriedkavé:	Retinálne krvácania*, retinopatie (vrátane makulárneho edému)*, oklúzia retinálnej tepny*, oklúzia retinálnej žily*, neuritída očného nervu*, papilodém*, strata zrakovkej ostrosti alebo zrakového poľa*, retinálne exsudáty
Poruchy ucha a labryntu	
Časté:	Vertigo, zhoršenie/strata sluchu, tinnitus, bolesť ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Palpitácia, tachykardia
Menej časté:	Infarkt myokardu

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené počas klinických skúšaní alebo počas používania Rebetolu s pegylovaným interferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b po uvedení na trh.	
Zriedkavé:	Kardiomyopatia, arytmia*
Veľmi zriedkavé:	Ischemická choroba srdca*
Neznáme:	Perikardiálna efúzia*, perikarditída*
Poruchy ciev	
Časté:	Hypotenzia, hypertenzia, sčervenanie
Zriedkavé:	Vaskulitída
Veľmi zriedkavé:	Periférna ischemia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté:	Dyspnoe, kašeľ
Časté:	Epistaxa, poruchy dýchania, kongescia v dýchacích cestách, kongescia v sínusoch, nazálna kongescia, rinorea, zvýšená sekrécia v horných dýchacích cestách, faryngolaryngeálna bolesť, neproduktívny kašeľ
Veľmi zriedkavé:	Pulmonárne infiltráty*, pneumonitída*, intersticiálna pneumonitída*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, abdominálna bolesť
Časté:	Ulcerózna stomatitída, stomatitída, ulcerácie v ústach, kolitída, bolesť vrchného pravého kvadrantu, dyspepsia, gastroezofageálny reflux*, glositída, cheilitída, abdominálna distenzia, krvácanie z ďasien, gingivitída, riedka stolica, poruchy zubov, zápcha, plynatosť
Menej časté:	Pankreatitída, bolesť v ústach
Zriedkavé:	Ischemická kolitída
Veľmi zriedkavé:	Ulcerózna kolitída*
Neznáme:	Periodontálna porucha, dentálna porucha, pigmentácia jazyka
Poruchy pečene a žľových ciest	
Časté:	Hepatomegália, žltáčka, hyperbilirubinémia*
Veľmi zriedkavé:	Hepatotoxicita (vrátane úmrtí)*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Alopécia, pruritus, suchá pokožka, vyrážka
Časté:	Psoriáza, zhoršená psoriáza, ekzém, fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, nočné potenie, hyperhidróza, dermatitída, akné, furunkulóza, erytém, urtikária, poruchy kože, modrina, zvýšené potenie, abnormálna štruktúra vlasu, porucha nechtov*
Zriedkavé:	Sarkoidóza kože
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza*, multiformný erytém*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Artralgia, myalgia, muskuloskeletárna bolesť
Časté:	Artritída, bolesť chrbtice, svalové spazmy, bolesť v končatine
Menej časté:	Bolesti kostí, svalová slabosť
Zriedkavé:	Rabdomyolýza*, myozitída*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Častejšie močenie, polyúria, abnormálny moč
Zriedkavé:	Zlyhanie obličiek*, obličková nedostatočnosť*
Veľmi zriedkavé:	Nefrotický syndróm*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, poruchy menštruácie, dysmenorea, bolesť v prsníku, ochorenie vaječníka, ochorenie pošvy. <u>Muži</u> : impotencia, prostatitída, erektilná dysfunkcia. Sexuálna dysfunkcia (nešpecifikovaná)*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava, stuhnutosť, pyrexia, ochorenie podobné chrípke, asténia, podráždenosť

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené počas klinických skúšaní alebo počas používania Rebetolu s pegylovaným interferénom alfa-2b alebo interferénom alfa-2b po uvedení na trh.	
Časté:	Bolesť na hrudníku, diskomfort na hrudníku, periférny edém, nevoľnosť, abnormálne cítenie sa, smäd
Menej časté:	Edém tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Zníženie hmotnosti
Časté:	Srdcový šelest

*Keďže sa Rebetol vždy predpisoval s liekom s obsahom alfa interferónu a uvedené nežiaduce reakcie lieku vrátane zohľadnenia skúsenosti po uvedení lieku na trh neumožňujú presne kvantifikovať frekvenciu, frekvencia hlásení uvedená vyššie pochádza z klinických skúšaní, v ktorých sa používal Rebetol v kombinácii s interferénom alfa-2b (pegylovaným alebo nepegylovaným).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U niektorých pacientov, liečených v klinických skúšaní Rebetolom v kombinácii s interferénom alfa-2b, sa pozoroval nárast hodnôt kyseliny močovej a nepriameho bilirubínu spojený s hemolýzou, avšak hodnoty sa vrátili k hodnotám pred liečbou počas štyroch týždňov po ukončení liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní s Rebetolom používaným v kombinácii s interferénom alfa-2b bolo najväčšie hlásené predávkovanie celkovou dávkou 10 g Rebetolu (50 kapsúl po 200 mg) a 39 MIU interferónu alfa-2b (13 podkožných injekcií každá po 3 MIU), ktoré použil pacient v jeden deň pri pokuse o samovraždu. Pacient bol počas dvoch dní pozorovaný na pohotovosti a v tomto období sa u neho nezaznamenala žiadna nežiaduca reakcia z predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu hepatitídy C, ATC kód: J05AP01.

Mechanizmus účinku

Ribavirín (Rebetol) je syntetický analóg nukleozidu, ktorý vykazuje *in vitro* aktivitu proti niektorým RNA a DNA vírusom. Mechanizmus, ktorým Rebetol v kombinácii s inými liekmi účinkuje proti HCV, je neznámy. Monoterapia perorálnymi formuláciami Rebetolu bola skúmaná ako liečba chronickej hepatitídy C vo viacerých klinických skúšaní. Výsledky týchto skúmaní ukázali, že monoterapia Rebetolom nemá účinok na eliminovanie vírusu hepatitídy (HCV-RNA), ani na zlepšenie histologického obrazu pečene po 6- až 12-mesačnej liečbe, ani po nasledujúcom 6-mesačnom sledovaní.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V aktuálnom SPC je podrobnejšie uvedený len opis používania Rebetolu s (peg)interferénom alfa-2b z pôvodného vývoja.

Pediatrická populácia

Rebetol v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Deti a dospievajúci vo veku 3 až 17 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA boli zaradení do multicentrického klinického skúšania a liečeni Rebetolom v dávke 15 mg/kg denne a pegylovaným interferónom alfa-2b v dávke 60 µg/m² raz týždenne počas 24 alebo 48 týždňov, na základe HCV genotypu a počiatočnej hodnoty vírusového zaťaženia. Všetci pacienti boli sledovaní 24 týždňov po liečbe. Z celkového počtu 107 pacientov, ktorí podstúpili liečbu, bolo 52 % ženského pohlavia, 89 % belochov, 67 % s HCV genotypom 1 a 63 % mladších ako 12 rokov. Zaradená populácia pozostávala najmä z detí s miernou až stredne závažnou hepatitídou C. Kvôli chýbajúcim údajom u detí so závažnou progresiou ochorenia a kvôli potenciálu nežiaducich účinkov sa má v tejto populácii starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika kombinácie Rebetolu a pegylovaného interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **tabuľke 6**.

Tabuľka 6 Podiely trvalej virologickej odpovede (n^{a,b} (%)) u predtým neliečených detí a dospievajúcich podľa genotypu a dĺžky liečby – všetky osoby
n = 107

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

a: Odpoveď na liečbu sa definuje ako neprítomnosť detegovateľnej HCV-RNA 24 týždňov po ukončení liečby, dolná hranica detekcie = 125 IU/ml.

b: n = počet respondentov/počet pacientov s daným genotypom a stanovenou dĺžkou liečby

c: Pacienti s genotypom 3 a nízkou hodnotou vírusovej záťaže (< 600 000 IU/ml) podstúpili 24-týždňovú liečbu, zatiaľ čo pacienti s genotypom 3 a vysokou hodnotou vírusovej záťaže (≥ 600 000 IU/ml) podstúpili 48-týždňovú liečbu.

Rebetol v kombinácii s interferónom alfa-2b

Deti a dospievajúci vo veku 3 až 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali Rebetol v dávke 15 mg/kg denne plus interferón alfa-2b 3 MIU/m² trikrát týždenne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. V dvoch multicentrických klinických skúšaniach boli podiely trvalej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich podobné ako u dospelých (pozri **tabuľku 7**). Pretože chýbajú údaje v týchto dvoch multicentrických klinických skúšaniach u detí so závažnou progresiou ochorenia a kvôli potenciálu nežiaducich účinkov, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prínos/riziko kombinácie Rebetolu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **tabuľke 7**.

	Rebetol 15 mg/kg/deň + interferón alfa-2b 3 MIU/m ² 3-krát týždenne
Celková odpoveď ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientov

a. Definované ako HCV-RNA pod hranicou detegovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

Údaje týkajúce sa dlhodobej účinnosti

Rebetol v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Do päťročnej dlhodobej observačnej štúdie bolo zaradených 94 pediatrických pacientov s chronickou hepatítidou C po liečbe v multicentrickom skúšaní. Z týchto pacientov malo šesťdesiattri trvalú odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania trvalej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdenie dopadu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali trvalú odpoveď 24 týždňov po ukončení liečby po 24 alebo 48 týždňovej liečbe peginterferónom alfa-2b a ribavirínom. Na konci 5. roku dokončilo štúdiu 85 % (80/94) všetkých zaradených pacientov a 86 % (54/63) pacientov s trvalou odpoveďou. Počas 5-ročného dlhodobého sledovania nedošlo u žiadneho pediatrického pacienta s SVR k relapsu.

