

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebetol 200 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 200 mg ribaviriini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 40 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

Valge, läbipaistmatu ja märgistatud sinise tindiga.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rebetol on näidustatud kombinatsioonis teiste ravimitega kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Rebetol on näidustatud kombinatsioonis teiste ravimitega kroonilise C-hepatiidi raviks lastel (alates 3 aasta vanusest ja noorukid), keda ei ole eelnevalt ravitud ja kellel ei esine maksa dekompensatsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemused kroonilise C-hepatiidi patsientidega.

Annustamine

Rebetoli kasutatakse kombinatsioonravis, nagu kirjeldatud lõigus 4.1.

Enne Rebetoliga kombinatsioonis kasutatava ravimi ordineerimist lugege palun vastava ravimi omaduste kokkuvõtet, et saada täiendavat teavet selle ravimi ordineerimise kohta ja annustamissoovitusi koosmanustamisel Rebetoliga.

Rebetoli kapsleid manustatakse suu kaudu iga päev koos toiduga kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

Täiskasvanud

Rebetoli soovitatav annus ja ravi kestus sõltub patsiendi kehakaalust ja Rebetoliga koos kasutatavast ravimist. Kui Rebetoliga kasutatakse koos teisi ravimeid, lugege palun vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Juhul, kui annustamissoovitust pole, tuleb kasutada järgmist annust: patsiendi kehakaal: < 75 kg = 1000 mg ja > 75 kg = 1200 mg.

Lapsed

Alla 3-aastaste laste kohta andmed puuduvad.

Märkus. Patsientide korral, kes kaaluvad < 47 kg ja ei ole võimelised kapsleid neelama, palun tutvuge Rebetoli 40 mg/ml suukaudse lahuse ravimi omaduste kokkuvõttega.

Lastele- ja noorukitele määratakse Rebetoli annus patsiendi kehakaalu järgi. Näiteks on **tabelis 1** toodud annustamine kehakaalu järgi, kui ravimit kasutatakse koos alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga. Vt Rebetoliga koos kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid, kuna teatud ravimikombinatsioonide puhul ei kehti **tabelis 1** toodud Rebetoli annustamisjuhised.

Tabel 1. Rebetoli annus lastel, sõltuvalt kehakaalust, kui kasutatakse kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga		
Patsiendi kehakaal (kg)	Rebetoli päevane annus	200 mg kapslite arv
47...49	600 mg	3 kapslit ^a
50...65	800 mg	4 kapslit ^b
> 65	Vt soovitusi täiskasvanu annuseks	

^a1 hommikul, 2 õhtul

^b2 hommikul, 2 õhtul

Annuse modifitseerimine kõrvaltoimete korral

Annuse modifitseerimine täiskasvanutel

Rebetoli annuse vähendamise määr sõltub Rebetoli esmasest annusest, mis omakorda sõltub ravimist, mida koos Rebetoliga kasutatakse.

Kui patsiendil on ilmnunud tõsine kõrvaltoime, mis on tõenäoliselt Rebetoliga seotud, tuleb Rebetoli annust vajadusel muuta või ravi lõpetada, kuni kõrvaltoime taandub või leeveneb.

Tabelis 2 on toodud juhised annuse muutmiseks ja ravi katkestamiseks, arvestades patsiendi hemoglobiini kontsentratsiooni, südame seisundit ja indirektse bilirubiini kontsentratsiooni.

Tabel 2 Kõrvaltoimete käsitlemine		
Laboratoorsed näitajad	Vähendada Rebetoli annust* kui:	Lõpetada Rebetoli kasutamine, kui
Hemoglobiin patsientidel, kellel pole südamehaigust	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobiin: stabiilse südamehaigusega patsientidel	Hemoglobiini vähenemine ≥ 2 g/dl ükskõik millise 4-nädalase perioodi jooksul ravi ajal (püsiv annuse vähendamine)	< 12 g/dl vaatamata 4-nädalasele vähendatud annusega ravile
Bilirubiin (indirektne)	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (täiskasvanud)

*Patsientidel, kelle annus on 1000 mg (<75 kg) või 1200 mg (>75 kg), tuleb Rebetoli annust vähendada annuseni 600 mg ööpäevas (manustatakse üks 200 mg kapsel hommikul ja kaks 200 mg kapslit õhtul). Kui kõrvaltoime on taandunud, võib Rebetoli uuesti alustada annuses 600 mg ööpäevas, ja kui raviarst seda vajalikuks peab, suurendada annuseni 800 mg ööpäevas. Siiski ei soovitata tagasi pöörduda suuremate annuste juurde.

Patsientidel, kes saavad Rebetoli annuses 800 mg (< 65 kg)-1000 mg, (65...80 kg)-1200 mg (81...105 kg) või 1400 mg (> 105 kg), tuleb Rebetoli esimest annust vähendada 200 mg päevas (välja arvatud patsientidel, kes saavad 1400 mg, kellel tuleb annust vähendada 400 mg võrra ööpäevas). Vajadusel vähendatakse Rebetoli annust 2. korral täiendavalt 200 mg võrra ööpäevas. Patsiendid, kelle Rebetoli ööpäevane annus on vähendatud kuni 600 mg-ni, saavad ühe 200 mg kapsli hommikul ja kaks 200 mg kapslit õhtul.

Tõsiste, tõenäoliselt Rebetoliga koos kasutatavatest ravimitest tingitud kõrvaltoimete esinemise korral tutvuge vastavate ravimite omaduste kokkuvõtetega, kuna teatud ravimite kombineerimisel **tabelis 2** kirjeldatud Rebetoli annuse muutmise ja/või Rebetoli võtmise lõpetamise juhised ei kehti.

Annuse modifitseerimine lastel

Lastel, kellel südamehaigust ei esine, vähendatakse annust samade juhiste järgi kui südamehaiguseta täiskasvanutel – arvestatakse hemoglobiini taset (**tabel 2**).

Puuduvad andmed südamehaigusega laste kohta (vt lõik 4.4).

Tabelis 3 on toodud juhised Rebetoli ärajätmiseks arvestades patsiendi indirektse bilirubiini kontsentratsiooni.

Tabel 3 Kõrvaltoimete käsitlemine	
Laboratoorsed näitajad	Lõpetada Rebetoli kasutamine, kui:
Bilirubiin (indirektne)	> 5 mg/dl (> 4 nädala jooksul) (alfa-2b-interferooniga ravitud lapsed ja noorukid) või > 4 mg/dl (> 4 nädala jooksul) (alfa-2b-peginterferooniga ravitud lapsed ja noorukid)

Patsientide erirühmad

Eakad (≥65-aastased ja vanemad)

Rebetoli farmakokineetikale ei näi olevat olulist vanusega seotud mõju. Siiski tuleb sarnaselt nooremate patsientidega enne Rebetoli manustamist hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 5.2).

Lapsed (alates 3-aastased ja noorukid.)

Rebetoli võib kasutada kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga (vt lõik 4.4). Rebetoli ravimvormi valik põhineb patsiendi individuaalsetel näitajatel.

Ribaviriini ohutust ja efektiivsust kasutatuna koos otsese toimega viirusvastaste ainetega ei ole neil patsientidel uuritud. Andmed puuduvad.

Kui Rebetoliga kasutatakse koos muid ravimeid, lugege palun vastava ravimi omaduste kokkuvõttest annustamissoovitusi koosmanustamise korral.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on Rebetoli farmakokineetika muutunud kreatiniinikliirensi languse tõttu (vt lõik 5.2). Seetõttu soovitatakse enne Rebetoli ravi alustamist hinnata kõigil patsientidel neerufunktsiooni. Täiskasvanud mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30-50 ml/min) tuleb manustada vaheldumisi ööpäevaseid annuseid 200 mg ja 400 mg. Täiskasvanud raske neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens <30 ml/min) ja patsiendid, kellel on lõppstaadiumis neeruhaigus (*end stage renal disease*, ESRD) või kes saavad hemodialüüsi, peavad saama Rebetoli 200 mg ööpäevas. **Tabelis 4** on toodud annuse muutmise soovitused neerude funktsioonihäirega patsientidel. Neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikamalt jälgida võimaliku aneemia tekkimise suhtes. Puuduvad andmed annuse modifitseerimiseks neerukahjustusega lastel.

Tabel 4 Kasutamine neerukahjustuse korral täiskasvanud patsientidel	
Kreatiniini kliirens	Rebetoli annus (ööpäevane)
30...50 ml/min	Vaheldumisi 200 mg ja 400 mg ülepäeviti
Vähem kui 30 ml/min	200 mg ööpäevas
Hemodialüüs (ESRD)	200 mg ööpäevas

Maksakahjustus

Rebetoli ja maksafunktsiooni vahel ei ole farmakokineetilisi koostoimeid täheldatud (vt lõik 5.2). Dekompenseeritud tsirroosiga patsientide puhul lugege Rebetoliga kombinatsioonis kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Manustamisviis

Rebetoli manustatakse suu kaudu koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Rasedus (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.3). Fertiilses eas naistel ei tohi Rebetol-ravi alustada enne, kui ei ole saanud rasedustesti negatiivset vastust vahetult enne ravi algust.
- Imetamine.
- Anamneesis raske südamehaigus eelneva 6 kuu jooksul, sealhulgas ebastabiilne ja ravile allumatu südamehaigus (vt lõik 4.4).
- Hemoglobiнопaatiad (nt talasseemia, sirprakuline aneemia).

Rebetoliga koosmanustatavate ravimite vastunäidustusi vt vastava ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rebetoli tuleb kasutada kombinatsioonis teiste ravimitega (vt lõik 5.1).

Enne ravi alustamist vt alfa(peg)interferooni ravimi omaduste kokkuvõttest üksikasjalikke soovitusi allpool toodud kõrvaltoimete jälgimise ja käsitlemise kohta ning alfa(peg)interferooniga seotud teisi ettevaatusabinõusid.

Mitmed tõsised kõrvaltoimed on seotud ka Rebetoli ja alfa(peg)interferooni kombinatsioonraviga. Need on:

- tõsised psühhiaatrilised- ja kesknärvisüsteemi häired (nt depressioon, suitsiidimõtted, suitsiidikatsed, agressiivne käitumine jne);
- kasvu pidurdumine lastel ja noorukitel, mis võib mõnel patsiendil olla pöördumatu;
- kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taseme tõus lastel ja noorukitel;
- tõsised silmakahjustused;
- hammaste ja hambajuureümbrise kahjustused.

Lapsed

Kui otsustatakse kombinatsioonravi alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooniga mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil võib olla pöördumatu. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi korral eraldi.

Hemolüüs

Kliinilistes uuringutes oli hemoglobiini taseme vähenemine < 10 g/dl jälgitav kuni 14% täiskasvanutel ja 7% lastel ja noorukitel, keda raviti Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni kombinatsiooniga. Kuigi Rebetol ei oma otsest toimet kardiovaskulaarsele süsteemile, võib Rebetolist tingitud aneemia kutsuda esile südame funktsiooni halvenemise või koronaarhaiguse ägenemise või mõlemat. Seetõttu tuleb Rebetoli manustada ettevaatusega neile patsientidele, kellel on esinenud südamehaiguseid (vt lõik 4.3). Südame seisundit tuleb hinnata enne ravi algust ja jälgida kliiniliselt ravi jooksul; kui ilmneb mingi näitaja halvenemine, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Südame-veresoonkond

Südamepuudulikkuse, müokardi infarkti ja/või eelnevalt esinenud või praegu esinevate südame rütmihäiretega täiskasvanud patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Südamehaigusega patsientidel on soovitatav teha enne ravi ja ravi ajal elektrokardiogramme. Kardiased arütmiaid (eelkõige supraventrikulaarsed) alluvad tavaliselt harilikule ravile, kuid võivad vajada ka ribaviriinravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Teratogeenne risk

Enne ravi alustamist peab arst nii nais- kui meespatsiente põhjalikult teavitama Rebetoli teratogeensusest, efektiivse ja pideva kontratseptsiooni kasutamise vajalikkusest, kontratseptiivsete meetodite ebaõnnestumise võimalikkusest ja raseduse tõenäoliset kulust, kui rasestumine toimub Rebetol-ravi ajal või selle järgselt (vt lõik 4.6). Raseduse laboratoorse jälgimise kohta vt lõiku „Laboratoorsed uuringud“.

Äge ülitundlikkus

Ägeda ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel (näiteks urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) tuleb Rebetoli manustamine kohe lõpetada ja rakendada vastavat ravi. Ajutine lööve ei vaja ravi katkestamist.