Rebetol v kombinácii s interferónom alfa-2b

Päťročná dlhodobá observačná štúdia sledovania po liečbe zahŕňala 97 pediatrických pacientov s chronickou hepatítidou C po liečbe v dvoch predtým spomenutých multicentrických skúšaní. Túto štúdiu dokončilo sedemdesiat percent (68/97) všetkých zaradených osôb, z ktorých 75 % (42/56) malo trvalú odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania trvalej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdiť dopad pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali trvalú odpoveď 24 týždňov po liečbe po 48 týždňovej liečbe interferónom alfa-2b a ribavirínom. Po dokončení liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom mali všetci až na jedného pediatrického pacienta trvalú virologickú odpoveď počas dlhodobého následného sledovania. Kaplan-Meierov odhad pokračovania trvalej virologickej odpovede počas 5 rokov je 98 % [95% CI: 95 %, 100 %] u pediatrických pacientov liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom. Dodatočne u 98 % (51/52) s normálnymi hladinami ALT v 24. týždni následného sledovania sa udržali normálne hladiny ALT pri ich poslednej návšteve.

SVR po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b s Rebetolom vyústilo do dlhodobého klirensu vírusu hepatálnej infekcie a klinického „vyliečenia“ chronickej HCV. To však nezabráni výskytu hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V skríženej štúdiu s jednou dávkou ribavirínu u zdravých dospelých osôb sa zistilo, že liekové formy kapsula a perorálny roztok sú bioekvivalentné.

Absorpcia

Ribavirín sa po perorálnom podaní jednej dávky rýchlo absorbuje (priemerný T_{max} = 1,5 hod), nasleduje fáza rýchlej distribúcie a fáza predĺženej eliminácie (po podaní jednej dávky je polčas absorpcie 0,05 hod, distribúcie 3,73 hod a eliminácie 79 hod). Absorpcia je rozsiahla, približne 10 % rádioaktívne označenej dávky sa vylúči stolicou. Absolútna biologická dostupnosť je však približne 45 % - 65 %, čo sa zdá byť zapríčinené metabolizmom pri prvom prechode pečeňou (first pass metabolism). Závislosť medzi dávkou a AUC_{0-t} po jednotlivých dávkach 200 – 1 200 mg ribavirínu je lineárna. Distribučný objem je približne 5 000 l. Ribavirín sa neviaže na bielkoviny plazmy.

Distribúcia

Transport ribavirínu v kompartmentoch mimo plazmy bol najviac skúmaný na červených krvinkách a bolo zistené, že primárne sa uskutočňuje ekvilibratívnym nukleozidovým transportérom typu e_s . Tento typ transportéra sa nachádza prakticky na všetkých typoch buniek a môže byť príčinou vysokého distribučného objemu ribavirínu. Pomer koncentrácií ribavirínu v celej krvi a v plazme je približne 60:1; nadbytok ribavirínu v celej krvi tvoria ribavirínové nukleotidy sekvestrované v erytrocytoch.

Biotransformácia

Ribavirín má dve metabolické cesty: 1) cestu reverzibilnej fosforylácie; 2) degradatívnu cestu, zahŕňajúcu deribozyláciu a amidovú hydrolyzu za vzniku metabolitu - triazolkarboxykyseliny. Ribavirín aj jeho metabolity triazolkarboxyamid a triazolkarboxykyselina sa tiež vylučujú obličkami.

Ribavirín má po perorálnom podaní jednej dávky vysokú interindividuálnu a intraindividuálnu variabilitu farmakokinetiky (intraindividuálna variabilita je približne 30 % pre AUC aj C_{max}). Táto variabilita môže byť zapríčinená extenzívnym metabolizmom počas prvého prechodu, ako aj prechodom v rámci krvného kompartmentu a mimo neho.

Eliminácia

Po opakovanom podávaní sa ribavirín značne akumuluje v plazme; AUC_{12hr} je šesťnásobne vyššia po opakovanom podaní, než po jednej dávke. Po perorálnom podávaní dávky 600 mg dvakrát za deň sa rovnovážny stav dosiahol približne počas štyroch týždňov, pričom priemerné plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave boli približne 2 200 ng/ml. Po ukončení podávania bol polčas približne 298 hodín, čo pravdepodobne odzrkadľuje pomalú elimináciu z neplazmatických kompartmentov.

Prestup do seminálnej tekutiny

Skúmal sa seminálny transfér ribavirínu. Koncentrácia ribavirínu v seminálnej tekutine je približne dvojnásobne vyššia v porovnaní so sérom. Po pohlavnom styku s liečeným pacientom sa však u partnerky systémová expozícia ribavirínu odhaduje a zostáva veľmi obmedzená v porovnaní s terapeutickou koncentráciou ribavirínu v plazme.

Účinok potravy

Biologická dostupnosť po jednej perorálnej dávke ribavirínu stúpla, ak sa súčasne podalo jedlo bohaté na tuky (AUC_{tr} aj C_{max} stúpli o 70 %). Je možné, že vyššia biologická dostupnosť v tejto štúdií bola zapríčinená oneskoreným prechodom ribavirínu alebo zmenou pH. Klinický význam výsledkov tejto štúdie po jednej dávke nie je známy. V kľúčovom skúšaní klinickej účinnosti boli pacienti inštruovaní, aby užívali ribavirín spolu s jedlom pre dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie ribavirínu.

Funkcia obličiek

Na základe publikovaných údajov bola v porovnaní s kontrolnou skupinou (klírens kreatinínu > 90 ml/min) farmakokinetika ribavirínu po podaní jednej dávky u pacientov s renálnou dysfunkciou zmenená (vzostup AUC_{tr} a C_{max}). Priemerná hodnota AUC_{tr} bola trojnásobne väčšia u osôb s hodnotou klírensu kreatinínu v rozmedzí 10 až 30 ml/min v porovnaní s osobami v kontrolnej skupine. U osôb s klírensom kreatinínu v rozmedzí 30 až 50 ml/min bola hodnota AUC_{tr} dvojnásobne väčšia v porovnaní s osobami v kontrolnej skupine. Príčinou tejto zmeny sa javí byť zníženie zdanlivého klírensu u týchto pacientov. Hemodialýzou sa koncentrácie ribavirínu v podstate nemenia.

Funkcia pečene

Farmakokinetiky jednej dávky ribavirínu u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou hepatálnou dysfunkciou (klasifikácia Childova-Pughova A, B alebo C) sú podobné ako u pacientov v kontrolnej skupine s normálnou funkciou pečene.

Pediatrická populácia

Rebetol v kombinácii s peginterferónom alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti Rebetolu a peginterferónu alfa-2b pri opakovanom podávaní deťmi a dospievajúcim pacientom s chronickou hepatitídou C sa hodnotili počas klinického skúšania. U deťmi a dospievajúcich pacientov, ktorí užívali peginterferón alfa-2b v dávke 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{týždeň}$, upravenej podľa povrchu tela, sa predpokladá, že logaritmus zmeneného stupňa expozície počas dávkových intervalov bude o 58 % (90% CI: 141-177 %) vyšší než sa pozorovalo u dospelých, ktorí užívali 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týždeň}$. Farmakokinetika Rebetolu (normalizovaná na dávku) v tomto klinickom

skúšaní bola podobná publikovanej v predchádzajúcom klinickom skúšaní Rebetolu v kombinácii s interferénom alfa-2b u detských a dospelých pacientov a dospelých pacientov.

Rebetol v kombinácii s interferénom alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti kapsúl Rebetolu a interferónu alfa-2b pri opakovanom podávaní deťom a dospelým s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **tabuľke 8**. Farmakokinetiky Rebetolu a interferónu alfa-2b (normalizovaná na dávku) sú u dospelých a detí alebo dospelých podobné.

Tabuľka 8 Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre interferónu alfa-2b a kapsúl Rebetolu pri opakovanom podávaní pediatrickým pacientom s chronickou hepatitídou C		
PARAMETER	Rebetol 15 mg/kg/deň rozdelený do 2 dávok (n = 17)	Interferón alfa-2b 3 MIU/m ² 3-krát týždenne (n = 54)
T _{max} (hod)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Zdanlivý klírens l/hod/kg	0,27 (27)	Nerobný

*AUC₁₂ (ng.hod/ml) pre Rebetol; AUC₀₋₂₄(IU.hod/ml) pre interferón alfa-2b

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ribavirín

Ribavirín je pre všetky zvieracie druhy, na ktorých boli vykonané štúdie, embryotoxický alebo teratogénny, prípadne oboje, a to už v dávkach podstatne nižších, ako je odporúčaná dávka pre človeka. Boli zistené malformácie lebky, podnebia, oka, čeľuste, končatín, kostry a gastrointestinálneho traktu. Incidencia a závažnosť teratogénnych účinkov stúpali so zvyšovaním dávky. Prežívanie plodov a potomstva bolo znížené.

V štúdiu juvenilnej toxicity u potkanov sa u mláďat, ktoré dostávali ribavirín v dávke 10, 25 a 50 mg/kg od 7. do 63. dňa po narodení, vyvinulo dávkovo-závislé zníženie celkového rastu, čo sa následne prejavilo miernym znížením telesnej hmotnosti, dĺžky temeno - zadok a dĺžky kostí. Na konci obdobia rekonvalescencie boli zmeny na píšťale a stehennej kosti minimálne, aj keď v porovnaní s kontrolnou skupinou vo všeobecnosti štatisticky významné, a to u plodov mužského pohlavia pri všetkých dávkach a u plodov ženského pohlavia pri dvoch najvyšších dávkach. Nepozorovali sa žiadne histopatologické vplyvy na kostiach. Čo sa týka neurobehaviorálneho alebo reprodukčného vývoja, nezaznamenali sa žiadne účinky ribavirínu. Plazmatické koncentrácie, ktoré sa dosiahli u mláďat potkanov, boli nižšie ako ľudské plazmatické koncentrácie pri terapeutickú dávku.

Primárnym cieľom toxického účinku ribavirínu v štúdiách na zvieratách sú erytrocyty. Anémia sa objavuje krátko po začatí podávania, je však rýchlo reverzibilná po ukončení liečby.

V 3- a 6-mesačných štúdiách na myšiach, ktoré skúmali ribavirínom indukované účinky na testes a spermie, sa abnormality spermií vyskytli pri dávke 15 mg/kg a vyššej. Tieto dávky vyvolávajú u zvierat systémové expozície, ktoré sú podstatne nižšie než tie, ktoré sa dosiahnu pri terapeutických dávkach u ľudí. Po ukončení liečby sa dostavilo v podstate úplné zotavenie z testikulárnej toxicity navodenej ribavirínom v priebehu jedného alebo dvoch spermatogénnych cyklov (pozri časť 4.6).

Štúdie genotoxicity preukázali, že ribavirín má nejakú genotoxickú aktivitu. Ribavirín bol aktívny v Balb/3T3 *in vitro* transformačnej skúške. Genotoxická aktivita bola pozorovaná v skúške s myšacím lymfómom a v dávkach 20 - 200 mg/kg v skúške s myšacím mikronukleolom. Skúška dominantnej letality na potkanoch bola negatívna, čo ukazuje, že ak vznikli u potkanov mutácie, nepreniesli sa pomocou samčích gamét.

Konvenčné štúdie karcinogenity na hlodavcoch s nízkymi expozíciami ribavirínu, v porovnaní s expozíciou u človeka v podmienkach terapie (faktor 0,1 u potkanov a 1 u myši), neodhalili

tumorogenicitu ribavirínu. Okrem toho, v 26-týždňovej štúdiu karcinogenity s použitím modelu heterozygotnej myši p53 (+/-) ribavirín v maximálne tolerovanej dávke 300 mg/kg (faktor plazmatickej expozície bol približne 2,5 v porovnaní s expozíciou u človeka) nevyvolal vznik nádorov. Tieto štúdie naznačujú, že karcinogénny potenciál ribavirínu u ľudí nie je pravdepodobný.

Ribavirín a interferón

Keď sa použil v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b, ribavirín nespôsobil žiadne účinky, ktoré by sa neboli predtým vyskytli pri použití každého liečiva samostatne. Najväčšou s liečbou spojenou zmenou bola reverzibilná mierna až stredne ťažká anémia, závažnosť ktorej bola väčšia, než závažnosť anémie spôsobenej ktorýmkoľvek z jednotlivých liečiv samostatne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

citrónan sodný
bezvodá kyselina citrónová
benzoát sodný (E 211)
glycerol
sacharóza
tekutý sorbitol (kryštalizujúci) (E 420)
propylénglykol (E 1520)
čistená voda
prírodná a umelá ovocná aróma obsahujúca benzylalkohol (E 1519) a propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení sa má liek použiť v priebehu jedného mesiaca.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Podmienky uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Rebetol perorálny roztok 100 ml je balený v 118 ml fľaškách z jantárového skla (farebné EP sklo typu IV, Ph Eur.).

Bezpečnostný uzáver má vnútorný a vonkajší polypropylénový plášť.

10 ml perorálna dávkovacia striekačka pozostávajúca z valca z prirodzeného polyetylénu a bielej polystyrénovej tyčinky, slúžiacej ako piest. Kalibrácie sú vyznačené v 0,5 ml intervaloch od 1,5 ml po 10 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/107/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. januára 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríla 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže pre tvrdé kapsuly

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže pre perorálny roztok

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

REBETOL – 84, 112, 140, 168 tvrdých kapsúl

1. NÁZOV LIEKU

Rebetol 200 mg tvrdé kapsuly
ribavirín

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 200 mg ribavirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

84 tvrdých kapsúl
112 tvrdých kapsúl
140 tvrdých kapsúl
168 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rebetol 200 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Vnútorný obal (fólia blistra)

1. NÁZOV LIEKU

Rebetol 200 mg kapsuly
ribavirín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Rebetol perorálny roztok 40 mg/ml

1. NÁZOV LIEKU

Rebetol 40 mg/ml perorálny roztok
ribavirín

2. LIEČIVO

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 40 mg ribavirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje benzylalkohol, propylénglykol, benzoát sodný, sodík, tekutý sorbitol (kryštalizujúci), sacharózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok

1 fľaša so 100 ml

10 ml perorálna dávkovacia striekačka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/107/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rebetol 40 mg/ml perorálny roztok

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**Rebetol perorálny roztok 40 mg/ml****1. NÁZOV LIEKU**

Rebetol 40 mg/ml perorálny roztok
ribavirín

2. LIEČIVO

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 40 mg ribavirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje benzylalkohol, propylénglykol, benzoát sodný, sodík, tekutý sorbitol (kryštalizujúci), sacharózu.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

perorálny roztok
100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/107/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rebetol 200 mg tvrdé kapsuly ribavirín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Rebetol a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rebetol
3. Ako užívať Rebetol
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rebetol
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rebetol a na čo sa používa

Rebetol obsahuje liečivo ribavirín. Tento liek zastavuje rozmnožovanie vírusu hepatitídy C. Rebetol sa nesmie používať samostatne.

V závislosti od genotypu vírusu hepatitídy C, ktorý máte, sa váš lekár môže rozhodnúť liečiť vás kombináciou tohto lieku s inými liekmi. Ak ste už boli alebo neboli predtým liečení na infekciu chronickej hepatitídy C, môžu existovať niektoré ďalšie obmedzenia liečby. váš lekár vám odporučí najlepší spôsob liečby.

Kombinácia Rebetolu a iných liekov sa používa na liečbu dospelých pacientov, ktorí majú chronickú hepatitídu C (HCV). Rebetol sa môže používať u pediatrických pacientov (deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci), ktorí sa predtým neliečili a nemajú závažné ochorenie pečene.

Pre pediatrických pacientov (deti a dospievajúci), ktorí vážia menej ako 47 kg, je dostupná lieková forma roztok.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rebetol

Neužívajte Rebetol

Ak sa vás alebo dieťaťa, o ktoré sa staráte, čokoľvek z nasledovného týka, neužívajte Rebetol.

Ak si nie ste istý, predtým, ako užijete Rebetol, **obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.**

- ste **alergický** na ribavirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ste **tehotná alebo tehotenstvo plánujete** (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- **dojčíte.**
- ste mali závažný problém so **srdcom** v priebehu posledných 6 mesiacov.

- máte akékoľvek **poruchy krvi**, ako je anémia (nízky krvný obraz), talasémia alebo kosáčikovitá anémia.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Neužívajte“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s týmto liekom.

Upozornenia a opatrenia

Vyskytlo sa niekoľko závažných vedľajších reakcií súvisiacich s kombinovanou liečbou ribavirínom s (peg)interferónom alfa. Tieto zahŕňajú:

- účinky na psychiku a centrálny nervový systém (ako sú depresia, samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a agresívne správanie atď.). Ak spozorujete, že sa u vás vyvíja depresia alebo máte samovražedné myšlienky alebo zmeny vo vašom správaní, uistite sa, že vyhľadáte lekársku pomoc. Možno budete chcieť požiadať člena rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol zostať ostražitý pri sledovaní prejavov depresie alebo zmien vo vašom správaní.
- ťažké poruchy oka.
- poruchy zubov a ďasien: poruchy zubov a ďasien sa hlásili u pacientov dostávajúcich Rebetol v kombinácii s (peg)interferónom afa-2b. Musíte si dôkladne čistiť zuby dvakrát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Okrem toho sa u niektorých pacientov môže objaviť vracanie. Ak sa táto reakcia u vás objaví, zaistite, že si následne dôkladne vypláchnete ústa.
- neschopnosť dosiahnuť úplnú výšku v dospelosti u niektorých detí a dospievajúcich.
- zvýšenie hormónu štítnej žľazy (TSH) u detí a dospievajúcich.

Deti a dospievajúci

Ak sa staráte o dieťa a váš lekár sa rozhodne, že kombinovanú liečbu peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b neoddiati do dospelosti, je dôležité porozumieť tomu, že táto kombinovaná liečba vyvoláva spomalenie rastu, ktoré môže byť u niektorých pacientov nezvratné.

Okrem toho sa u pacientov užívajúcich Rebetol vyskytli tieto udalosti:

Hemolýza: Rebetol môže spôsobiť rozpad červených krviniek spôsobujúci anémiu, ktorá môže poškodiť funkciu vášho srdca alebo zhoršiť príznaky ochorenia srdca.

Pancytopenia: Keď sa Rebetol používa v kombinácii s peginterferónom môže spôsobiť zníženie počtu krvných doštičiek a červených a bielych krviniek.

Na overenie funkcie vašej krvi, obličiek a pečene podstúpíte **štandardné krvné vyšetrenia**.

- Pravidelne vám budú robiť vyšetrenia krvi, aby ich výsledky pomohli vášmu lekárovi posúdiť, či liečba účinkuje.
- V závislosti od výsledkov týchto vyšetrení vám môže lekár zmeniť/upraviť počet tvrdých kapsúl, ktoré vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte, budete užívať a môže vám predpísať inú veľkosť balenia tohto lieku, a/alebo môže zmeniť dĺžku trvania liečby.
- Ak máte alebo začínate mať vážne problémy s obličkami alebo s pečeňou, táto liečba sa zastaví.

Ak sa u vás objavia príznaky závažnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, dýchavičnosť alebo žihľavka) počas užívania tejto liečby, **ihneď** vyhľadajte lekársku pomoc.

Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte:

- ste žena v **plodnom** veku (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- ste **muž** a vaša partnerka je v plodnom veku (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- ste v minulosti mali ťažkosti so **srdcom** alebo ochorenie srdca.
- okrem hepatitídy C máte iné problémy s **pečeňou**.
- máte problémy s vašimi **obličkami**.
- máte **HIV** (vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti) alebo ste niekedy mali akékoľvek iné problémy s vašim imunitným systémom.

Ďalšie podrobnejšie informácie o týchto otázkach týkajúcich sa bezpečnosti si, prosím, prečítajte, v písomnej informácii (peg)interferónu alfa.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Upozornenia a opatrenia“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s Rebetolom predtým, ako začnete kombinovanú liečbu.

Použitie u detí a dospelých

Ak je telesná hmotnosť dieťaťa nižšia ako 47 kg alebo dieťa nie je schopné prehĺtať, k dispozícii je perorálny roztok Rebetol.