Maksafunktsioon

Kõiki patsiente, kellel ravi kestel tekib märkimisväärsed maksafunktsiooni muutusi, tuleb hoolikalt jälgida. Kui Rebetoliga kasutatakse koos muid ravimeid, lugege palun vastava ravimi omaduste kokkuvõttest soovitusi ravimi ärajätmise või annuse kohandamise kohta.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on Rebetoli farmakokineetika jälgitava kliirensi languse tõttu muutunud. Seetõttu on soovitatav enne Rebetoli ravi alustamist hinnata kõigil patsientidel neerufunktsiooni. Ribaviriini plasmakontsentratsiooni olulise suurenemise tõttu mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsientidel on täiskasvanud patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on < 50 ml/min, Rebetoli annust soovitatav kohandada. Puuduvad andmed annuse modifitseerimiseks neerukahjustusega lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Hemoglobiini kontsentratsiooni tuleb ravi ajal tähelepanelikult jälgida ja vajadusel rakendada korrigeerivaid meetmeid (vt lõik 4.2).

Võimalik immunosupressiooni süvenemine

Kirjanduse andmetel on pantsütopeenia ja lümfotsüütide supressioon tekkinud 3...7 nädala jooksul pärast peginterferooni ja Rebetoli manustamist koos asitriiniga. Müelotoksilisus oli pöörduv 4...6 nädala jooksul pärast HCV-vastase ravi ja asitriini samaaegse kasutamise lõpetamist ning ei kordunud kummagi ravi taas alustamisel üksinda (vt lõik 4.5).

HCV/HIV-i koinfektsioon

Mitokondriaalne toksilisus ja laktatsidoos:

HIV-positiivseid HCV-iga koinfitseerunud patsiente, kes saavad NRTI-ravi (eriti didanosini ja stavudiini), tuleb alfa-interferooni ja ribaviriiniga ravida erilise ettevaatusega. NRTI-režiimil olevate HIV-positiivsete populatsiooni tuleb Rebetoli manustamisel tähelepanelikult jälgida mitokondriaalse toksilisuse markerite ja laktatsidoosi suhtes. Täiendavat teavet vt lõik 4.5.

Maksa dekompensatsioon kaugelarenenud tsirroosiga HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel
Koinfitseerunud patsientidel, kellel esineb laialdane maksatsirroos ning kes saavad kombineeritud retroviirusevastast ravi (*combined anti-retroviral therapy, cART*), võib esineda kõrgeim oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Teised faktorid, mida koinfitseerunud patsientidel võib seostada kõrgeim ohuga maksa dekompensatsiooni tekkeks, on ravi didanosiiniga ja bilirubiini kontsentratsiooni tõus seerumis.

Koinfitseerunud patsiente, kes saavad nii antiretroviraalset kui ka hepatiitdivastast ravi, tuleb hoolikalt jälgida, hinnates ravi käigus nende Child-Pugh' skoori. Kui Rebetoliga kasutatakse koos muid ravimeid, lugege palun vastava ravimi omaduste kokkuvõttest soovitusi ravimi ärajätmise või annuse kohandamise kohta. Patsientidel, kellel tekib maksa dekompensatsioon, tuleb hepatiitdivastane ravi kohe katkestada ning antiretroviraalne ravi ümber hinnata.

Hematoloogilised kõrvalekalded HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel

HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel, kes saavad alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga ravi ning cART-i, võib esineda suurenenud oht hematoloogiliste kõrvalekallete (nagu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia) tekkeks võrreldes ainult HCV-ga infitseerunud patsientidega. Kuigi enamik neist kõrvalekalletest taanduvad annuse vähendamise järgselt, tuleb sellisel patsientide rühmal hematoloogilisi näitajaid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2 ja allpool „Laboratoorsed uuringud” ning lõik 4.8).

Patsientidel, keda ravitakse Rebetoli ja zidovudiiniga, esineb suurenenud oht aneemia tekkeks; seetõttu ei ole Rebetoli kooskasutamine zidovudiiniga soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsiendid madala CD4-rakkude arvuga

HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientide kohta on efektiivsuse ja ohutuse andmed piiratud (N = 25) selliste patsientide osas, kellel CD4-rakkude arv on väiksem kui 200 rakku/ μ l. Seetõttu tuleb madala CD4-rakkude arvuga patsiente ravida ettevaatusega.

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist Rebetoliga.

Laboratoorsed uuringud

Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teha vere kliiniline ja biokeemiline uuring (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide hulk, elektrolüüdid, seerumi kreatiniin, maksafunktsiooni uuringud, kusihape) ning rasedustest. Sobivad algväärtused, milledest võib juhendada enne ravi alustamist Rebetoliga:

- Hemoglobiin Täiskasvanud: ≥ 12 g/dl (naissoost), ≥ 13 g/dl (meessoost)
Lapsed ja noorukid: ≥ 11 g/dl (naissoost), ≥ 12 g/dl (meessoost)

Laboratoorseid uuringuid peab tegema 2. ja 4. ravinädalal ning edaspidi perioodiliselt vastavalt kliinilisele vajadusele. Ravi jooksul peab perioodiliselt määrama HCV-RNA taset (vt lõik 4.2).

Rebetoli manustamisel võib hemolüüsi tõttu kusihaape tase tõusta; seetõttu tuleb selleks predisponeeritud patsiente jälgida võimaliku podagra suhtes.

Laktoos

Iga Rebetoli kapsel sisaldab 40 mg laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

In vitro uuringud inimese ja roti maksa mikrosoomide preparaateidega on näidanud, et Rebetol ei metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümide vahendusel. Rebetol ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüüme. Vastavalt toksilisuse uuringutele ei indutseeri Rebetol maksa ensüüme. Seetõttu on P450 ensüümidega seotud koostoimete risk minimaalne.

Rebetol, millel on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibeeriv toime, võib mõjutada asatiopriini metabolismi ja põhjustada 6-metüültioinosiinmonofosfaadi (6-MTIMP) kuhjumist, mida on seostatud müelotoksilisusega asatiopriiniga ravi saavatel patsientidel. Pegüleeritud alfainterferoonide ja Rebetoli samaaegset manustamist koos asatiopriiniga tuleb vältida. Üksikjuhtudel, mil Rebetoli ja asatiopriini koosmanustamisest saadav kasu ületab võimalikud ohud, soovitatakse asatiopriini samaaegsel manustamisel hoolikalt jälgida verepilti, et avastada müelotoksilisuse ilmingud; sellisel juhul tuleb nende ravimite kasutamine lõpetada (vt lõik 4.4).

Rebetoli ja teiste meditsiiniliste preparaatidega, välja arvatud alfa-2b-peginterferoon, alfa-2b-interferoon ja antatsiidid, ei ole läbi viidud koostoimete uuringuid.

Mitmeannuselistes farmakokineetilistes uuringutes ei ole täheldatud Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni vahelisi farmakokineetilisi interaktsioone.

Antatsiid

600 mg Rebetoli biosaadavus väheneb samaaegsel kasutamisel antatsiidiga, mis sisaldab magneesiumi, alumiiniumi ja simetikooni; AUC_{tr} vähenes 14%. On võimalik, et vähenenud biosaadavus selles uuringus oli tingitud Rebetoli aeglustunud transpordist või pH muutusest. Antud koostoime ei oma kliinilist tähendust.

Nukleosiidide analoogid

Nukleosiidide analoogide kasutamine üksi või kombinatsioonis teiste nukleosiididega on põhjustanud laktatsidoosi teket. Farmakoloogiliselt suurendab Rebetol *in vitro* puriini nukleosiidide fosforüleeritud metaboliitide hulka. Nimetatud aktiivsus võib potentsioneerida puriini nukleosiidide analoogide (näiteks didanosini või abakaviiri) poolt indutseeritud laktatsidoosi tekke ohtu. Rebetoli ja didanosini koosmanustamine ei ole soovitatav. On esinenud teateid mitokondriaalse toksilisuse tekkest, eriti laktatsidoosist ja pankreatiidist, mis on mõnedel juhtudel osutunud fataalseks (vt lõik 4.4).

Aneemia ägenemist Rebetoli tõttu on täheldatud, kui zidovudiini on kasutatud HIV-i raviskeemis, kuigi täpne mehhanism on välja selgitamata. Rebetoli kooskasutamine zidovudiiniga ei ole soovitatav suurenenud aneemia ohu tõttu (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda zidovudiini asendamist juba välja töötatud antiretroviraalse ravi (*anti-retroviral treatment*, ART) skeemis. See on eriti oluline neil patsientidel, kellel on varem esinenud zidovudiini poolt põhjustatud aneemiat.

Pika poolväärtusaja tõttu võivad kõik võimalikud koostoimed esineda kuni 2 kuud pärast ravi lõppu (5 Rebetoli poolväärtusaega) (vt lõik 5.2).

Rebetoli koostoimete kohta mitternukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite või proteaasi inhibiitoritega andmed puuduvad.

Kirjanduses on teateid vastuoluliste tulemuste kohta abakaviiri ja ribaviriini koosmanustamisel. Mõnede andmete põhjal võib oletada, et HIV/HCV-iga koinfitseerunud patsientidel, kes saavad abakaviiri sisaldavat ART-i, võib esineda suurenenud oht pegüleeritud interferooni/Rebetoli ravile madalama ravivastuse määra tekkeks. Mõlema ravimi koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Naispatsiendid.

Rasedad ei tohi Rebetoli kasutada (vt lõigud 4.3 ja 5.3). Eriti hoolikalt tuleb vältida naispatsientidel rasestumist (vt lõik 5.3). Ravi Rebetoliga ei tohi alustada enne, kui vahetult enne ravi algust tehtud rasedustesti tulemus on negatiivne. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 9 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Sel ajal tuleb teha iga kuu rasedustest. Kui rasestutakse ravi ajal või 9 kuu jooksul pärast ravi lõppu, tuleb patsienti teavitada Rebetoli märkimisväärsest teratogeensest riskist lootele (vt lõik 4.4).

Meespatsiendid ja nende naissoost partnerid.

Väga hoolikalt tuleb vältida Rebetol-ravi saava meespatsiendi naispartneril rasestumist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.3). Rebetol akumulereb rakusiseselt ja eritub organismist väga aeglaselt. Ei ole teada, kas spermas sisalduv Rebetol avaldab potentsiaalset teratogeenset või genotoksilist mõju inimese embrüole/lootele. Kuigi andmed ligikaudu 300 prospektiivselt jälgitud raseduse kohta juhtudel, kus tulevane isa oli saanud Rebetoli, ei näita üldpopulatsiooniga võrreldes malformatsioonide tekkeriski suurenemist ega ka mingi spetsiifilise väärarengu esinemist, peab soovitama, et kas meespatsiendid või nende fertiilses eas naispartnerid kasutaksid efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Sel ajal tuleb teha iga kuu rasedustest. Meestel, kelle partnerid on rasedad, tuleb soovitada kondoomi kasutamist, et viia miinimumini partnerile ülekanduva Rebetoli hulk.

Rasedus

Rebetoli kasutamine raseduse ajal on vastunäidustatud. Prekliinilised uuringud on näidanud, et Rebetol on teratogeenne ja genotoksiline (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Imetamine

Rebetoli eritumine rinnapiima ei ole teada. Võimalike kõrvaltoimete tõttu rinnapiimaga toidetavale lapsele tuleb rinnaga toitmine enne ravi alustamist lõpetada.

Fertiilsus

Prekliinilised andmed

- Fertiilsus. Loomkatsetes on Rebetol näidanud pöörduvat toimet spermatogeneesile (vt lõik 5.3).
- Teratogeensus. Rebetoli märgatav teratogeenne ja/või embrüotoksiline potentsiaal on näidatud kõigi loomaliikide suhtes, kellel on adekvaatseid uuringuid läbi viidud, esinedes juba annuses 1/20 inimesele soovitatavast annusest (vt lõik 5.3).
- Genotoksilisus. Rebetol on genotoksiline (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rebetol ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet; teistel koos Rebetoliga manustatavatel ravimitel aga võib toime olla. Seega tuleb hoiatada patsiente, kellel ravi ajal tekib väsimus, unisus või segasus, et nad autojuhtimist või masinate käsitsemist väldiksid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Rebetoli puhul on kõige olulisemaks ohuks esimeste ravinädalate jooksul tekkiv hemolüütiline aneemia. Rebetol-raviga seotud hemolüütiline aneemia võib põhjustada südamefunktsiooni häirumist ja/või olemasolevate südamehaiguste süvenemist. Mõnel patsiendil täheldati ka hemolüüsiga seotud kusihaiguse ja indirektsel bilirubiini sisalduse tõusu veres.