Iné lieky a Rebetol

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte teraz užíva, alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- azatioprin je liečivo na potlačenie imunitného systému, užívanie tohto lieku v kombinácii s Rebetolom môže u vás zvýšiť riziko vzniku závažných porúch krvi.
- lieky proti vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) [nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI) a/alebo kombinovaná antiretrovírusová terapia (cART)]:
 - Užívanie tohto lieku v kombinácii s interferónom alfa a anti-HIV liekom môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, zlyhania pečene a vzniku krvných abnormalít (zníženie počtu červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík, niektorých bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii a buniek zrážania krvi, nazývaných krvné doštičky).
 - So **zidovudínom** alebo **stavudínom**, nie je isté, či tento liek neovplyvní spôsob, akým tieto lieky účinkujú. Preto vám budú pravidelne kontrolovať krv, aby bolo isté, že infekcia HIV sa nezhoršuje. Ak sa infekcia zhorší, váš lekár rozhodne, či je potrebné zmeniť vašu liečbu Rebetolom, alebo nie. Okrem toho pacienti, ktorí dostávajú **zidovudín** a **ribavirín** v kombinácii s **interferónmi alfa** môžu mať zvýšené riziko rozvoja málokrvnosti (nízky počet červených krviniek). Preto sa používanie zidovudínu a ribavirínu v kombinácii s interferónmi alfa neodporúča.
 - Kvôli riziku laktátovej acidózy (tvorba kyseliny mliečnej v tele) a pankreatitídy sa používanie **ribavirínu** a **didanozínu** neodporúča a použitiu **ribavirínu** a **stavudínu** sa má vyhnúť.
 - Koinfikovaní pacienti s pokročilým ochorením pečene, ktorí dostávajú cART, môžu mať zvýšené riziko zhoršenia funkcie pečene. Prídavná liečba samotným interferónom alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže zvýšiť riziko v tejto podskupine pacientov.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Iné lieky“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s Rebetolom predtým, ako začnete kombinovanú liečbu s týmto liekom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste **tehotná**, nesmiete užívať tento liek. Tento liek môže byť veľmi škodlivý pre vaše nenarodené dieťa (embryo).

Ak je akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti ženského aj mužského pohlavia dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite **zvláštne opatrenia**:

- **Dievča** alebo **žena** v plodnom veku:
Musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 9 mesiacov po jej ukončení. Musíte používať účinnú antikoncepciu v priebehu vašej liečby a počas 9 mesiacov po poslednej dávke. Prediskutujte to so svojim lekárom.
- **Muži**:
Nesmiete mať pohlavný styk s tehotnou ženou bez **použitia kondómu**. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy.
Ak vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu vašej liečby a počas ďalších 6 mesiacov po ukončení liečby.
Vy alebo vaša partnerka musíte počas užívania Rebetolu a počas 6 mesiacov po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Prediskutujte to so svojim lekárom. (pozri časť „Neužívajte Rebetol“).

Ak ste **dojčiaca** žena, nesmiete užívať tento liek. Predtým, ako začnete užívať tento liek, ukončíte dojčenie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek neovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje; iné lieky používané v kombinácii s Rebetolom však môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Preto nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne stroje, ak sa z tejto liečby cítite unavený, ospalý alebo zmätený.

Rebetol obsahuje laktózu

Každá kapsula obsahuje malé množstvo **laktózy**.

Ak vám váš lekár povedal, že **neznášate niektoré cukry**, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom pred užitím tohto lieku.

Rebetol obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Rebetol

Všeobecné informácie o užívaní tohto lieku:

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neužívajte viac ako je odporúčaná dávka a liek užívajte tak dlho, ako vám ho predpísali.

Váš lekár určil správnu dávku tohto lieku vám a dieťaťu, o ktoré sa staráte, na základe telesnej hmotnosti.

Dospelí

Odporúčaná dávka a dĺžka užívania Rebetolu závisí od telesnej hmotnosti pacienta a od liekov, ktoré sa používajú v kombinácii.

Použitie u detí a dospievajúcich

Podávanie dávky u detí starších ako 3 roky a dospievajúcich závisí od telesnej hmotnosti osoby a od liekov, ktoré sa používajú v kombinácii. Odporúčaná dávka Rebetolu kombinovaného s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b je uvedená v tabuľke nižšie.

Dávka Rebetolu na základe telesnej hmotnosti pri kombinácii s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b u detí starších ako 3 roky a dospievajúcich		
Ak dieťa/dospievajúci váži (kg)	Zvyčajná denná dávka Rebetolu	Počet 200 mg kapsúl
47 - 49	600 mg	1 kapsula ráno a 2 kapsuly večer
50 - 65	800 mg	2 kapsuly ráno a 2 kapsuly večer
> 65	Pozri dávku u dospelých	

Predpísané množstvo kapsúl užite ústami s vodou počas jedla. Tvrdé kapsuly nerozhádzajte (nežujte). Pre deti alebo dospievajúcich, ktorí nevedia prehltnúť tvrdé kapsuly, je dostupný perorálny roztok tohto lieku.

Upozornenie: Tento liek sa používa v kombinácii s inými liekmi na infekciu vírusom hepatitídy C. Pre úplnú informáciu si určite prečítajte časť „Ako používať“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

Ak užijete viac Rebetolu, ako máte

Čo najskôr o tom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť Rebetol

Užite/podajte vynechanú dávku čo najskôr, ako je to možné ešte v ten istý deň. Ak ste vynechali celý deň, poraďte sa so svojim lekárom. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek použitý v kombinácii s inými liekmi môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa všetky tieto nechcené účinky nemusia vyskytnúť, ak sa objavia, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vedľajšie účinky uvedené v tejto časti boli pozorované hlavne keď sa ribavirín používal v kombinácii s liekmi obsahujúcimi interferón.

Keď sa tento liek používal v kombinácii s inými liekmi na liečbu hepatitídy C (tiež nazývanými priamo pôsobiace antivirotiká) v klinických štúdiách u dospelých, najčastejšie hlásenými vedľajšími účinkami súvisiacimi s týmto liekom boli anémia (nízky počet červených krviniek), nevoľnosť, vracanie, únava, nespavosť (ťažkosti so spánkom), kašeľ, dýchavičnosť, svrbenie a vyrážka.

Pre informácie o vedľajších účinkoch iných liekov používaných v kombinácii s ribavirínom si prečítajte aj písomnú informáciu týchto liekov.

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, keď počas kombinovanej liečby s inými liekmi spozorujete výskyt ktoréhokoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci kašeľ, zmeny v spôsobe, akým vám bije srdce, omdlievanie,
- zmätenosť, pocit depresie; samovražedné myšlienky alebo agresívne správanie, pokus o samovraždu, myšlienky o tom, že ohrozíte život druhých,
- pocity zníženej citlivosti alebo mravčenia,
- poruchy spánku, myslenia alebo sústredenia sa,
- závažná bolesť žalúdka, čierne alebo dechtovité stolice, krv v stolici alebo v moči, bolesť v dolnej časti chrbta alebo v boku,
- bolestivé alebo sťažené močenie,
- závažné krvácanie z nosa,
- horúčka alebo zimnica, ktoré začnú niekoľko týždňov po liečbe,
- problémy so zrakom alebo sluchom,
- závažná kožná vyrážka alebo sčervenanie.

U dospelých sa pri kombinovanej liečbe tvrdými kapsulami tohto lieku a interferénom alfa hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu červených krviniek (ktoré môže vyvolať únavu, dýchavičnosť, závrat), zníženie neutrofilov (ktoré môže spôsobiť, že budete citlivejší na rôzne infekcie),
- ťažkosti so sústredením, pocity úzkosti alebo nervozity, výkyvy nálady, pocity depresie alebo podráždenosti, pocit únavy, ťažkosti so zaspávaním alebo spaním,
- kašeľ, sucho v ústach, faryngitída (bolesť hrdla),
- hnačka, závrat, horúčka, príznaky podobné chrípke, bolesť hlavy, nevoľnosť, zimnica s triaškou, vírusová infekcia, vracanie, slabosť,
- strata chuti do jedla, úbytok telesnej hmotnosti, bolesť žalúdka,
- suchá pokožka, podráždenie, vypadávanie vlasov, svrbenie, bolesť svalov, bolesti v svaloch, bolesť v kĺboch a svaloch, vyrážka.

Často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu krviniek zrážajúcich krv, nazývaných krvné doštičky, ktoré môže mať za následok ľahkú tvorbu modrín alebo spontánne krvácanie, zníženie počtu určitých bielych

- krviniek, nazývaných lymfocyty, ktoré pomáhajú bojovať proti infekcii, zníženie činnosti štítnej žľazy (čo môže spôsobiť, že sa budete cítiť unavený, pociťovať depresie, zvýšiť vašu citlivosť na chlad a iné príznaky), nadbytok cukru alebo kyseliny močovej (ako pri dne) v krvi, znížená hladina vápnika v krvi, závažná málokrvnosť,
- hubové alebo bakteriálne infekcie, plač, agitácia (chorobný nepokoj), strata pamäte, porucha pamäte, nervozita, nezvyčajné správanie, agresívne správanie, hnev, pocit zmätenosti, strata záujmu, duševná porucha, zmeny nálady, nezvyčajné sny, potreba sebapoškodenia, pocit ospalosti, poruchy spánku, strata záujmu o sex alebo neschopnosť styku, vertigo (pocit točenia hlavy),
 - rozmazané alebo nezvyčajné videnie, podráždenie alebo bolesť alebo infekcia očí, suché alebo slziace oči, zmeny sluchu alebo hlasu, zvonenie v ušiach, infekcia uší, bolesť ucha, opar (herpes simplex), zmena chuti, strata chuti, krvácanie z ďasien alebo vriedky v ústach, pocit pálenia jazyka, bolesť jazyka, zápal ďasien, problémy so zubami, migréna, infekcie dýchacích ciest, sinusitída (zápal prínosových dutín), krvácanie z nosa, suchý kašeľ, zrýchlené dýchanie alebo ťažkosti s dýchaním, upchatý nos alebo výtok z nosa, smäd, poruchy zubov,
 - srdcový šelest (nezvyčajné zvuky pri srdcovej činnosti), bolesť alebo nepríjemný pocit na hrudníku, pocit slabosti, pocit nevoľnosti, návaly tepla, zvýšené potenie, neznášanlivosť tepla a nadmerné potenie, nízky alebo vysoký krvný tlak, palpitácie (búšenie srdca), zrýchlený srdcový tep,
 - nafúknutie brucha, zápcha, porucha trávenia, plynatosť (flatus), zvýšená chuť do jedla, podráždené črevo, podráždenie predstojnej žľazy (prostaty), žltacka (žltá pokožka), riedke stolice, bolesť na pravej strane okolo vašich rebier, zväčšená pečeň, podráždený žalúdok, častá potreba močiť, väčšie množstvo moču ako zvyčajne, infekcia močových ciest, nezvyčajný moč,
 - silná, nepravidelná menštruácia alebo vynechanie menštruácie, nezvyčajne silné a predĺžené menštruáciačné krvácanie, bolestivá menštruácia, porucha vaječníkov alebo pošvy, bolesť prsníkov, problém s erekciou,
 - nezvyčajná štruktúra vlasov, akné, artritída, modriny, ekzém (zapálená, červená, svrbivá alebo suchá pokožka s možnými mokvajúcimi léziami), žihľavka, zvýšená alebo znížená citlivosť na dotyk, porucha nechťov, kŕče svalov, necitlivosť alebo pocit mravčenia, bolesť končatiny, bolesti kĺbov, tras rúk, psoriáza (lupienka), napuchnuté alebo opuchnuté ruky a členky, citlivosť na slnečné žiarenie, vyrážka s vyvýšenými bodovými léziami, sčervenanie pokožky alebo porucha kože, opuch tváre, opuchnuté žľazy (opuchnuté lymfatické uzliny), napäté svaly, nádor (nešpecifikovaný), nestabilita pri chôdzi, poruchy hospodárenia s vodou.