Käesolevas lõigus loetletud kõrvaltoimed pärinevad peamiselt kliinilistest uuringutest ja/või spontaansetest teadetest ravimi kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Rebetoli kasutati kombineerituna alfa-2b- interferooniga või alfa-2b- peginterferooniga.

Ribaviriini kasutamine kombinatsioonis otsese toimega viirusvastaste ainetega (*direct antiviral agents*, DAA)

DAA ja ribaviriini kombinatsiooniga ravi saanud täiskasvanute kliinilistest uuringutest saadud ohutusandmete ülevaatele tuginedes olid kõige sagedamad kõrvaltoimed, millel tuvastati seos ribaviriiniga, aneemia, iiveldus, oksendamine, astenia, kurnatus, unetus, kõha, düspnoe, kihelus ja lööve. Enamik neist kõrvaltoimetest, välja arvatud aneemia, olid mittetõsised ja lahenesid ilma ravi katkestamata.

Rebetoliga koosmanustatavate ravimite kõrvaltoimeid vt vastava ravimi omaduste kokkuvõttest.

Täiskasvanud

Kaksikravi koos alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga

Rebetoli kapslite ohutust on hinnatud nelja kliinilise uuringu andmete põhjal eelnevalt interferooniga ravimata patsientidel: kahes uuringus kasutati Rebetoli kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga, kahes uuringus alfa-2b-peginterferooniga.

Interferoonravi järgselt retsidiveerunud patsiendid, keda ravitakse alfa-2b-interferooni ja Rebetoliga kombinatsioonraviga või keda ravitakse lühemat aega, kogevad tõenäoliselt vähem kõrvaltoimeid kui järgnevalt kirjeldatud.

Täiskasvanutel esinevate kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed, mis on loetletud **tabelis 5**, põhinevad kogemustel kliinilistest uuringutest täiskasvanud varem ravi mittesaanud patsientidega, keda raviti 1 aasta jooksul, ning turuletulekujärgsel kasutamisel. Teatud hulk kõrvaltoimeid, mida üldiselt omistatakse interferoonravile, kuid millest on teatatud seoses C-hepatiidi raviga (kombinatsioonis Rebetoliga) on samuti viiteks loetletud **tabelis 5**. Lisaks vaadake alfa-2b-peginterferooni ja alfa-2b-interferooni ravimi omaduste kokkuvõtteid, et leida kõrvaltoimeid, mida võidakse omistada interferoonide monoterapiale. Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade all, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5 Kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute ajal või Rebetoli turuletulekujärgsel kasutamisel koos pegüleeritud alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-interferooniga	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	viirusinfektsioon, farüngiit
Sage	bakteriaalne infektsioon (sealhulgas sepsis), seeninfektsioon, gripp, hingamisteede infektsioon, bronhiit, herpes simplex, sinusiit, keskkõrvapõletik, riniit, kuseteede infektsioon
Aeg-ajalt	hingamisteede infektsioon
Harv	pneumoonia*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage	täpsustamata kasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	aneemia, neutropeenia
Sage	hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Väga harv	aplastiline aneemia*
Teadmata	isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombootiline trombotsütopeeniline purpur
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus ravimi suhtes
Harv	sarkoidoos*, reumatoidartriit (uus või süvenenud)
Teadmata	Vogti-Koyanagi-Harada sündroom, süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas urtikaaria, angioödem, bronhokonstriksioon, anafülaksia
Endokriinsüsteemi häired	
Sage	hüpotüreoidism, hüpertüreoidism

Tabel 5 Kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute ajal või Rebetoli turuletulekujärgsel kasutamisel koos pegüleeritud alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-interferooniga	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	isutus
Sage	hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpokaltseemia, dehüdratsioon, suurenenud söögiisu
Aeg-ajalt	melliitdiabeet, hüpertriglütserideemia*
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	depressioon, ärevus, emotsionaalne labiilsus, unetus
Sage	suitsiidimõtted, psühhoos, agressiivne käitumine, segasus, agitatsioon, viha, meeleolu muutus, ebanormaalne käitumine, närvilisus, unehäire, libiido langus, apaatia, ebanormaalsed unenäod, nutmine
Aeg-ajalt	enesetapukatsed, paanikahoog, hallutsinatsioon
Harv	bipolaarne häire*
Väga harv	enesetapp*
Teadmata	mõrvamõtted*, maania*, muutused vaimses tervises
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu, pearinglus, suukuivus, halvenenud keskendumisvõime
Sage	amneesia, mälu kahjustus, minestus, migreen, ataksia, paresteesia, düsfoonia, maitsetundlikkuse kadu, hüpesteesia, hüpersteesia, hüpertoonia, unisus, tähelepanu häire, treemor, düsgeusia
Aeg-ajalt	neuropaatia, perifeerne neuropaatia
Harv	krambid (konvulsioon)*
Väga harv	tserebrovaskulaarne verejooks*, tserebrovaskulaarne isheemia*, entsefalopaatia*, polüneuropaatia*
Teadmata	näo halvatus, mononeuropaatia
Silma kahjustused	
Sage	nägemise kahjustus, hägune nägemine, konjunktiviit, silma ärritus, silma valu, ebanormaalne nägemine, pisarakanali häire, kuiv silm
Harv	võrkkesta verejooksud*, retinopaatia (sealhulgas makulaarne ödeem)*, võrkkesta arteri oklusioon*, võrkkesta veeni oklusioon*, optiline neuriiit*, papillödeem*, nägemisteravuse või nägemisvälja kadu*, võrkkesta eksudaadid
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	vertiigo, kuulmise kahjustus/kadu, tinnitus, kõrvavalu
Südame häired	
Sage	palpitatsioon, tahhükardia
Aeg-ajalt	müokardi infarkt
Harv	kardiomüopaatia, südame rütmihäire*
Väga harv	südame isheemia*
Teadmata	perikardi efusioon*, perikardiit*
Vaskulaarsed häired	
Sage	hüpotensioon, hüpertensioon, punetus
Harv	vaskuliit
Väga harv	perifeerne isheemia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	düspnoe, köhimine
Sage	ninaverejooks, respiratoorne häire, hingamisteede turse, siinuste turse, ninakinnisus, rinorröa, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, farüngolarüingeaalne valu, mitteproduktiivne köha
Väga harv	kopsuinfiltraadid*, pneumoniit*, interstitsiaalne pneumoniit*

Tabel 5 Kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute ajal või Rebetoli turuletulekujärgsel kasutamisel koos pegüleeritud alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-interferooniga	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
Sage	haavandiline stomatiit, stomatiit, haavandid suus, koliit, valu paremal ülakõhus, düspepsia, gastroösofageaalne refluks*, glossiit, keiliit, pingetunne kõhus, igemete veritsus, gingiviit, vedel väljaheide, hamba kahjustus, kõhukinnisus, kõhupuhitus
Aeg-ajalt	pankreatiit, valu suus
Harv	isheemiline koliit
Väga harv	haavandiline koliit*
Teadmata	periodondi häire, hamba häire, keele pigmentatsioon
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	hepatomegalia, ikterus, hüperbilirubineemia*
Väga harv	hepatotoksilisus (sealhulgas letaalsed juhud)*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	alopeetsia, kihelus, nahakuivus, lööve
Sage	psoriaas, psoriaasi süvenemine, ekseem, valgustundlikkusreaktsioon, makulopapuloosne lööve, erütematoosne lööve, õine higistamine, hüperhidroos, dermatiit, akne, furunkul, erüteem, urtikaaria, nahakahjustus, verevalum, suurenenud higistamine, ebanormaalne juuste tekstuur, küüne kahjustus*
Harv	naha sarkoidoos
Väga harv	Stevensi-Johnsoni sündroom*, toksiline epidermise nekrolüüs*, multiformne erüteem*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	artralgia, müalgia, lihaste ja luustiku valu
Sage	artriit, seljavalu, lihasspasmid, valu jäseses
Aeg-ajalt	luuvalu, lihasnõrkus
Harv	rabdomüolüüs*, müosiit*
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	sagenenud urineerimine, polüuuria, muutused uriinis
Harv	neerupuudulikkus, neerufunktsiooni puudulikkus*
Väga harv	nefrootiline sündroom*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage	<u>naistel</u> : amenorröa, menorraagia, menstruatsioonihäire, düsmenorröa, valu rinnus, munasarjade kahjustus, tupe kahjustus; <u>meestel</u> : impotentsus, prostatiit, erektsioonihäire; seksuaalfunktsiooni häire (täpsustamata)*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, külmavärinad, pürekia, gripitaoline haigus, astenia, ärrituvus
Sage	valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, perifeerne ödeem, halb enesetunne, enesetunde muutused, janu
Aeg-ajalt	näo ödeem
Uuringud	
Väga sage	kehakaalu langus
Sage	kahin südames

* Kuna Rebetol on alati määratud koos alfainterferooni sisaldava ravimiga ja nimetatud kõrvaltoimed, sealhulgas need, mis peegeldavad turuletulekujärgset kogemust, ei luba täpset esinemissageduse määramist, on ülaltoodud esinemissagedused saadud kliinilistest uuringutest, kus Rebetoli kasutati kombinatsioonis (pegüleeritud või mittepegüleeritud) alfa-2b-interferooniga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemist > 4 g/dl leiti 30%-l patsientidest, keda raviti Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooniga ja 37%-l patsientidest, keda raviti Rebetoli ja alfa-2b-interferooniga. Hemoglobiini sisaldus langes allapoole 10 g/dl kuni 14%-l täiskasvanud patsientidest ja 7%-l lastest ja noorukitest, keda raviti Rebetoliga kombinatsioonis kas alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooniga.

Enamik aneemia, neutropeeniat ja trombotsütopeeniat juhte olid kerged (WHO 1. või 2. järk). Patsientidel, keda raviti Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooni kombinatsiooniga, olid mõned raskemad neutropeeniat juhud (39 WHO 3. järku juhtu 186-st (21%) ja 13 WHO 4. järku juhtu 186-st (7%)); WHO 3. järku leukopeeniat esines selles ravirühmas 7%.

Hemolüüsist tingitud kusihaige ja kaudse bilirubiini näitajate suurenemine esines mõnedel patsientidel, keda raviti Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni kombinatsiooniga, kuid näitajad normaliseerusid 4 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Kombinatsioonravi saanud eelnevalt kõrgeenenud kusihaige tasemega patsientidest väga vähestel juhtudel ilmnis kliiniliselt podagra, kuid ükski neist ei vajanud ravi modifitseerimist ega ravi katkestamist.

HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsiendid

HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel, kes said Rebetoli kombineerituna alfa-2b-peginterferooniga, täheldati uuringutes esinemissagedusega > 5% teiste soovimatute reaktsioonidena (toimed, mida ei täheldatud monoinfitseeritud patsientidel) järgmisi toimeid: suu kandidoos (14%), omandatud lipodüstroofia (13%), CD4 lümfotsüütide arvu langus (8%), söögiisu langus (8%), gammaglutamüültransferaasi sisalduse tõus (9%), seljavalu (5%), vere amülaasi sisalduse tõus (6%), vere piimhappe sisalduse tõus (5%), tsütolüütiline hepatiit (6%), lipaasi sisalduse tõus (6%), järesevalu (6%).

Mitokondriaalne toksilisus

HIV-positiivsetel HCV-ga koinfitseerunud patsientidel, kes on NRTI-režiimil ning saavad lisaks Rebetoli, on täheldatud mitokondriaalset toksilisust ja laktatsidoosi (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed näitajad HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel

Kuigi hematoloogilised toksilisused, nagu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia ilmnemine sagedamini HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel, taandusid enamik neist annuse modifitseerimise järgselt ning ravi enneaegne katkestamine oli vajalik harva (vt lõik 4.4). Hematoloogilisi kõrvalekaldeid esines sagedamini patsientidel, kes said Rebetoli kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga, võrreldes patsientidega, kes said Rebetoli kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga. Uuringus 1 (vt lõik 5.1) täheldati absoluutse neutrofiilide arvu langust madalamale kui 500 raku/mm³ 4%-l (8/194) patsientidest ning trombotsüütide arvu langust madalamale kui 50 000/mm³ 4%-l (8/194) patsientidest, kes said Rebetoli kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga. Aneemiat (hemoglobiini < 9,4 g/dl) täheldati 12%-l (23/194) patsientidest, kes said Rebetoli kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga.

CD4 lümfotsüütide arvu langus

Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooni kombinatsioonravi seostati CD4⁺ rakkude absoluutarvu vähenemisega esimese 4 nädala jooksul ilma CD4⁺ rakkude protsentuaalse vähenemiseta. CD4⁺ rakkude hulga langus oli pöörduv annuse vähendamise või ravi katkestamise järgselt. Rebetoli kasutamine kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga ei avaldanud negatiivset mõju HIV-vireemia seisundi kontrollile ravi käigus või ravi järgselt. Koinfitseerunud patsientide kohta, kelle CD4⁺ rakkude arv on < 200/μl, on ohutuse andmed piiratud (N = 25) (vt lõik 4.4).

Kui samaaegselt HCV raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist Rebetoliga, kui seda kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimitega.

Lapsed

Kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Kliinilises uuringus 107-l lapse- ja noorukieas patsiendil (vanuses 3...17 aastat), keda raviti alfa-2b-peginterferooni ja Rebetoli kombinatsioonraviga, oli 25%-l patsientidest vajalik annust kohandada, kõige sagedamini aneemia, neutropeenia ja kehakaalu vähenemise tõttu. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas. Kuni 48 nädalat kestnud pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja Rebetoli kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi pikkus jäi lühemaks (vt lõik 4.4). Ravi jooksul esines väga sageli kehakaalu vähenemist ja kasvu pärssumist (ravi lõpus oli ravieelsega võrreldes keskmine kehakaalu ja pikkuskasvu protsentiili vähenemine vastavalt 15 protsentiili ja 8 protsentiili) ja kasvukiiruse pärssumist (< 3. protsentiil 70%-l patsientidest).

24-nädalase ravijärgse jälgimisperioodi lõpuks olid keskmised kehakaalu ja pikkuse protsentiilised langused esialgses võrreldes vastavalt 3 protsentiili ja 7 protsentiili ja 20%-l lastest jätkus kasvu langus (kasvukiirus < 3. protsentiili). 107-st lapsest üheksakümmend neli võttis osa 5 aastat kestnud pikaajalisest jätku-uuringust. Mõjud kasvule olid väiksemad nendel lastel, kes said ravi 24 nädalat 48 asemel. Ravieelsest ajast kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vähenes vanuserühma pikkuse protsentiil 24 või 48 nädalat ravitud lastel vastavalt 1,3 ja 9,0 protsentiili. 24 nädalat ravitud lastest kahekümne neljal protsendil (11/46) ja 48 nädalat ravitud lastest 40%-l (19/48) oli vanuserühma pikkuse protsentiil vähenenud > 15 protsentiili ravieelsest ajast kuni 5-aastase pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni võrreldes ravieelse protsentiiliga. 24 nädalat ravitud lastest üheteistkümmel protsendil (5/46) ja 48 nädalat ravitud lastest 13%-l (6/48) täheldati ravieelsest kuni 5 aastat kestnud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vanuserühma pikkuse protsentiili vähenemist > 30 protsentiili. Vanuserühma kehakaalu protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud lastel vastavalt 1,3 ja 5,5 protsentiili. Vanuserühma kehamassiindeksi protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud lastel vastavalt 1,8 ja 7,5 protsentiili. Keskmise pikkuse protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi 1. aastal oli enim märgatav puberteedieelses eas lastel. 48 nädalat ravitud lastel pikkuse, kehakaalu ja kehamassiindeksi z-skooride vähenemine ravi ajal võrreldes tavapopulatsiooniga ei taastunud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks täielikult (vt lõik 4.4).

Selle uuringu ravifaasis olid kõige valdavamad kõrvaltoimed kõigil uuritavatel pürekia (80%), peavalu (62%), neutropeenia (33%), väsimus (30%), isutus (29%) ja punetus süstekohas (29%). Ainult 1 uuritav katkestas ravi kõrvaltoime tõttu (trombotsütopeenia). Enamik selles uuringus teatatud kõrvaltoimetest olid raskuselt kerged või mõõdukad. Rasketest kõrvaltoimetest teatati 7%-l (8/107) kõigist uuritavatest ja nende hulka kuulusid valu süstekohas (1%), valu jäsemetes (1%), peavalu (1%), neutropeenia (1%) ja pürekia (4%). Sellel patsientide populatsioonil ilmnunud tähtsad ravinõudvad kõrvaltoimed olid närvilisus (8%), agressioon (3%), viha (2%), depressioon/depressiivne meeleolu (4%) ja hüpotüreoidism (3%) ning 5 uuritavat said hüpotüreoidismi/tõusnud TSH taseme raviks levotüroksiinravi.

Kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga

Kliinilistes uuringutes 118 lapsel ja noorukil (vanuses 3...16 aastat), keda raviti alfa-2b-interferooni ja Rebetoli kombinatsioonraviga, katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6%. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil uuritud laste ja noorukite piiratud populatsioonis sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu protsentiiline vähenemine (keskmine protsentiiline vähenemine 9 protsentiili) kui ka kehakaalu juurdekasvu protsentiiline vähenemine (keskmine protsentiiline vähenemine 13 protsentiili). 5-aastase ravijärgse jälgimisperioodi jooksul vastas laste keskmine pikkus 44. protsentiilile, mis oli väiksem normatiivse populatsiooni mediaanist ja väiksem kui nende keskmine esialgne pikkus (48. protsentiil). Pikkuse protsentiiline vähenemine > 15 protsentiili esines 97 lapsest kahekümmel (21%), kellest 10 lapsel 20-st esines perioodil ravi algusest kuni pikaajalise jälgimisperioodi (kuni 5 aastat) lõpuni pikkuse protsentiiline vähenemine > 30 protsentiili. Lõplik täiskasvanuea kehapikkus oli olemas neist 14 lapsel ja näitas jätkuvalt 12-l kasvupeetust > 15 protsentiili 10...12 aastat pärast ravi lõppu. Kuni 48 nädalat kestnud alfa-2b-interferooni ja Rebetoli kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi lõplik täiskasvanuea kehapikkus jäi lühemaks. Keskmise pikkuse

protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks võrreldes esialgsega oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel (vt lõik 4.4).

Lisaks esines enesetapumõtteid või -katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanutel (2,4% vs. 1%). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi soovimatuid psühhiaatrilisi reaktsioone (näiteks depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, pürekasiat, isutust, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30%-l patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenია tõttu.

Lastel esinevate kõrvaltoimete loetelu tabelina

Teatatud kõrvaltoimed, mis on loetletud **tabelis 6**, põhinevad kogemustel kahest lastel ja noorukitel teostatud mitmekeskuselisest kliinilisest uuringust, milles kasutati Rebetoli koos alfa-2b-interferooni või alfa-2b-peginterferooniga. Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade all, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6 Kõrvaltoimed, millest on väga sageli, sageli või aeg-ajalt teatatud lastel ja noorukitel Rebetoliga kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga läbi viidud kliiniliste uuringute ajal	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	viirusinfektsioon, farüingiit
Sage	seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, kopsuinfektsioon, nasofarüingiit, streptokokk-farüingiit, keskkõrvapõletik, sinusiit, hamba abstsess, gripp, suu herpes, <i>herpes simplex</i> , küseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Aeg-ajalt	pneumoonia, askaridoos, enterobiaas, <i>herpes zoster</i> , tselluliit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage	täpsustamata kasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	aneemia, neutropeenia
Sage	trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage	hüpötüreoidism
Sage	hüpertüreoidism, virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	isutus, suurenenud söögiisu, vähenenud söögiisu
Sage	hüpertriglütserideemia, hüperurikeemia
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	depressioon, unetus, emotsionaalne labiilsus
Sage	suitsiidimõtted, agressiivsus, segasus, afektilabiilsus, käitumishäire, agitatsioon, somnambulism, ärevus, meeleolu muutused, rahutus, närvilisus, unehäire, ebanormaalsed unenäod, apaatia
Aeg-ajalt	ebatavaline käitumine, depressiivne meeleolu, emotsionaalne häire, hirm, õudusunenäod
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu, pearinglus
Sage	hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpesteesia, hüpersteesia, halvenenud keskendumisvõime, unisus, tähelepanu häire, une halb kvaliteet
Aeg-ajalt	neuralgia, letargia, psühhomotoorne hüperaktiivsus
Silma kahjustused	
Sage	konjunktiviit, silma valu, ebanormaalne nägemine, pisarakanali häire
Aeg-ajalt	konjunktivi hemorraagia, kihelus silmas, keratiit, hägune nägemine, fotofoobia

Tabel 6 Kõrvaltoimed, millest on väga sageli, sageli või aeg-ajalt teatatud lastel ja noorukitel Rebetoliga kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga läbi viidud kliiniliste uuringute ajal	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	peapööritus
Südame häired	
Sage	tahhükardia, palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired	
Sage	kahvatus, punetus
Aeg-ajalt	hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	düspnoe, tahhüpnöe, ninaverejooks, köhimine, ninakinnisus, nina ärritus, rinorröa, aevastamine, farüngolarüingealne valu
Aeg-ajalt	hingeldus, ebamugavustunne ninas
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhuvalu, valu ülakõhus, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus
Sage	haavandid suus, haavandiline stomatiit, stomatiit, aftoosne stomatiit, düspepsia, keiloos, glossiit, gastrosofageaalne refluks, pärasoole kahjustus, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba kahjustus, ebamugavustunne kõhus, valu suus
Aeg-ajalt	gingiviit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	ebanormaalne maksafunktsioon
Aeg-ajalt	hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	alopeesia, lööve
Sage	kihelus, valgustundlikkusreaktsioon, makulopapuloosne lööve, ekseem, hüperhidroos, akne, nahakahjustus, küüne kahjustus, naha värvusetuks muutumine, nahakuivus, erüteem, verevalum
Aeg-ajalt	pigmentatsiooni muutused, atoopiline dermatiit, naha ketendus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	artralgia, müalgia, lihaste ja luustiku valu
Sage	valu jäsemetes, seljavalu, lihaskontrakatuur
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	enurees, sagenenud urineerimine, uriinipidamatus, proteinuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage	<u>naistel</u> : amenorröa, menorraagia, menstruatsioonihäire, tupe kahjustus; <u>meestel</u> : valu munandites
Aeg-ajalt	<u>naistel</u> : düsmenorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sageväsivus, külmavärinad, pürekia, gripilaadne haigestumine, astenia, halb enesetunne, ärrituvus	
Sage	valu rinnus, ödeem, valu, külmatunne
Aeg-ajalt	ebamugavustunne rinnus, näopiirkonna valu
Uuringud	
Väga sage	kasvukiiruse vähenemine (vanusele vastava kasvu ja/või kehakaalu vähenemine)
Sage	TSH sisalduse suurenemine veres, türoglobuliini taseme tõus
Aeg-ajalt	positiivsed kilpnäärmevastased antikehad
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage	naha rebend
Aeg-ajalt	põrutus

Rebetoli/alfa-2b-peginterferooni kliinilises uuringus oli enamik muutusi laboratoorsetes väärtustes kerged või mõõdukad. Hemoglobiini, valgete vererakkude arvu, trombotsüütide, neutrofiilide arvu vähenemise ja bilirubiini taseme tõusu tõttu võib olla vajalik annuse vähendamine või ravi püsiv lõpetamine (vt lõik 4.2). Kui mõnedel Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooni kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldati kliinilises uuringus laboratoorsete väärtuste muutusi, taastusid väärtused esialgsele tasemele paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on teatatud üleannustamise juhust, kus suitsiidikatsel kasutatud maksimaalne ööpäevane annus oli 10 g Rebetoli (50 x 200 mg kapsleid) ja 39 miljonit RÜ alfa-2b-interferooni (13 subkutaanset süstet, ühe sisaldus 3 miljonit RÜ). Patsient viibis intensiivravis 2 päeva jälgimisel ja selle aja jooksul ei täheldatud üleannustamisest tingitud soovimatuid reaktsioone.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastased ained HCV-infektsiooni raviks, ATC-kood: J05AP01.

Toimemehhanism

Ribaviriin (Rebetol) on sünteetiline nukleosüdi analoog, mis on *in vitro* tõestatud mõnede RNA- ja DNA-viiruste vastase aktiivsusega. Rebetoli ja teiste ravimite kombinatsiooni HCV-vastase toime mehhanism on teadmata. Kroonilise C-hepatiidi monoterapiat ribaviriini suukaudsete ravimvormidega on uuritud mitmetes kliinilistes uuringutes. Nende uuringute tulemused näitasid, et ribaviriini monoterapiat ei elimineeri hepatiidiviirust (HCV-RNA) ning ei paranda maksa histoloogilist pilti pärast 6...12-kuulist ravi ja 6 kuud pärast ravi lõppu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rebetol kombineerituna otsese viirusvastaste ainetega (*Direct Antiviral Agent*, DAA):

Sellise kombinatsiooni kliiniliste andmete täieliku kirjelduse leiate vastava DAA ravimi omaduste kokkuvõttest.