Menej často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- sluchové alebo zrakové predstavy, ktoré nie sú skutočné,
- infarkt srdca, záchvat paniky,
- precitlivená reakcia na liek,
- zápal podžalúdkovej žľazy, bolesť kostí, cukrovka,
- svalová slabosť.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- záchvaty (kŕče),
- zápal pľúc,
- reumatoidná artritída, problémy s obličkami,
- tmavá alebo krvavá stolica, silná bolesť brucha,
- sarkoidóza (ochorenie charakterizované pretrvávajúcou horúčkou, stratou telesnej hmotnosti, bolesťami a opuchom kĺbov, kožnými nálezmi a opuchnutými žľazami),
- zápal ciev.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- samovražda,
- mŕtvica (mozgovocievne príhody).

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častotť výskytu sa nedá určiť z dostupných údajov):

- myšlienky o tom, že ohrozia život druhých,
- mánia (nadmerné alebo bezdôvodné nadšenie),

- perikarditída (zápal osrdcovníka), perikardiálny výpotok [nahromadenie tekutiny medzi perikardom (osrdcovníkom) a samotným srdcom],
- zmena zafarbenia jazyka.

Vedľajšie účinky u detí a dospelých

U detí a dospelých sa pri kombinácii tohto lieku a lieku obsahujúceho interferón alfa-2b hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu červených krviniek (ktoré môže vyvolať únavu, dýchavičnosť, závrat), zníženie neutrofilov (ktoré môže spôsobiť, že budete citlivejší na rôzne infekcie),
- zníženie činnosti štítnej žľazy (čo môže spôsobiť, že sa budete cítiť unavený, pociťovať depresie, zvýši vašu citlivosť na chlad a iné príznaky),
- pocity depresie alebo podráždenosti, pocit žalúdočnej nevoľnosti, stav, keď sa človek necíti dobre, výkyvy nálady, pocit únavy, ťažkosti so zaspávaním alebo spaním, vírusová infekcia, slabosť,
- hnačka, závrat, horúčka, príznaky podobné chrípke, bolesť hlavy, strata chuti alebo zvýšená chuť do jedla, úbytok telesnej hmotnosti, zníženie rýchlosti rastu (výšky a hmotnosti), bolesť na pravej strane rebier, faryngitída (bolesť hrdla), zimnica s triaškou, bolesť žalúdka, vracanie, suchá pokožka, vypadávanie vlasov, podráždenie, svrbenie, bolesť svalov, bolesti v svaloch, bolesť v kĺboch a svaloch, vyrážka.

Často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu krviniek zrážajúcich krv, nazývaných krvné doštičky (ktoré môže mať za následok ľahkú tvorbu modrín alebo spontánne krvácanie),
- nadbytok triglyceridov v krvi, nadbytok kyseliny močovej (ako pri dne) v krvi, zvýšená činnosť štítnej žľazy (čo môže spôsobiť nervozitu, neznášanlivosť tepla a nadmerné potenie, úbytok telesnej hmotnosti, búšenie srdca, tras),
- agitácia (chorobný nepokoj), hnev, agresívne správanie, poruchy správania, ťažkosti so sústredením, citová nestabilita, mdloby, pocit úzkosti alebo nervozity, pocit chladu, pocit zmätenosti, pocit nepokoja, pocit spavosti, strata záujmu alebo pozornosti, zmeny nálady, bolesť, nedostatočná kvalita spánku, námesačnosť, pokus o samovraždu, ťažkosti so spánkom, nezvyčajné sny, potreba sebapoškodenia,
- bakteriálne infekcie, prechladnutie, hubové infekcie, nezvyčajné videnie, suché alebo slziace oči, ušná infekcia, podráždenie alebo bolesť alebo infekcia oka, zmeny chuti, zmeny hlasu, opary, kašeľ, zápal d'asiem, krvácanie z nosa, podráždenie nosa, bolesť úst, faryngitída (bolesť hrdla), zrýchlené dýchanie, infekcie dýchacích ciest, olupujúce sa pery a praskliny v ústnych kútikoch, dýchavičnosť, sinusitída (zápal prinosových dutín), kýchanie, boľavé vriedky v ústach, bolesť jazyka, upchatý nos alebo výtok z nosa, bolesť hrdla, bolesť zubov, zubný absces, ochorenie zubov, vertigo (pocit točenia hlavy), slabosť,
- bolesť na hrudníku, nával horúčavy, palpitácie (búšenie srdca), rýchla srdcová činnosť,
- nezvyčajná funkcia pečene,
- reflux žalúdočnej kyseliny, bolesť chrbta, nočné pomočovanie, zápcha, porucha žalúdka, pažeráka alebo konečníka, inkontinencia (neschopnosť udržať moč), zvýšená chuť do jedla, zápal sliznice žalúdka a čriev, podráždený žalúdok, riedke stolice,
- porucha močenia, infekcia močových ciest,
- silná, nepravidelná menštruácia alebo vynechanie menštruácie, nezvyčajne silné alebo predĺžené menštruačné krvácanie, porucha pošvy, zápal pošvy, bolesť semenníkov, rozvoj mužských telesných črt,
- akné, modriny, ekzém (zapálená, červená, svrbiaca a suchá koža s možnými mokvajúcimi léziami), zvýšená alebo znížená citlivosť na dotyk, zvýšené potenie, zvýšenie svalových pohybov, napätie vo svaloch, bolesť končatiny, porucha nechtov, necitlivosť alebo pocit mravčenia, bledá pokožka, vyrážka s vyvýšenými bodovými léziami, tras rúk, sčervenanie kože alebo porucha kože, zmena farby kože, koža citlivá na slnečné žiarenie, kožná rana, opuch spôsobený nahromadením vody v tele, opuchnuté žľazy (opuchnuté lymfatické uzliny), tras, nádor (nešpecifikovaný).

Menej často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- nezvyčajné správanie, citová porucha, strach, nočné mory,
- krvácanie zo sliznice, ktorá vystieľa vnútorný povrch očných viečok, rozmazané videnie, ospalosť, neznášateľnosť svetla, svrbenie očí, bolesť tváre, zápal ďasien,
- pocit ťažoby na hrudníku, ťažkosti s dýchaním, infekcia pľúc, nosové ťažkosti, zápal pľúc, sipot,
- nízky krvný tlak,
- zväčšená pečeň,
- bolestivá menštruácia,
- svrbenie v oblasti konečníka (mrle alebo škrkavky), pľuzgierovitá vyrážka (pásový opar), znížená citlivosť na dotyk, mykanie svalov, bolesť kože, bledosť, olupovanie kože, sčervenanie, opuch.

U dospelých, detí a dospievajúcich sa hlásili aj pokusy o sebapoškodenie.

Tento liek v kombinácii s liekom obsahujúcim interferón alfa môže spôsobiť tiež:

- aplastickú anémiu, čistú apláziu červených krviniek (ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej); toto spôsobuje závažnú málokrvnosť, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie,
- preludy,
- infekcie horných a dolných dýchacích ciest,
- zápal podžalúdkovej žľazy,
- závažné vyrážky, ktoré môžu byť spojené s pľuzgiermi v ústach, nose, očiach a iných slizniciach (multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm) a toxickú epidermálnu nekrolýzu (tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože).

Pri kombinácii tohto lieku s liekom obsahujúcim interferón alfa sa tiež hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

- nezvyčajné myšlienky, sluchové alebo zrakové preludy, ktoré nie sú prítomné, zmenený stav mysle, dezorientácia,
- angioedém (opuchnuté ruky, chodidlá, členky, tvár, pery, ústa alebo hrdlo, čo môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní),
- Vogtov-Koynagiho-Haradov syndróm (autoimunitné zápalové ochorenie postihujúce oči, kožu a blany uší, mozgu a chrbticovej miechy),
- zúženie priedušiek a anafylaxia (závažná celotelová alergická reakcia), nepretržitý kašeľ,
- ťažkosti s očami vrátane poškodenia sietnice, upchatie sietnicovej tepny, zápal zrkovitého nervu, opuch očí a vatovité ložiská (biele miesta na sietnici),
- zväčšenie brucha, pálenie záhy, ťažkosti s pohybom čriev alebo bolestivý pohyb čriev,
- reakcie akútnej precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), modriny, intenzívna bolesť v končatine, bolesti nohy alebo stehna, strata rozsahu pohybu, stuhnutosť, sarkoidóza (ochorenie, ktoré je charakteristické pretrvávajúcou horúčkou, úbytkom telesnej hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými léziami a opuchnutými žľazami).