Käesolevas ravimi omaduste kokkuvõttes on üksikasjalikult selgitatud vaid Rebetoli kasutamist alates esmasest kasutamisest koos alfa-2b-(peg)interferooniga.

Kaksikravi alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooniga:

Rebetoli kombinatsioonravi alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga on hinnatud mitmes kliinilises uuringus. Uuringusse valiti järgmiste näitajatega kroonilise C-hepatiidiga patsiendid: HCV-RNA positiivne polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) meetodil (> 30 RÜ/ml), kroonilise hepatiidi diagnoos kinnitatud maksabiopsia histoloogilise analüüsiga, teised tekkepõhjused välistatud ja seerumi ALAT suurenenud.

Ravi eelnevalt mittesaanud patsiendid

Interferooni kasutamist eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel on hinnatud kolmes uuringus:

2 uuringut kombinatsiooniga Rebetol + alfa-2b-interferoon (C95-132 ja I95-143) ja üks

kombinatsiooniga Rebetol + alfa-2b-peginterferoon (C/I98-580). Kõigil juhtudel kestis ravi 1 aasta ja

ravile järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Püsiv ravivastus jälgimisperioodi lõpus oli oluliselt parem Rebetoli lisamisel alfa-2b-interferoonile (41% vs. 16%, $p < 0,001$).

Kliinilised uuringud C95-132 ja I95-143 näitasid, et Rebetol + alfa-2b-interferoon kombinatsioonravi on märkimisväärselt efektiivsem kui alfa-2b-interferooni monoravi (püsiv ravivastus 2 korda kõrgem). Kombinatsioonravi vähendas ka retsidiivide hulka. See oli jälgitav kõikide HCV genotüüpide, eriti genotüüp 1 puhul, kus retsidiivide arv vähenes 30% võrreldes alfa-2b-interferooni monoraviga.

Kliinilises uuringus C/I98-580 raviti 1530 eelnevalt ravi mittesaanud patsienti 1 aasta jooksul ühega järgnevatest kombinatsioonirežiimidest:

- Rebetol (800 mg/päevas) + alfa-2b-peginterferoon (1,5 mikrogrammi/kg/nädalas) (n = 511);
- Rebetol (1000/1200 mg/päevas) + alfa-2b-peginterferoon (1,5 mikrogrammi/kg/nädalas ühe kuu jooksul, millele järgnes 0,5 mikrogrammi/kg/nädalas 11 kuu jooksul) (n = 514);
- Rebetol (1000/1200 mg/päevas) + alfa-2b-interferoon (3 miljonit RÜ 3 korda nädalas) (n = 505).

Selles uuringus oli Rebetol ja alfa-2b-peginterferoon kombinatsioonravi (1,5 mikrogrammi/kg/nädalas) märgatavalt efektiivsem kui Rebetoli ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi, eriti genotüübi 1 puhul. Püsivat ravivastust hinnati tulemuse järgi 6 kuud pärast ravi lõppu.

HCV genotüüp ja viiruskoopiate algne tase on prognostilised faktorid, mis mõjutavad ravivastust. Antud uuring näitas, et ravitulemust mõjutab ka alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga kombinatsioonis manustatava Rebetoli annus. Patsientidel, kes said Rebetoli annuses $> 10,6$ mg/kg (800 mg annus tüüpilisele 75 kg patsiendile), said märgatavalt parema ravivastuse, võrreldes $\leq 10,6$ mg/kg Rebetoli saanud patsientidega; seda sõltumata genotüübist või viiruskoopiate arvust (**tabel 7**). Kõige kõrgem ravivastus oli patsientidel, kes said Rebetoli $> 13,2$ mg/kg.

Tabel 7. Rebetoli + alfa-2b-peginterferooni püsiv ravivastus (Rebetoli annuse (mg/kg), genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi)				
HCV genotüüp	Rebetoli annus (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kõik genotüübid	Kõik	54%	47%	47%
	$\leq 10,6$	50%	41%	27%
	$> 10,6$	61%	48%	47%
Genotüüp 1	Kõik	42%	34%	33%
	$\leq 10,6$	38%	25%	20%
	$> 10,6$	48%	34%	34%
Genotüüp 1 $\leq 600\,000$ RÜ/ml	Kõik	73%	51%	45%
	$\leq 10,6$	74%	25%	33%
	$> 10,6$	71%	52%	45%
Genotüüp 1 $> 600\,000$ RÜ/ml	Kõik	30%	27%	29%
	$\leq 10,6$	27%	25%	17%
	$> 10,6$	37%	27%	29%
Genotüüp 2/3	Kõik	82%	80%	79%
	$\leq 10,6$	79%	73%	50%
	$> 10,6$	88%	80%	80%

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

P0,5/R Rebetol (1000/1200 mg) + alfa-2b-peginterferoon (1,5...0,5 mikrogrammi/kg)

I/R Rebetol (1000/1200 mg) + alfa-2b-interferoon (3 miljonit RÜ)

Eraldi uuringus said 224 patsienti, genotüübiga 2 või 3, alfa-2b-peginterferooni 1,5 mikrogrammi/kg subkutaanselt üks kord nädalas, kombinatsioonis ribaviiriiniga 800...1400 mg suukaudselt 6 kuud (vastavalt kehakaalule, ainult kolm patsienti kehakaaluga > 105 kg said 1400 mg annuse) (**tabel 8**). 24% patsientidest olid sildfibroosi või tsirroosiga (Knodel 3/4).

Tabel 8. Viroloogiline ravivastus ravi lõpus, püsiv viroloogiline ravivastus ja retsidiiv HCV genotüübi ja viiruskoopiate arvu järgi*

	Alfa-2b-peginterferoon 1,5 µg/kg üks kord nädalas + Rebetol 800...1400 mg/päevas		
	Ravivastus ravi lõpus	Püsiv viroloogiline ravivastus	Retsidiiv
Kõik uuritavad	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 RÜ/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 RÜ/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 RÜ/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600 000 RÜ/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Püsiva ravivastuse saavutanuks loeti kõik patsiendid, kelle HCV-RNA oli 12. nädalal pärast ravi lõppu tuvastamatu ja kelle andmed 24. nädalal pärast ravi lõppu puudusid. Kõik patsiendid, kelle andmed 12. nädalal pärast ravi lõppu ja hiljem puudusid, loeti 24. nädalal pärast ravi lõppu ravile mittereageerinuteks.

6-kuuline ravi pikkus selles uuringus oli paremini talutav kui 1-aastane ravi peamises kombinatsioonravi uuringus; ravi katkestas 5% vs. 14%, annust oli vaja muuta 18% vs. 49%.

Mittevõrdlevas uuringus said 235 patsienti genotüübiga 1 ning madala viiruskoopiate arvuga (< 600 000 RÜ/ml) alfa-2b-peginterferooni 1,5 mikrogrammi/kg subkutaanselt üks kord nädalas, kombinatsioonis kehakaalule kohandatud Rebetoliga. Üldine püsiva ravivastuse määr pärast 24. ravinädalat oli 50%. Neljakümne ühel protsendil patsientidest (97/235) oli HCV-RNA sisaldus plasmas 4. ja 24. ravinädalal tuvastamatu. Selle alarühma patsientidel oli püsiv viroloogiline ravivastuse määr 92% (89/97). Kõrge püsiva ravivastuse määr nimetatud patsientide rühmas tehti kindlaks vaheanalüüsi käigus (n = 49) ning see leidis oodatud kinnitust (n = 48). Limiteeritud ajaloolised andmed näitavad, et 48 nädalat kestev ravi võib olla seotud kõrgema püsiva ravivastuse määraga (11/11) ning madalama retsidiivide esinemise riskiga (0/11 võrreldes 7/96 pärast 24. ravinädalat).

Laiaulatuslikus randomiseeritud uuringus võrreldi 48-nädalase ravi ohutust ja efektiivsust kahe alfa-2b-peginterferooni/Rebetoli raviskeemi (alfa-2b-peginterferooni 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg subkutaanselt üks kord nädalas, mõlemad kombinatsioonis 800...1400 mg Rebetoliga ööpäevas suukaudselt (jagatuna kaheks annuseks)) ja alfa-2a-peginterferooni 180 µg subkutaanselt üks kord nädalas koos 1000...1200 mg ribaviiniga ööpäevas suukaudselt (jagatuna kaheks annuseks) raviskeemi korral 3070-l varem ravi mitte saanud täiskasvanul, kellel oli 1. genotüübiga krooniline C-hepatiit. Ravi tulemuslikkust mõõdeti püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR) abil, mis on määratletud kui HCV-RNA tuvastamatus 24 nädalat pärast ravi (vt tabel 9).

Tabel 9. Viroloogiline ravivastus 12. ravinädalal, vastus ravi lõpus, retsidiivide määr* ja püsiv viroloogiline ravivastus (PVR)			
Ravirühm	Patsientide % (arv)		
	alfa-2b-peginterferoon 1,5 µg/kg + Rebetol	alfa-2b-peginterferoon 1 µg/kg + Rebetol	alfa-2a-peginterferoon 180 µg + ribaviin
HCV-RNA tuvastamatu 12. ravinädalal	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Ravivastus ravi lõpul*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Retsidiiv*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
PVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
PVR patsientidel, kellel HCV-RNA on tuvastamatu 12. ravinädalal	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* HCV-RNA PCR analüüs, alumise määramispiiriga 27 RÜ/ml.

Ravi katkestamise kriteeriumiks oli varajase viroloogilise vastuse puudumine 12. ravinädalal (tuvastatav HCV-RNA koos < 2 log₁₀ vähenemisega esialgsest).

Kõigis kolmes ravirühmas olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad sarnased. Afroameerika päritolu patsientidel (mis on teadaolevalt halb prognoostiline tingimus HCV eradikatsiooniks) viis ravi alfa-2b-peginterferooni (1,5 µg/kg)/Rebetoli kombinatsiooniga suuremate püsiva viroloogilise ravivastuse näitajateni võrreldes alfa-2b-peginterferooni annusega 1 µg/kg. Alfa-2b-peginterferooni 1,5 µg/kg ja Rebetoli annuse korral olid püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad madalamad tsirroosiga patsientidel, normaalse ALAT tasemega patsientidel, patsientidel, kelle esialgne viiruskoopiate arv oli > 600 000 RÜ/ml, ja > 40-aastastel patsientidel. Valge rassi patsientidel olid kõrgemad püsiva viroloogilise ravivastuse näitajad võrreldes afroameeriklastega. Patsientide hulgas, kelle HCV-RNA oli ravi lõpus tuvastamatu, oli retsidiivide määr 24%.

Püsiva viroloogilise ravivastuse ennustatavus eelnevalt ravimata patsientidel

Viroloogiline ravivastus 12. nädalal on määratletud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt kahe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA sisaldus allpool avastamisiirist. Viroloogiline ravivastus 4. nädalal on määratletud kui viiruskoopiate arvu vähenemine vähemalt ühe astme võrra logaritmilisel skaalal või HCV-RNA sisaldus allpool avastamisiirist. Need ajapunktid (4. ravinädal ja 12. ravinädal) on osutunud ennustuslikuks püsiva ravivastuse saamise tõenäosuse osas (**tabel 10**).

Ravimil on müügiluba lõppenud

Tabel 10. Ennustatav viroloogilise ravivastuse väärtus (ravi ajal) alfa-2b-peginterferooni 1,5 µg/kg/Rebetol 800...1400 mg kombinatsioonravi korral						
	Negatiivne			Positiivne		
	Puudub ravivastus ravinädalal	Puudub püsiv ravivastus	Negatiivne ennustatav väärtus	Ravivastus ravinädalal	Püsiv ravivastus	Positiivne ennustatav väärtus
Genotüüp 1*						
4. nädalaks*** (n = 950)						
HCV-RNA negatiivne	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 1 log	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
12. nädalaks*** (n = 915)						
HCV-RNA negatiivne	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log	206	205	N/A[†]	709	402	57% (402/709)
Genotüüp 2, 3**						
12. nädalaks (n = 215)						
HCV-RNA negatiivne või viiruskoopiate arvu langus ≥ 2 log	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

* Genotüüp 1 saab ravi 48 nädalat.

** Genotüüp 2, 3 saab ravi 24 nädalat.

*** Toodud tulemused on üksikust ajahetkest. Patsient võib puududa või võib esineda erinev tulemus 4. nädalal või 12. nädalal.

[†] Neid kriteeriume kasutati protokollis: kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on saavutatud $< 2 \log_{10}$ langus esialgselt tasemest, peavad patsiendid ravi lõpetama. Kui 12. nädalal on HCV-RNA positiivne ja on langenud $\geq 2 \log_{10}$ võrra esialgselt tasemest, tuleb HCV-RNA uuesti määrata ja positiivse tulemuse korral peavad patsiendid ravi lõpetama.

HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsiendid

HIV- ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbi viidud kaks kliinilist uuringut. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **tabelis 11**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel oli samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas Rebetoli (800 mg/ööpäevas) ja alfa-2b-peginterferooni (1,5 µg/kg/nädalas) või Rebetoli (800 mg/ööpäevas) ja alfa-2b-interferooni (3 miljonit RÜ kolm korda nädalas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas Rebetoli (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) ja alfa-2b-peginterferooni (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) või Rebetoli (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) ja alfa-2b-interferooni (3 miljonit RÜ kolm korda nädalas). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes

6-kuuline jälgimisperiood, välja arvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

Tabel 11. Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel pärast Rebetoli manustamist kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

	Uuring 1 ¹			Uuring 2 ²		
	Rebetol (800 mg/ööpäevas) + alfa-2b-peginterferoon (1,5 µg/kg/nädalas)	Rebetol (800 mg/ööpäevas) + alfa-2b-interferoon (3 miljonit RÜ TIW)	p-väärtus ^a	Rebetol (800...1200 mg/ööpäevas) ^d + alfa-2b-peginterferoon (100 või 150 ^c µg/nädalas)	Rebetol (800...1200 mg/ööpäevas) ^d + alfa-2b-interferoon (3 miljonit RÜ TIW)	p-väärtus ^b
Kõik	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotüüp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotüüp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

RÜ = rahvusvaheline ühik; TIW = kolm korda nädalas.

a: p-väärtus põhineb Cochran-Manteli-Haenszeli hii-ruudu testil.

b: p-väärtus põhineb hii-ruudu testil.

c: patsiendid < 75 kg said alfa-2b-peginterferooni 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said alfa-2b-peginterferooni 150 µg/nädalas.

d: Rebetoli annus oli 800 mg < 60 kg patsiendi kohta, 1000 mg 60...75 kg patsiendi kohta ja 1200 mg > 75 kg patsiendi kohta.

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

² Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(43): F27-F36.

Histoloogiline ravivastus

Uuringus 1 võeti maksa biopsiad enne ja pärast ravi 210 patsiendilt 420-st (51%). Nii Metaviri skoor kui ka Ishaki aste vähenesid patsientidel, kes said Rebetoli kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga. Langus oli märkimisväärne ravivastuse saavutanud patsientidel (−0,3 Metavir ja −1,2 Ishak) ning stabiilne (−0,1 Metavir ja −0,2 Ishak) ravivastust mittesaavutanud patsientide seas. Umbes ühel kolmandikul püsiva ravivastuse saavutanutel täheldati seisundi paranemist ning seisundi halvenemist ei täheldatud kellelgi. Fibroosi osas selles uuringus paranemist ei täheldatud. HCV genotüüp 3-ga infitseerunud patsientidel täheldati steatoosi märkimisväärtset paranemist.

Eelnevalt ravitud patsiendid

- Korduv alfa-2b-peginterferooni ja Rebetoli kombinatsioonravi patsientidel, kellel eelnev ravi on ebaõnnestunud (retsidiiviga ning ravivastust mittesaavutanud patsiendid)

Mittevõrdlevas uuringus, kus osales 2993 mõõduka kuni raskekujulise fibroosiga patsienti, kellel eelnev ravi alfainterferooni/ribaviriiniga oli ebaõnnestunud, manustati patsientidele korduva ravi käigus üks kord nädalas subkutaanselt alfa-2b-peginterferooni 1,5 mikrogrammi/kg kohta, kombineerituna kehakaalu järgi kohandatud Rebetoliga. Eelneva ravi ebaõnnestumist määratleti kui retsidiivi või ravivastuse mittesaavutamist (HCV-RNA positiivne minimaalselt 12-nädalase ravikuuri lõpuks).

Patsiendid, kelle HCV-RNA oli negatiivne 12. ravinädalaks, jätkasid ravi kuni 48 nädalani ning neid jälgiti 24 nädalat pärast ravi lõppu. 12. ravinädala vastusena määratleti olukord, kus HCV-RNA oli tuvastamatu pärast 12. ravinädalat. PVR-ina määratleti olukord, kus HCV-RNA on tuvastamatu 24. nädalaks pärast ravi lõppu (**tabel 12**).

Tabel 12. Ravivastuse määrad korduva ravi korral, juhul kui eelnev ravi on ebaõnnestunud					
	Patsiendid, kellel HCV-RNA oli tuvastamatu 12. ravinädalal ja PVR korduva ravi korral				
	alfainterferoon/ribaviin		alfapeginterferoon/ribaviin		Üldpopulatsioon*
	Vastus 12. nädal % (n/N)	PVR% (n/N) 99% CI	Vastus 12. nädal % (n/N)	PVR% (n/N) 99% CI	PVR% (n/N) 99% CI
Üldine	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Eelnev vastus					
Retsidiiv	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
Genotüüp 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
Genotüüp 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotüüp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotüüp 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
Genotüüp					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIRi fibroosi skoor					
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
Viiruskoopiate arv enne ravi algust					
Kõrge (> 600 000 RÜ/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
Madal (≤ 600 000 RÜ/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: ravile mitteallumiseks loetakse olukorda, kus seerumi/plasma HCV-RNA on positiivne minimaalselt 12-nädalase ravi lõpuks.

Plasma HCV-RNA-d mõõdetakse tsentraalses laboratooriumis teadusliku kvantitatiivse PCR analüüsiga.

* Ravikavatsuslik populatsioon hõlmab 7 patsienti, kellel ei suudetud tõestada, et nad said eelnevat vähemalt 12-nädalast ravi.

Teadusliku analüüsi tulemusena (avastamiskiir 125 RÜ/ml) leiti, et kokkuvõttes oli ligikaudu 36%-l (821/2286) patsientidest 12. ravinädalaks HCV-RNA sisaldus plasmas allpool avastamiskiiri. Selles alarühmas oli püsiva viroloogilise ravivastuse määr 56% (463/823). Patsientidel, kellel eelnev ravi mittepegüleeritud interferooniga või pegüleeritud interferooniga oli ebaõnnestunud ja kelle seerumi HCV-RNA oli negatiivne 12. nädalaks, olid püsiva ravivastuse määrad vastavalt 59% ja 50%. 480 patsiendist, kellel esines viiruskoopia arvu vähenemine > 2 logaritmilise astme võrra, kuid kellel oli 12. nädalal tuvastatavas koguses viiruskoopiaid, jätkas ravi kokku 188 patsienti. Nendel patsientidel oli SVR 12%.

Eelnenud pegüleeritud alfainterferooni/ribaviriini ravile mitteallunud patsientidel oli ravivastuse saavutamine korduva ravi 12. ravinädalal vähem tõenäoline kui mittepegüleeritud alfainterferooni/ribaviriini ravile mitteallunud patsientidel (12,4% vs. 28,6%). Kui siiski saavutati vastus 12. ravinädalal, oli erinevus PVR-is väike, sõltumata eelnevast ravist või eelnevast vastusest.

- Retsidiiviga patsientide korduv ravi Rebetoli ja alfa-2b-interferooni kombinatsiooniga
Kahes uuringus (C95-144 ja I95-145) hinnati Rebetoli ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi retsidiveerunud haigusega patsientidel. 345 kroonilise C-hepatiidiga patsienti, kellel interferoonravi järgselt tekkis retsidiiv, said 6 kuud ravi ja olid ravijärgselt 6 kuud jälgimisel. Kombinatsioonravi Rebetol + alfa-2b-interferoon andis 10 korda kõrgema püsiva viroloogilise vastuse võrreldes alfa-2b-interferooni monoraviga (49% vs. 5%, $p < 0,0001$). See eelis säilis sõltumata standardsetest alfa-2b-interferooni ravitulemust mõjutavatest teguritest, nagu viiruskoopia arv, HCV genotüüp ja histoloogiline staadium.

Pikaajalise efektiivsuse andmed – täiskasvanud

Kahte laiaulatuslikku pikaajalise ravijärgsesse jälgimisuuringusse kaasati 1071 patsienti ja 567 patsienti, kes olid eelnenud uuringutes ravi saanud vastavalt kas mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga (koos Rebetoliga või ilma) ning pegüleeritud alfa-2b-interferooniga (koos Rebetoliga või ilma). Uuringute eesmärgiks oli PVR-i kestust ning hinnata jätkuva negatiivse vireemia mõju kliinilisele ravivastusele. Vähemalt 5 aastat kestnud pikaajaline ravijärgne jälgimisperiood viidi läbi vastavalt 462 patsiendil ning 327 patsiendil. Uuringutes esines retsidiiv vastavalt kaheteistkümnel püsiva ravivastusega patsiendil 492-st ning ainult 3-l püsiva ravivastusega patsiendil 366-st. Kaplani-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta on 97% (95% CI: 95...99%) neil patsientidel, kes said mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni (koos Rebetoliga või ilma) ja 99% (95% CI: 98...100%) neil patsientidel, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni (koos Rebetoliga või ilma).

Kroonilise C-hepatiidi alfa-2b-interferooniga (pegüleeritud ja mittepegüleeritud, koos Rebetoliga või ilma) ravi käigus saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni vähenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

Lapsed

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rebetol kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3...17-aastased lapsed ja noorukid osalesid mitmekeskeselises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoormuse alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi Rebetoliga 15 mg/kg ööpäevas ja pegüleeritud alfa-2b-interferooni 60 µg/m² üks kord nädalas. Kõiki patsiente jälgiti pärast ravi 24 nädala jooksul. Ravi sai kokku 107 patsienti, kellest 52% olid naissoost, 89% valgenahalised, 67% HCV genotüüp 1-ga ja 63% olid < 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge kuni mõõduka C-hepatiidiga lastest.

Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste ja võimalike kõrvaltoimete kohta, tuleb selle populatsiooni korral Rebetoli ja pegüleeritud alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8). Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 13**.

Tabel 13. Püsiv viroloogiline ravivastus (n ^{a,b} (%)) eelnevalt ravi mittesaanud lastel ja noorukitel genotüübi ja ravi kestuse järgi – kõik uuritavad n = 107		
	24 nädalat	48 nädalat
Kõik genotüübid	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotüüp 1	-	38/72 (53%)
Genotüüp 2	14/15 (93%)	-
Genotüüp 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotüüp 4	-	4/5 (80%)

a: ravivastus oli määratletud kui tuvastamatu HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine avastamispiir = 125 RÜ/ml.

b: n = ravivastuse saavutanud/antud genotüübiga uuritavate arv ja määratud ravi kestus.

c: genotüübiga 3 ja madala viiruskoormusega (< 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui genotüübiga 3 ja kõrge viiruskoormusega (≥ 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

Rebetol kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga

Kahes mitmekeskeselises uuringus osalenud 3...16-aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR-i meetodiga), said 1 aasta jooksul ravi Rebetoliga 15 mg/kg ööpäevas ja alfa-2b-interferooniga 3 miljonit RÜ/m² kolm korda nädalas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57% meessoost, 80% valge rassi esindajaid, 78% genotüübiga 1 ja 64% olid ≤ 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kahes mitmekeskeselises uuringus oli PVR-i määr lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele. Kuna nendes kahes mitmekeskeselises uuringus puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu, tuleb selle populatsiooni korral Rebetoli ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8). Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 14**.

Tabel 14. Püsiv viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid	
	Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas + alfa-2b-interferoon 3 miljonit RÜ/m² 3 korda nädalas
Üldine ravivastus ^a (n = 118)	54 (46%)*
Genotüüp 1 (n = 92)	33 (36%)*
Genotüüp 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

* Patsientide arv (%).

a. Määratletud kui teadusliku RT-PCR-i meetodiga määratud HCV-RNA tase allpool avastamispiiri ravi lõpus ja jälgimisperioodi vältel.

Pikaajalise efektiivsuse andmed

Rebetol kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 94 last kroonilise C-hepatiidiga pärast ravi ühes mitmekeskeselises uuringus. Neist kuuekümne kolmel oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 24 või 48-nädalast ravi alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga. 5 aasta möödumisel lõpetas uuringu kõigist uuringuga liitunudest 85% (80/94) ja püsivat ravivastust omanutest 86% (54/63). 5-aastase jälgimisperioodi jooksul ei tekkinud retsidiivi ühelgi PVR-iga lapsel.