Tento liek v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b môže tiež spôsobiť:

- tmavý, zakalený alebo nezvyčajne sfarbený moč,
- dýchacie ťažkosti, zmeny v spôsobe, akým bije vaše srdce, bolesť na hrudníku, bolesť vyžarujúca do ľavej ruky, bolesť sánky,
- stratu vedomia,
- stratu funkcie, ovisnutie alebo stratu výkonu tvárových svalov, stratu citlivosti,
- stratu zraku.

Ak sa u vás objaví niektorý z týchto vedľajších účinkov, vy alebo osoba, ktorá vás ošetruje, musíte okamžite zavolať svojmu lekárovi.

Ak ste **dospelý pacient infikovaný súčasne HCV/HIV a dostávate liečbu proti HIV**, pridanie tohto lieku a peginterferónu alfa môže u vás zvýšiť riziko zhoršenia funkcie pečene (kombinovanou antiretrovírusovou liečbou (cART)) a zvýšiť riziko laktátovej acidózy, zlyhania pečene a vývoja

krvných abnormalít (zníženie počtu červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík, určitých bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou, a krvných doštičiek, ktoré sú zodpovedné za zrážanie krvi) (NRTI). Pri použití kombinácie tvrdých kapsúl Rebetolu s peginterferónom alfa-2b sa u pacientov infikovaných súčasne HCV/HIV, ktorí užívajú cART, vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky (neuvedené vyššie pri vedľajších účinkoch u dospelých):

- zníženie chuti do jedla,
- bolesť chrbta,
- znížený počet lymfocytov CD4,
- porucha metabolizmu tukov,
- hepatitída (zápal pečene),
- bolesť končatiny,
- orálna kandidóza (múčnatka v ústach),
- laboratórne abnormality krvných hodnôt rôzneho typu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rebetol

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Neužívajte tento liek bez porady s vaším lekárom alebo lekárnikom, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vzhľadu tvrdých kapsúl.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rebetol obsahuje

- Liečivo je ribavirín 200 mg.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy (40 mg), sodná soľ kroskarmelózy, stearát horečnatý. Obal kapsuly obsahuje želatínu, oxid titaničitý (E 171). Potlač kapsuly obsahuje šelak, propylénglykol (E 1520), koncentrovaný roztok amoniaku, farbivo (E 132).

Ako vyzerá Rebetol a obsah balenia

Tento liek je biela nepriehľadná tvrdá kapsula potlačená modrým atramentom.

Tento liek je dostupný v rôznych veľkostiach balenia s obsahom 84, 112, 140 alebo 168 kapsúl 200 mg určených na prehltnutie.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Váš lekár vám predpíše takú veľkosť balenia, ktorá bude pre vás najlepšia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Rebetol 40 mg/ml perorálny roztok ribavirín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Rebetol a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rebetol
3. Ako užívať Rebetol
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rebetol
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Táto písomná informácia obsahuje informácie určené pre pediatrického pacienta (dieťa alebo dospievajúceho vo veku 3 až 17 rokov) alebo pre jeho či jej rodiča alebo opatrovníka.

1. Čo je Rebetol a na čo sa používa

Rebetol 40 mg/ml obsahuje liečivo ribavirín. Tento liek zastavuje rozmnožovanie vírusu hepatitídy C. Rebetol sa nesmie používať samostatne.

Kombinácia Rebetolu a iných liekov sa používa na liečbu pacientov, ktorí majú chronickú hepatitídu C (HCV).

Rebetol sa môže používať u pediatrických pacientov (deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci), ktorí sa predtým neliečili a nemajú závažné ochorenie pečene.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rebetol

Neužívajte Rebetol

Ak sa vás alebo dieťaťa, o ktoré sa staráte, čokoľvek z nasledovného týka, neužívajte Rebetol.

Ak si nie ste istý, predtým, ako užijete Rebetol, **obráťte sa na svojho lekára** alebo lekárnika.

- ste **alergický** na ribavirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **ste tehotná alebo tehotenstvo plánujete** (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- **dojčíte.**
- ste mali závažný problém so **srdcom** v priebehu posledných 6 mesiacov.
- máte akékoľvek **poruchy krvi**, ako je anémia (nizky krvný obraz), talasémia alebo kosáčikovitá anémia.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Neužívajte“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s týmto liekom.

Upozornenia a opatrenia

Vyskytlo sa niekoľko závažných vedľajších reakcií súvisiacich s kombinovanou liečbou ribavirínom s (peg)interferónom alfa. Tieto zahŕňajú:

- účinky na psychiku a centrálny nervový systém (ako sú depresia, samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a agresívne správanie atď.). Ak spozorujete, že sa u vás vyvíja depresia alebo máte samovražedné myšlienky alebo zmeny vo vašom správaní, uistite sa, že vyhľadáte lekársku pomoc. Možno budete chcieť požiadať člena rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol zostať ostražitý pri sledovaní prejavov depresie alebo zmien vo vašom správaní.
- ťažké poruchy oka.
- poruchy zubov a ďasien: poruchy zubov a ďasien sa hlásili u pacientov dostávajúcich Rebetol v kombinácii s (peg)interferónom alfa-2b. Musíte si dôkladne čistiť zuby dvakrát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Okrem toho sa u niektorých pacientov môže objaviť vracanie. Ak sa táto reakcia u vás objaví, zaistíte, že si následne dôkladne vypláchnete ústa.
- neschopnosť dosiahnuť úplnú výšku v dospelosti u niektorých detí a dospievajúcich.
- zvýšenie hormónu štítnej žľazy (TSH) u detí a dospievajúcich.

Deti a dospievajúci

Ak sa staráte o dieťa a váš lekár sa rozhodne, že kombinovanú liečbu peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b neoddieli do dospelosti, je dôležité porozumieť tomu, že táto kombinovaná liečba vyvoláva spomalenie rastu, ktoré môže byť u niektorých pacientov nezvratné.

Okrem toho sa u pacientov užívajúcich Rebetol vyskytli tieto udalosti:

Hemolýza: Rebetol môže spôsobiť rozpad červených krviniek spôsobujúci anémiu, ktorá môže poškodiť funkciu vášho srdca alebo zhoršiť príznaky ochorenia srdca.

Pancytopenia: Keď sa Rebetol používa v kombinácii s peginterferónom môže spôsobiť zníženie počtu krvných doštičiek a červených a bielych krviniek.

Na overenie funkcie vašej krvi, obličiek a pečene podstúpíte **štandardné krvné vyšetrenia**.

- Pravidelne vám budú robiť vyšetrenia krvi, aby ich výsledky pomohli vášmu lekárovi posúdiť, či liečba účinkuje.
- V závislosti od výsledkov týchto vyšetrení vám môže lekár zmeniť/upraviť počet tvrdých kapsúl, ktoré vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte, budete užívať a môže vám predpísať inú veľkosť balenia tohto lieku, a/alebo môže zmeniť dĺžku trvania liečby.
- Ak máte alebo začínate mať vážne problémy s obličkami alebo s pečeňou, táto liečba sa zastaví.

Ak sa u vás objavia príznaky závažnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, dýchavičnosť alebo žihľavka) počas užívania tejto liečby, **ihneď** vyhľadajte lekársku pomoc.

Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte:

- ste žena v **plodnom** veku (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- ste **muž** a vaša partnerka je v plodnom veku (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).
- ste v minulosti mali ťažkosti so **srdcom** alebo ochorenie srdca.
- okrem hepatitídy C máte iné problémy s **pečeňou**.
- máte problémy s vašimi **obličkami**.
- máte **HIV** (vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti) alebo ste niekedy mali akékoľvek iné problémy s vašim imunitným systémom.

Ďalšie podrobnejšie informácie o týchto otázkach týkajúcich sa bezpečnosti si, prosím, prečítajte v písomnej informácii (peg)interferónu alfa.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Upozornenia a opatrenia“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s Rebetolom predtým, ako začnete kombinovanú liečbu.

Iné lieky a Rebetol

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte teraz užíva, alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- azatioprin je liečivo na potlačenie imunitného systému, užívanie tohto lieku v kombinácii s Rebetolom môže u vás zvýšiť riziko vzniku závažných porúch krvi.
- lieky proti vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) [nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (**NRTI**) a/alebo kombinovaná antiretrovírusová terapia (**cART**)]:
 - Užívanie tohto lieku v kombinácii s interferónom alfa a anti-HIV liekom môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, zlyhania pečene a vzniku krvných abnormalít (zníženie počtu červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík, niektorých bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii a buniek zrážania krvi, nazývaných krvné doštičky).
 - So **zidovudínom** alebo **stavudínom**, nie je isté, či tento liek neovplyvní spôsob, akým tieto lieky účinkujú. Preto vám budú pravidelne kontrolovať krv, aby bolo isté, že infekcia HIV sa nezhoršuje. Ak sa infekcia zhorší, váš lekár rozhodne, či je potrebné zmeniť vašu liečbu Rebetolom, alebo nie. Okrem toho pacienti, ktorí dostávajú **zidovudín** a **ribavirín** v kombinácii s **interferónmi alfa** môžu mať zvýšené riziko rozvoja málokrvnosti (nízky počet červených krviniek). Preto sa používanie zidovudínu a ribavirínu v kombinácii s interferónmi alfa neodporúča.
 - Kvôli riziku laktátovej acidózy (tvorba kyseliny mliečnej v tele) a pankreatitídy sa používanie **ribavirínu** a **didanozínu** neodporúča a použitiu **ribavirínu** a **stavudínu** sa má vyhnúť.
 - Koinfikovaní pacienti s pokročilým ochorením pečene, ktorí dostávajú cART, môžu mať zvýšené riziko zhoršenia funkcie pečene. Prídavná liečba samotným interferónom alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže zvýšiť riziko v tejto podskupine pacientov.

Upozornenie: Prečítajte si, prosím, časť „Iné lieky“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s Rebetolom predtým, ako začnete kombinovanú liečbu s týmto liekom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste **tehotná**, nesmiete užívať tento liek. Tento liek môže byť veľmi škodlivý pre vaše nenarodené dieťa (embryo).