Rebetol kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 97 last kroonilise C-hepatiidiga pärast ravi kahes varem nimetatud mitmekeskeselises uuringus. Selle uuringu lõpetas seitsekümmend protsenti (68/97) kõigist kaasatud uuritavatest, kellest 75%-l (42/56) oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele

ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 48-nädalast alfa-2b-interferoon- ja ribaviriinravi. Pikaajalise jälgimise jooksul pärast alfa-2b-interferoon- ja ribaviriinravi lõpetamist säilis püsiv viroloogiline ravivastus kõigil peale ühe lapse. Kaplani-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta lastel, keda raviti alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga, on 98% (95% CI: 95...100%). Lisaks sellele püsis 98%-l (51/52) 24. jälgimisinädalal normaalse ALAT tasemega uuritavatest normaalne ALAT tase viimasel visiidil.

Kroonilise C-hepatiidi ravi käigus mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni ja Rebetoliga saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ribaviriini üksikannusega ristuuringus tervetel täiskasvanutel leiti, et ravimvormid kapsel ja suukaudne lahus on bioekvivalentsed.

Imendumine

Ribaviriin imendub ühekordse annuse suukaudsel manustamisel kiiresti (keskmine $T_{max} = 1,5$ tundi) ning jaotub kiiresti, kuid eliminatsioonifaas on aeglane (ühekordse annuse imendumise, jaotumise ja eliminatsiooni poolväärtusajad on vastavalt 0,05; 3,73 ja 79 tundi). Imendumine on ulatuslik, umbes 10% radioaktiivselt märgistatud manustatud annusest eritub väljaheitega. Esmase maksapassaaži tõttu on biosaadavus ligikaudu 45...65%. Ühekordse 200...1200 mg ribaviriini annuse ja AUC_{0-24} vahel on lineaarne sõltuvus. Jaotusruumala on umbes 5000 l. Ribaviriin ei seonu plasmavalkudega.

Jaotumine

Ribaviriini plasmavälist transporti on kõige rohkem uuritud erütrotsüütidel ja on tehtud kindlaks, et see toimub peamiselt e_s -tüüpi nukleosiidi transporterite vahendusel. Sellist tüüpi transportereid esineb peaaegu kõigis rakutüüpides ja sellega seletub ribaviriini ulatuslik jaotumine organismis. Ribaviriini kontsentratsioonide suhe täisveres ja plasmas on umbes 60 : 1; ülejäänud veres leiduv ribaviriin on seotud erütrotsüütides ribaviriini nukleotiididena.

Biotransformatsioon

Ribaviriin metaboliseerub kahel teel: 1) pöörduv fosforüleerimine; 2) degradatsioon deribosüleerimise ja amiidide hüdrolyüsiga, mis annab triasoolkarboksühappe metaboliidi. Nii ribaviriin kui ka selle triasoolkarboksamiid- ja triasoolkarboksüülhappe metaboliidid erituvad neerude kaudu.

Pärast suukaudse üksikannuse manustamist esinevad ribaviriini farmakokineetikas suured inter- ja intraindividuaalsed erinevused (nii AUC kui ka C_{max} intraindividuaalne varieeruvus on ligikaudu 30%), mis võivad olla tingitud ulatuslikust esmasest maksapassaažist ja jaotumisest organismis.

Eritumine

Kestval manustamisel kumuleerub ribaviriin ulatuslikult plasmas, mitmekordsete annuste ja ühekordse annuse AUC_{12h} suhe on 6-kordne. Suukaudsel manustamisel 600 mg 2 korda ööpäevas saavutati ribaviriini tasakaalukontsentratsioon umbes 4 nädalaga; keskmine tasakaalukontsentratsioon plasmas oli ligikaudu 2200 ng/ml. Manustamise lõpetamisel oli poolväärtusaeg ligikaudu 298 tundi, mis tõenäoliselt peegeldab plasmavälist aeglast eliminatsiooni.

Ülekandumine seemnevedelikku

Ribaviriini ülekandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini kontsentratsioon on umbes kaks korda suurem seemnevedelikus kui vereseerumis. Siiski on ribaviriini süsteemset toimet naissoost partnerile pärast suguühet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks, võrreldes ribaviriini terapeutilise kontsentratsiooniga plasmas.

Toidu mõju

Ühekordse suukaudse ribaviriini annuse biosaadavus suurenes samaaegsel manustamisel koos rasvase söögiga (AUC_{tf} ja C_{max} suurenesid 70%). On võimalik, et biosaadavus suurenes selles uuringus ribaviriini aeglustunud transpordi või mao pH muutuste tõttu. Ühekordse annusega uuringute kliiniline tähendus on teadmata. Kesksetes kliinilise efektiivsuse uuringutes instrueeriti patsiente annustama ribaviriini koos toiduga, et saavutada ribaviriini maksimaalset kontsentratsiooni plasmas.

Neerufunktsioon

Vastavalt avaldatud andmetele on neerupuudulikkusega patsientidel ühekordse ribaviriini annuse farmakokineetika muutunud (suurenenud AUC_{tf} ja C_{max}) võrreldes kontrollrühmaga (kreatiniinikliirens > 90 ml/min). Uuritavatel, kellel kreatiniini kliirens oli vahemikus 10 ja 30 ml/min, oli keskmine AUC_{tf} -võrreldes kontrollrühmaga kolm korda kõrgem. Uuritavatel, kellel kreatiniini kliirens oli vahemikus 30 ja 50 ml/min, oli AUC_{tf} võrreldes kontrollrühmaga kaks korda kõrgem, kuna ravimi kliirens neil patsientidel on vähenenud. Ribaviriin ei ole hemodialüüsitav.

Maksafunktsioon

Ribaviriini ühekordse annuse farmakokineetika kerge, mõõduka või raske maksa düsfunktsiooni korral (Childi-Pugh' klassifikatsiooni järgi A, B või C) on sarnane normaalsele.

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Spetsiifilist farmakokineetilist uuringut eakate patsientidega ei ole tehtud. Populatsiooni farmakokineetilises uuringus on siiski näidatud, et vanus ei ole ribaviriini kineetikas oluline; määravaks on neerufunktsioon.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs teostati, kasutades neljast kontrollitud kliinilisest uuringust juhuslikult võetud seerumi kontsentratsiooni väärtusi. Kliirensi mudel näitas, et peamisteks muutujateks on kehakaal, sugu, vanus ja seerumi kreatiniin. Meestel oli kliirens umbes 20% kõrgem kui naistel. Kliirens suurenes sõltuvalt kehakaalust ja vähenes üle 40 aasta vanustel. Nende tegurite mõju ribaviriini kliirensile omab tõenäoliselt piiratud kliinilist tähtsust, kuna mudelis ei arvestatud väärtuste suurt hälbevust keskväärtuse suhtes.

Lapsed

Rebetol kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooni mitmeannuselist farmakokineetilist profiili kroonilise C-hepatiidiga lastel ja noorukitel on hinnatud ühe kliinilise uuringu käigus. Lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad keha pindala järgi kohandatud alfa-2b-peginterferooni annuseid $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$ nädalas, on annustamisintervalli jooksul oodata 58% (90% CI: 141...177%) suuremat logaritmiliselt teisendatud ekspositsiooniteguri väärtust, kui täheldati täiskasvanutel, kes said $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ nädalas. Selles uuringus oli Rebetoli (kohandatud annuses) farmakokineetika sarnane sellele, millest teatati eelnevas Rebetoli ja alfa-2b-interferooni kombinatsiooniga läbi viidud uuringus lapse- ja noorukieas patsientidel ja täiskasvanutel.

Rebetol kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga

Rebetoli kapslite ja alfa-2b-interferooni mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5...16-aastastel lastel ja noorukitel on kokkuvõetuna ära toodud **tabelis 15**. Rebetoli ja alfa-2b-interferooni (kohandatud annuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 15. Keskmise (% CV) Rebetoli kapslite ja alfa-2b-interferooni mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel		
Näitaja	Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	Alfa-2b-interferoon 3 miljonit RÜ/m ² 3 korda nädalas (n = 54)
T _{max} (t)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/t/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC₁₂ (ng•t/ml) Rebetoli; AUC₀₋₂₄ (RÜ•t/ml) alfa-2b-interferooni jaoks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ribaviriin

Ribaviriin on teratogeenne ja/või embrüotoksiline kõigi loomaliikide suhtes, kellel on uuringuid läbi viidud, annustes, mis on inimesele soovitatavast annusest palju madalamad. On tekkinud kolju, suulae, silma, alalõua, jäsemete, skeleti ja seedetrakti väärarenguid. Teratogeense toime esinemissagedus ja ulatus suurenesid ribaviriini annuse suurendamisel. Loote ja järglaste elulemus vähenes.

Juveniilse toksilisuse uuringus rottidel ilmnas rotipoegadel, keda raviti 7. kuni 63. postnataalsel päeval ribaviriini annustega 10, 25 ja 50 mg/kg kohta, annusest sõltuv kogukasvu vähenemine, mis hiljem avaldus väikese vähenemisena kehakaalus, pea-saba pikkuses ja luupikkuses. Taastusperioodi lõpuks olid sääre- ja reieluu muutused minimaalsed, kuigi üldjuhul statistiliselt olulised võrreldes kontrollnäitudega isasloomadel kõikide annuste korral ning emasloomadel kontrollnäitudega võrreldes kahe kõrgema annuse korral. Histopatoloogilisi toimeid luudel ei täheldatud. Neuroloogilise käitumusliku või reproduktiivse arenguga seoses ribaviriini toimeid ei leitud. Rotipoegadel saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad inimesel terapeutiliste annustega saadud plasmakontsentratsioonidest.

Loomkatsetes on ribaviriini toksilisust näidatud esmajoones erütrotsüütidele. Aneemia kujuneb välja üsna kiiresti pärast manustamise alustamist, kuid on pöörduv ravi katkestamisel.

3 ja 6 kuud kestnud uuringud hiirtel ribaviriini indutseeritud testikulaarsete ja spermamuutuste selgitamiseks näitasid, et sperma ebanormaalsused kujunevad välja 15 mg/kg ja suuremate annustega. Ravimi nimetatud annustest põhjustatud süsteemne ekspositsioon loomal oli palju madalam terapeutiliste annustega saavutatavast tasemest inimesel. Ravi lõpetamisel kulub ribaviriinist indutseeritud testikulaarse toksilisuse kadumiseks üks või kaks spermatogeenset tsüklit (vt lõik 4.6).

Genotoksilisuse uuringud on näidanud, et ribaviriinil on teatav genotoksiline toime. Ribaviriin oli aktiivne Balb/3T3 *in vitro* transformatsiooni analüüsis. Ribaviriini genotoksiline aktiivsus oli jälgitav hiire lümfoomi katses ja annustes 20...200 mg/kg hiire mikronukleuse katses. Dominantse letaalsuse katse rottidel oli negatiivne, viidates sellele, et rotil tekkivad mutatsioonid ei ole isaslooma gameetide poolt edasikantavad.

Traditsioonilised kartsinogeensuse uuringud närilistel ravimi madala süsteemse ekspositsiooni tingimustes, võrreldes terapeutilise süsteemse ekspositsiooniga inimesel (rottidel faktor 0,1 ja hiirtel 1), ei näidanud ribaviriini tumorigeensust. Lisaks ei tekitanud ribaviriin kasvaja 26-nädalases kartsinogeensuse uuringus heterosügootse p53(+/-) hiiremudeliga maksimaalselt talutavas annuses 300 mg/kg (plasma ekspositsioonifaktor ligikaudu 2,5 võrreldes eksponeeritusega inimesel). Nende uuringute põhjal ei ole ribaviriin tõenäoliselt inimesele kartsinogeenne.

Ribaviriin koos interferooniga

Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni kombineeritud manustamisel ei tekkinud ühtegi lisatoimet, mida ei oleks näidatud kõigi toimeainetega eraldi. Peamine kõrvaltoime oli mõõduv kerge või mõõdukas aneemia, mis oli raskem kui toimeainete poolt eraldi põhjustatud aneemia.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalne tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)

Kapsli märgistus

Šellak
Propüleenglükool (E1520)
Ammooniumhüdroksiid
Värvaine (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Rebetoli kapslid on pakendatud blisterpakenditesse, mille koostises on polüvinüülkloriid (PVC), polüetüleen (PE) ja polüvinülideenkloriid (PVdC).

84, 112, 140 või 168 kapslit pakendis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.05.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.04.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebetol 40 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml suukaudset lahust sisaldab 40 mg ribaviriini.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Rebetol sisaldab 0,5 mg bensüülalkoholi (E1519) ml kohta.