Ak je akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti ženského aj mužského pohlavia dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite **zvláštne opatrenia**:

- **Dievča** alebo **žena** v plodnom veku:
Musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 9 mesiacov po jej ukončení. Musíte používať účinnú antikoncepciu v priebehu vašej liečby a počas 9 mesiacov po poslednej dávke. Prediskutujte to so svojim lekárom.
- **Muži**:
Nesmiete mať pohlavný styk s tehotnou ženou bez **použitia kondómu**. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy.
Ak vaša partnerka nie je tehotná, ale je v plodnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu vašej liečby a počas ďalších 6 mesiacov po ukončení liečby.
Vy alebo vaša partnerka musíte počas užívania Rebetolu a počas 6 mesiacov po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Prediskutujte to so svojim lekárom. (pozri časť „Neužívajte Rebetol“).

Ak ste **dojčiaci** žena, nesmiete užívať tento liek. Predtým, ako začnete užívať tento liek, ukončíte dojčenie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek neovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje; iné lieky používané v kombinácii s Rebetolom však môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Preto nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne stroje, ak sa z tejto liečby cítite unavený, ospalý alebo zmätený.

Rebetol obsahuje benzylalkohol (E 1519)

Tento liek obsahuje 0,5 mg benzylalkoholu v 1 ml.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Ak máte ochorenie pečene alebo obličiek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, pretože sa vo vašom tele môžu hromadiť veľké množstvá benzylalkoholu a môžu spôsobiť vedľajšie účinky (nazývané “metabolická acidóza”).

Rebetol obsahuje propylénglykol (E 1520)

Tento liek obsahuje 100,3 mg propylénglykolu v 1 ml.

Rebetol obsahuje sodík

Tento liek obsahuje až do 23,8 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej dennej dávke. To sa rovná 1,19 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Rebetol obsahuje benzoát sodný (E 211)

Tento liek obsahuje 1 mg benzoátu sodného v 1 ml.

Rebetol obsahuje sorbitol (E 420)

Tento liek obsahuje 142 mg sorbitolu v 1 ml. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám (alebo vášmu dieťaťu) lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vy (alebo vaše dieťa) užijete alebo dostanete tento liek.

Rebetol obsahuje sacharózu

Ak vám váš lekár povedal, že **neznášate niektoré cukry**, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku. Sacharóza môže škodiť zubom.

3. Ako užívať RebetolVšeobecné informácie o užívaní tohto lieku:

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neužívajte viac ako je odporúčaná dávka a liek užívajte tak dlho, ako vám ho predpísali.

Váš lekár určil správnu dávku tohto lieku vám a dieťaťu, o ktoré sa staráte, na základe telesnej hmotnosti.

Použitie u detí a dospievajúcich

Podávanie dávky u detí starších ako 3 roky a dospievajúcich závisí od telesnej hmotnosti osoby a od liekov, ktoré sa používajú v kombinácii. Odporúčaná dávka Rebetolu kombinovaného s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b je uvedená v tabuľke nižšie.

Rebetol perorálny roztok		
Zvyčajné dávkovanie, ktoré sa má používať s interferénom alfa-2b alebo peginterferénom alfa-2b u detí starších ako 3 roky a dospievajúcich		
Ak pacient váži toľkoto kg	Odmerajte a podajte túto dávku	
	Ranná dávka	Večerná dávka
10 – 12	2 ml	2 ml
13 – 14	3 ml	2 ml
15 – 17	3 ml	3 ml
18 – 20	4 ml	3 ml
21 – 22	4 ml	4 ml
23 – 25	5 ml	4 ml
26 – 28	5 ml	5 ml
29 – 31	6 ml	5 ml

32 – 33	6 ml	6 ml
34 – 36	7 ml	6 ml
37 – 39	7 ml	7 ml
40 – 41	8 ml	7 ml
42 – 44	8 ml	8 ml
45 – 47	9 ml	8 ml

1. Odmeranie:

Dávku môžete odmerať priloženou ústnou dávkovacou striekačkou.

Plastová ústna dávkovacia striekačka pozostáva z dvoch častí: nepriehľadného valca a bielej tyčinky, slúžiacej ako piest, ktorá zapadá do valca.

Meracia tyčinka je označená značkami po 0,5 ml, začína značkou 1,5 ml (na samom vrchu tyčinky) a končí značkou 10 ml.



A. Vsuňte poskladanú dávkovaciu striekačku do fľašky perorálneho roztoku Rebetol.



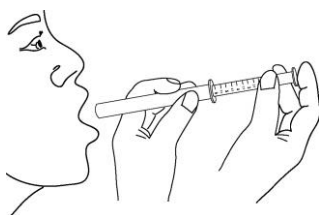
B. Špičku striekačky ponorte do roztoku a vytiahujte meraciu tyčinku. Ako sa bude roztok do striekačky plniť, uvidíte stúpať čísla, ako 1,5 ml; 2,0 ml; 2,5 ml atď.

Upozornenie: Váš lekár môže na základe výsledkov posledných vyšetrení zmeniť množstvo.

C. Vytiahujte tyčinku z fľašky, kým nevidíte správny počet ml, zodpovedajúci dávke, ktorú meriate.

D. Vyberte ústnu striekačku z fľašky a skontrolujte, či na spodnom konci striekačky vidíte správne množstvo. Ak ste nabrali priveľa alebo primálo, skúste to znova, kým nenaberiete správne množstvo.

2. Podanie:

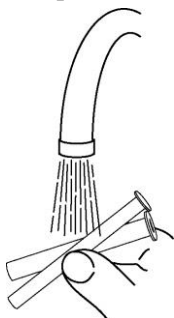


Snažte sa, aby sa ústna striekačka nedotkla vnútra úst.

Podržte striekačku pri ústach a stlačením tyčinky vypustíte dávku do vašich úst (alebo do úst pacienta, o ktorého sa staráte).

Dávku prehltnite.

3. Opláchnutie:



Ak sa striekačka dotkla vnútra vašich úst, pred tým, ako ju opäť vsuniete do fľašky, opláchnite ju vodou.

Striekačka sa má opláchnuť po každom použití, aby nebola lepkavá.

4. Užívanie celého vášho lieku:

Užívajte alebo podávajte predpísanú dávku ústami ráno a večer, spolu s jedlom.

Upozornenie: Tento liek sa používa v kombinácii s inými liekmi na infekciu vírusom hepatitídy C. Pre úplnú informáciu si určite prečítajte časť „Ako používať“ v písomnej informácii iných liekov používaných v kombinácii s Rebetolom.

Ak užijete viac Rebetolu, ako máte

Čo najskôr o tom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť Rebetol

Užite/podajte vynechanú dávku čo najskôr, ako je to možné ešte v ten istý deň. Ak ste vynechali celý deň, poraďte sa so svojím lekárom. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek použitý v kombinácii s inými liekmi môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa všetky tieto nechcené účinky nemusia vyskytnúť, ak sa objavia, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vedľajšie účinky uvedené v tejto časti boli pozorované hlavne keď sa ribavirín používal v kombinácii s liekmi obsahujúcimi interferón.

Pre informácie o vedľajších účinkoch iných liekov používaných v kombinácii s ribavirínom si prečítajte aj písomnú informáciu týchto liekov.

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, keď počas kombinovanej liečby s inými liekmi spozorujete výskyt ktoréhokoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci kašeľ, zmeny v spôsobe, akým vám bije srdce, omdlievanie,
- zmätenosť, pocit depresie; samovražedné myšlienky alebo agresívne správanie, pokus o samovraždu, myšlienky o tom, že ohrozíte život druhých,
- pocity zníženej citlivosti alebo mravčenia,
- poruchy spánku, myslenia alebo sústredenia sa,
- závažná bolesť žalúdka, čierne alebo dechtovité stolice, krv v stolici alebo v moči, bolesť v dolnej časti chrbta alebo v boku,
- bolestivé alebo sťažené močenie,
- závažné krvácanie z nosa,
- horúčka alebo zimnica, ktoré začnú niekoľko týždňov po liečbe,
- problémy so zrakom alebo sluchom,
- závažná kožná vyrážka alebo sčervenanie.

Deti a dospelí

U detí a dospelých sa pri kombinácii tohto lieku a lieku obsahujúceho interferón alfa-2b hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu červených krviniek (ktoré môže vyvolať únavu, dýchavičnosť, závrat), zníženie neutrofilov (ktoré môže spôsobiť, že budete citlivejší na rôzne infekcie),
- zníženie činnosti štítnej žľazy (čo môže spôsobiť, že sa budete cítiť unavený, pociťovať depresie, zvýši vašu citlivosť na chlad a iné príznaky),
- pocity depresie alebo podráždenosti, pocit žalúdočnej nevoľnosti, stav, keď sa človek necíti dobre, výkyvy nálady, pocit únavy, ťažkosti so zaspávaním alebo spaním, vírusová infekcia, slabosť,
- hnačka, závrat, horúčka, príznaky podobné chrípke, bolesť hlavy, strata chuti alebo zvýšená chuť do jedla, úbytok telesnej hmotnosti, zníženie rýchlosti rastu (výšky a hmotnosti), bolesť na pravej strane rebier, faryngitída (bolesť hrdla), zimnica s triaškou, bolesť žalúdka, vracanie,

- suchá pokožka, vypadávanie vlasov, podráždenie, svrbenie, bolesť svalov, bolesti v svaloch, bolesť v kĺboch a svaloch, vyrážka.

Často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu krviniek zrážajúcich krv, nazývaných krvné doštičky (ktoré môže mať za následok ľahkú tvorbu modrín alebo spontánne krvácanie),
- nadbytok triglyceridov v krvi, nadbytok kyseliny močovej (ako pri dne) v krvi, zvýšená činnosť štítnej žľazy (čo môže spôsobiť nervozitu, neznášanlivosť tepla a nadmerné potenie, úbytok telesnej hmotnosti, búšenie srdca, tras),
- agitácia (chorobný nepokoj), hnev, agresívne správanie, poruchy správania, ťažkosti so sústredením, citová nestabilita, mdloby, pocit úzkosti alebo nervozity, pocit chladu, pocit zmätenosti, pocit nepokoja, pocit spavosti, strata záujmu alebo pozornosti, zmeny nálady, bolesť, nedostatočná kvalita spánku, námesačnosť, pokus o samovraždu, ťažkosti so spánkom, nezvyčajné sny, potreba sebaopoškodenia,
- bakteriálne infekcie, prechladnutie, hubové infekcie, nezvyčajné videnie, suché alebo slziace oči, ušná infekcia, podráždenie alebo bolesť alebo infekcia oka, zmeny chuti, zmeny hlasu, opary, kašeľ, zápal d'asien, krvácanie z nosa, podráždenie nosa, bolesť úst, faryngitída (bolesť hrdla), zrýchlené dýchanie, infekcie dýchacích ciest, olupujúce sa pery a praskliny v ústnych kútikoch, dýchavičnosť, sinusitída (zápal prinosových dutín), kýchanie, boľavé vriedky v ústach, bolesť jazyka, upchatý nos alebo výtok z nosa, bolesť hrdla, bolesť zubov, zubný absces, ochorenie zubov, vertigo (pocit točenia hlavy), slabosť,
- bolesť na hrudníku, nával horúčavy, palpitácie (búšenie srdca), rýchla srdcová činnosť,
- nezvyčajná funkcia pečene,
- reflux žalúdočnej kyseliny, bolesť chrbta, nočné pomočovanie, zápcha, porucha žalúdka, pažeráka alebo konečníka, inkontinencia (neschopnosť udržať moč), zvýšená chuť do jedla, zápal sliznice žalúdka a čriev, podráždený žalúdok, riedke stolice,
- porucha močenia, infekcia močových ciest,
- silná, nepravidelná menštruácia alebo vynechanie menštruácie, nezvyčajne silné alebo predĺžené menštruáčne krvácanie, porucha pošvy, zápal pošvy, bolesť semenníkov, rozvoj mužských telesných črt,
- akné, modriny, ekzém (zapálená, červená, svrbiaca a suchá koža s možnými mokvajúcimi léziami), zvýšená alebo znížená citlivosť na dotyk, zvýšené potenie, zvýšenie svalových pohybov, napätie vo svaloch, bolesť končatiny, porucha nechťov, necitlivosť alebo pocit mravčenia, bledá pokožka, vyrážka s vyvýšenými bodovými léziami, tras rúk, sčervenanie kože alebo porucha kože, zmena farby kože, koža citlivá na slnečné žiarenie, kožná rana, opuch spôsobený nahromadením vody v tele, opuchnuté žľazy (opuchnuté lymfatické uzliny), tras, nádor (nešpecifikovaný).

Menej často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- nezvyčajné správanie, citová porucha, strach, nočné mory,
- krvácanie zo sliznice, ktorá vystiela vnútorný povrch očných viečok, rozmazané videnie, ospalosť, neznášanlivosť svetla, svrbenie očí, bolesť tváre,
- pocit ťažoby na hrudníku, ťažkosti s dýchaním, infekcia pľúc, nosové ťažkosti, zápal pľúc, sipot,
- nízky krvný tlak,
- zväčšená pečeň,
- bolestivá menštruácia,
- svrbenie v oblasti konečníka (mrle alebo škrkavky), pľuzgierovitá vyrážka (pásový opar), znížená citlivosť na dotyk, mykanie svalov, bolesť kože, bledosť, olupovanie kože, sčervenanie, opuch.

Dospelí

Pri používaní ribavirínu v kombinácii s priamo pôsobiacimi antivirotikami:

Keď sa tento liek používal v kombinácii s inými liekmi na liečbu hepatitídy C (tiež nazývanými priamo pôsobiacimi antivirotikami) v klinických štúdiách u dospelých, najčastejšie hlásenými vedľajšími účinkami súvisiacimi s týmto liekom boli anémia (nízky počet červených krviniek), nevoľnosť, vracanie, únava, nespavosť (ťažkosti so spánkom), kašeľ, dýchavičnosť, svrbenie a vyrážka.

Okrem toho sa pri použití kombinácie tohto lieku s liekom s obsahom interferónu alfa **u dospelých, ale nie u detí**, vyskytli nasledujúce *vedľajšie účinky*:

Často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu určitých bielych krviniek, nazývaných leukocyty, ktoré pomáhajú bojovať proti infekcii, nadbytok cukru v krvi, nízka hladina vápnika v krvi,
- strata pamäte, plač, krvácanie z ďasien, pocit na omdlenie, hnev, porucha pamäte, duševná porucha,
- srdcový šelest (nezvyčajné zvuky pri srdcovej činnosti), ťažkosti s dýchaním, nízky alebo vysoký krvný tlak,
- rozmazané videnie, zmena sluchu, zvonenie v ušiach, bolesť ucha, nafúknutie brucha, pocit pálenia jazyka, zmena chuti, strata chuti, sucho v ústach, migréna, suchý kašeľ, smäd,
- nezvyčajný moč, močenie väčšieho množstva, ako je zvyčajné,
- podráždené črevo, podráždenie predstojnej žľazy (prostaty), plynatosť (flatus),
- žltáčka (žltá koža),
- porucha vaječníkov, bolesť prsníka, strata záujmu o sex alebo neschopnosť styku, problém s erekciou,
- nezvyčajná štruktúra vlasov, artritída, psoriáza (lupienka), kŕče svalov, napuchnuté alebo opuchnuté ruky a členky, opuch tváre, nestabilita pri chôdzi, poškodenia spôsobené nahromadením vody v tele.

Menej často hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- sluchové alebo zrakové predstavy, ktoré nie sú skutočné,
- infarkt srdca, záchvat paniky,
- precitlivená reakcia na liek,
- zápal podžalúdkovej žľazy, bolesť kostí, cukrovka,
- svalová slabosť.

Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- záchvaty (kŕče),
- zápal pľúc,
- reumatoidná artritída, problémy s obličkami,
- tmavá alebo krvavá stolica, silná bolesť brucha,
- sarkoidóza (ochorenie charakterizované pretrvávajúcou horúčkou, stratou telesnej hmotnosti, bolesťami a opuchom kĺbov, kožnými nálezmi a opuchnutými žľazami),
- zápal ciev.

Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- samovražda,
- mŕtvica (mozgovocievne príhody).

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častotť výskytu sa nedá určiť z dostupných údajov):

- myšlienky o tom, že ohrozia život druhých,
- mánia (nadmerné alebo bezdôvodné nadšenie),
- perikarditída (zápal osrdcovníka), perikardiálny výpotok [nahromadenie tekutiny medzi perikardom (osrdcovníkom) a samotným srdcom],
- zmena zafarbenia jazyka.

U dospelých, detí a dospievajúcich sa hlásili aj pokusy o sebapoškodenie.

Tento liek v kombinácii s liekom obsahujúcim interferón alfa môže spôsobiť tiež:

- aplastickú anémiu, čistú apláziu červených krviniek (ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej); toto spôsobuje závažnú málokrvnosť, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie,
- preludy,
- infekcie horných a dolných dýchacích ciest,

- zápal podžalúdkovej žľazy,
- závažné vyrážky, ktoré môžu byť spojené s pľuzgiermi v ústach, nose, očiach a iných slizniciach (multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm) a toxickú epidermálnu nekrolýzu (tvorba pľuzgierov a olupovanie vrchnej vrstvy kože).

Pri kombinácii tohto lieku s liekom obsahujúcim interferón alfa sa tiež hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

- nezvyčajné myšlienky, sluchové alebo zrkové preludy, ktoré nie sú prítomné, zmenený stav mysle, dezorientácia,
- angioedém (opuchnuté ruky, chodidlá, členky, tvár, pery, ústa alebo hrdlo, čo môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní),
- Vogtov-Koynagiho-Haradov syndróm (autoimunitné zápalové ochorenie postihujúce oči, kožu a blany uší, mozgu a chrbticovej miechy),
- zúženie priedušiek a anafylaxia (závažná celotelová alergická reakcia), nepretržitý kašeľ,
- ťažkosti s očami vrátane poškodenia sietnice, upchatie sietnicovej tepny, zápal zrakového nervu, opuch očí a vatovité ložiská (biele miesta na sietnici),
- zväčšenie brucha, pálenie záhy, ťažkosti s pohybom čriev alebo bolestivý pohyb čriev,
- reakcie akútnej precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), modriny, intenzívna bolesť v končatine, bolesti nohy alebo stehna, strata rozsahu pohybu, stuhnutosť, sarkoidóza (ochorenie, ktoré je charakteristické pretrvávajúcou horúčkou, úbytkom telesnej hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými léziami a opuchnutými žľazami).

Tento liek v kombinácii s peginterferónom alfa-2b alebo interferónom alfa-2b môže tiež spôsobiť:

- tmavý, zakalený alebo nezvyčajne sfarbený moč,
- dýchacie ťažkosti, zmeny v spôsobe, akým bije vaše srdce, bolesť na hrudníku, bolesť vyžarujúca do ľavej ruky, bolesť sánky,
- stratu vedomia,
- stratu funkcie, ovisnutie alebo stratu výkonu tvárových svalov, stratu citlivosti,
- stratu zraku.

Ak sa u vás objaví niektorý z týchto vedľajších účinkov, vy alebo osoba, ktorá vás ošetruje, musíte okamžite zavolať svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rebetol

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci. Po otvorení fľaše sa perorálny roztok môže používať počas 1 mesiaca.

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Neužívajte tento liek bez porady s vaším lekárom alebo lekárnikom, ak spozorujete akúkoľvek zmenu vzhľadu roztoku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rebetol obsahuje

- Liečivo je ribavirín 40 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú: citrónan sodný, bezvodá kyselina citrónová, benzoát sodný (E 211), glycerol, sacharóza, tekutý sorbitol (kryštalizujúci) (E 420), propylénglykol (E 1520), čistená voda, prírodná a umelá ovocná aróma obsahujúca benzylalkohol (E 1519) a propylénglykol.

Ako vyzerá Rebetol a obsah balenia

Tento roztok je balený vo fľaškách z jantárového skla s objemom 118 ml, ktoré obsahujú 100 ml perorálneho roztoku.

Na odmeranie dávky je priložená 10 ml ústna dávkovacia striekačka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 (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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.