Rebetol sisaldab 100,3 mg propüleenglükooli (E1520) ml kohta.

Rebetol sisaldab 1,4 mg naatriumi ml kohta.

Rebetol sisaldab 1 mg naatriumbensoaati (E211) ml kohta.

Rebetol sisaldab 142 mg sorbitooli (E420) ml kohta.

Rebetol sisaldab 300 mg sahharoosi ml kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus

Selge värvitu või helekollane suukaudne lahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rebetol on näidustatud kombinatsioonis teiste ravimitega kroonilise C-hepatiidi raviks lastel (alates 3 aasta vanusest ja noorukid), keda ei ole eelnevalt ravitud ja kellel ei esine maksa dekompensatsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemused kroonilise C-hepatiidi patsientidega.

Annustamine

Rebetoli kasutatakse kombinatsioonravis, nagu kirjeldatud lõigus 4.1.

Enne Rebetoliga kombinatsioonis kasutatava ravimi ordineerimist lugege palun vastava ravimi omaduste kokkuvõtet, et saada täiendavat teavet selle ravimi ordineerimise kohta ja annustamissoovitusi koosmanustamisel Rebetoliga.

Rebetoli suukaudse lahuse kontsentratsioon on 40 mg/ml.

Rebetoli suukaudset lahust manustatakse suu kaudu koos toiduga kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

Lapsed

Alla 3-aastaste laste kohta andmed puuduvad.

Lastele ja noorukitele määratakse Rebetoli annus patsiendi kehakaalu järgi. Näiteks on **tabelis 1** toodud annustamine kehakaalu järgi, kui ravimit kasutatakse koos alfa-2b-interferooni või alfa-2b-peginterferooniga. Vt Rebetoliga koos kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid, kuna teatud ravimikombinatsioonide puhul ei kehti **tabelis 1** toodud Rebetoli annustamisjuhised.

Sellel populatsioonal tehtud kliinilistes uuringutes kasutati Rebetoli annuses 15 mg/kg/ööpäevas (tabel 1).

Tabel 1. Rebetoli suukaudne lahus – lastel ja noorukitel manustatakse koos alfa-2b-interferooni või alfa-2b-peginterferooniga	
Kehakaal (kg)	Mõõdetav annus (hommikul/öhtul)
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

Kui patsient kaalub > 47 kg ja on võimeline kapsleid neelama, võib manustada ekvivalentse annuse ribaviriini 200 mg kapsleid jagatuna kaheks annuseks (palun lugege Rebetoli kapslite ravimi omaduste kokkuvõtet).

Annuse modifitseerimine kõrvaltoimete korral

Rebetoli annuse vähendamise määr sõltub Rebetoli esmasest annusest, mis omakorda sõltub ravimist, mida koos Rebetoliga kasutatakse.

Kui patsiendil on ilmnunud tõsine kõrvaltoime, mis on tõenäoliselt Rebetoliga seotud, tuleb Rebetoli annust vajadusel muuta või ravi Rebetoliga lõpetada, kuni kõrvaltoime taandub või leeveneb.

Tabelis 2 on toodud juhised annuse muutmiseks ja ravi katkestamiseks, arvestades patsiendi hemoglobiini kontsentratsiooni ja indirektsel bilirubiini kontsentratsiooni.

Puuduvad andmed südamehaigusega laste kohta (vt lõik 4.4).

Tabel 2 Kõrvaltoimete käsitlemine		
Laboratoorsed näitajad	Vähendada Rebetoli annust* kui:	Lõpetada Rebetoli kasutamine, kui
Hemoglobiinipatsientidel, kellel pole südamehaigust	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Bilirubiin (indirektne)	-	> 5 mg/dl (> 4 nädala jooksul) (alfa-2b-interferooniga ravitud lapsed ja noorukid), või > 4 mg/dl (> 4 nädala jooksul) (alfa-2b-peginterferooniga ravitud lapsed ja noorukid)

*Lapse- ja noorukieas patsientidel, keda ravitakse Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooniga, vähendatakse Rebetoli annust 1. korral kuni 12 mg-ni/kg/ööpäevas, 2. korral kuni 8 mg-ni/kg/ööpäevas. Lapse- ja

noorukieas patsientidel, keda ravitakse Rebetoli ja alfa-2b-interferooniga, vähendatakse Rebetoli annust 7,5 mg-ni/kg/ööpäevas.

Tõsiste, tõenäoliselt Rebetoliga koos kasutatavatest ravimitest tingitud kõrvaltoimete esinemise korral tutvuge vastavate ravimite omaduste kokkuvõtetega, kuna teatud ravimite kombineerimisel **tabelis 2** kirjeldatud Rebetoli annuse muutmise ja/või Rebetoli võtmise lõpetamise juhised ei kehti.

Patsientide erirühmad

Lapsed (alates 3-aastased ja noorukid)

Rebetoli võib kasutada kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga (vt lõik 4.4). Rebetoli ravimvormi valik põhineb patsiendi individuaalsetel näitajatel.

Ribaviriini ohutust ja efektiivsust kasutatuna koos otsese toimega viirusvastaste ainetega ei ole neil patsientidel uuritud. Andmed puuduvad.

Kui Rebetoliga kasutatakse koos muid ravimeid, lugege palun vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest annustamissoovitusi koosmanustamise korral.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on Rebetoli farmakokineetika muutunud kreatiniinikliirensi languse tõttu (vt lõik 5.2). Seetõttu soovitatakse enne Rebetoli ravi alustamist hinnata kõigil patsientidel neerufunktsiooni. Täiskasvanud mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30-50 ml/min) tuleb manustada vaheldumisi päevaseid annuseid 200 mg ja 400 mg. Täiskasvanud raske neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja patsiendid, kellel on lõppstaadiumis neeruhaigus (*end stage renal disease*, ESRD) või kes saavad hemodialüüsi, peavad saama Rebetoli 200 mg ööpäevas. **Tabelis 3** on toodud annuse muutmise soovitused neerude funktsioonihäirega patsientidel. Neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikamalt jälgida võimaliku aneemia tekkimise suhtes. Puuduvad andmed annuse kohandamiseks neerukahjustusega lastel.

Tabel 3 Kasutamine neerukahjustuse korral täiskasvanud patsientidel	
Kreatiniinikliirens	Rebetoli annus (ööpäevane)
30...50 ml/min	Vaheldumisi 200 mg ja 400 mg ülepäeviti
Vähem kui 30 ml/min	200 mg ööpäevas
Hemodialüüs (ESRD)	200 mg ööpäevas

Maksakahjustus

Rebetoli ja maksafunktsiooni vahel ei ole farmakokineetilisi koostoimeid täheldatud (vt lõik 5.2). Dekompenseeritud tsirroosiga patsientide puhul lugege Rebetoliga kombinatsioonis kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Manustamisviis

Rebetoli manustatakse suu kaudu koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.3). Fertiilses eas naistel ei tohi Rebetol-ravi alustada enne, kui ei ole saadud rasedustesti negatiivset vastust vahetult enne ravi algust.
- Imetamine.
- Anamneesis raske südamehaigus eelneva 6 kuu jooksul, sealhulgas ebastabiilne ja ravile allumatu südamehaigus (vt lõik 4.4).
- Hemoglobinopaatiaid (näiteks talasseemia, sirprakuline aneemia).

Rebetoliga koosmanustatavate ravimite vastunäidustusi vt vastava ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rebetoli tuleb kasutada kombinatsioonis teiste ravimitega (vt lõik 5.1).

Enne ravi alustamist vt alfa(peg)interferooni ravimi omaduste kokkuvõttest üksikasjalikke soovitusi allpool toodud kõrvaltoimete jälgimise ja käsitlemise kohta ning muid alfa(peg)interferooniga seotud ettevaatusabinõusid.

Mitmed tõsised kõrvaltoimed on seotud ka Rebetoli ja alfa(peg)interferooni kombinatsioonraviga.
Need on:

- tõsised psühhiaatrilised- ja kesknärvisüsteemi häired (nt depressioon, suitsiidimõtted, suitsiidikatse, agressiivne käitumine jne);
- kasvu pidurdumine lastel ja noorukitel, mis võib mõnel patsiendil olla pöördumatu;
- kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taseme tõus lastel ja noorukitel;
- tõsised silmakahjustused;
- hammaste ja hambajuureümbrise kahjustused.

Lapsed

Kui otsustatakse kombinatsioonravi alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooniga mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil võib olla pöördumatu. Otsus ravi alustamiseks tuleb teha iga juhtumi korral eraldi.

Hemolüüs

Kliinilistes uuringutes oli hemoglobiini taseme vähenemine < 10 g/dl jälgitav kuni 14% täiskasvanutel ja 7% lastel ja noorukitel, keda raviti Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni kombinatsiooniga. Kuigi Rebetol ei oma otsest toimet kardiovaskulaarsele süsteemile, võib Rebetolist tingitud aneemia kutsuda esile südame funktsiooni halvenemise või koronaarhaiguse ägenemise või mõlemat. Seetõttu tuleb Rebetoli manustada ettevaatusega neile patsientidele, kellel on esinenud südamehaiguseid (vt lõik 4.3). Südame seisundit tuleb hinnata enne ravi algust ja jälgida kliiniliselt ravi jooksul; kui ilmneb mingi halvenemine, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Südame-veresoonkond

Südamepuudulikkuse, müokardi infarkti ja/või eelnevalt esinenud või praegu esinevate südame rütmihäiretega täiskasvanud patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Südamehaigusega patsientidel on soovitatav teha enne ravi ja ravi ajal elektrokardiogramme. Kardiaalsed arütmiaid (eelkõige supraventrikulaarsed) alluvad tavaliselt harilikule ravile, kuid võivad vajada ka ribaviriinravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

Teratogeenne risk

Enne ravi alustamist peab arst nii nais- kui meespatsiente põhjalikult teavitama Rebetoli teratogeensusest, efektiivse ja pideva kontratseptsiooni kasutamise vajalikkusest, kontratseptiivsete meetodite ebaõnnestumise võimalikkusest ja raseduse tõenäolist kulust, kui rasestumine toimub Rebetol-ravi ajal või selle järgselt (vt lõik 4.6). Raseduse laboratoorse jälgimise kohta vt lõiku „Laboratoorsed uuringud“.

Äge ülitundlikkus

Ägeda ülitundlikkuse reaktsiooni ilmnemisel (näiteks urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) tuleb Rebetoli manustamine kohe lõpetada ja rakendada vastavat ravi. Ajutine lööve ei vaja ravi katkestamist.

Maksafunktsioon

Kõiki patsiente, kellel ravi kestel tekib märkimisväärsed maksafunktsiooni muutusi, tuleb hoolikalt jälgida. Kui Rebetoliga kasutatakse koos muid ravimeid, lugege palun vastava ravimi omaduste kokkuvõttest soovitusi ravimi ärajätmise või annuse kohandamise kohta.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on Rebetoli farmakokineetika jälgitava kliirensi languse tõttu muutunud. Seetõttu on soovitatav enne Rebetoli ravi alustamist hinnata kõigil patsientidel neerufunktsiooni. Ribaviriini plasmakontsentratsiooni olulise suurenemise tõttu mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsientidel on täiskasvanud patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on <50 ml/min, Rebetoli annust soovitatav kohandada. Puuduvad andmed annuse modifitseerimiseks neerukahjustusega lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Hemoglobiini kontsentratsiooni tuleb ravi ajal tähelepanelikult jälgida ja vajadusel rakendada korrigeerivad meetmed (vt lõik 4.2).

Võimalik immunosupressiooni süvenemine

Kirjanduse andmetel on pantsütopeenia ja lümfotsüütide supressioon tekkinud 3...7 nädala jooksul pärast peginterferooni ja Rebetoli manustamist koos asatiopriiniga. Müelotoksilisus oli pöörduv 4...6 nädala jooksul pärast HCV-vastase ravi ja asatiopriini samaaegse kasutamise lõpetamist ning ei kordunud kummagi ravi taasalustamisel üksinda (vt lõik 4.5).

HCV/HIV-i koinfektsioon

Mitokondriaalne toksilisus ja laktatsidoos:

HIV-positiivseid HCV-iga koinfitseerunud patsiente, kes saavad NRTI-ravi (eriti didanosini ja stavudiini), tuleb alfa-interferooni ja ribaviriiniga ravida erilise ettevaatusega. NRTI-režiimil olevate HIV-positiivsete populatsiooni tuleb Rebetoli manustamisel tähelepanelikult jälgida mitokondriaalse toksilisuse markerite ja laktatsidoosi suhtes. Täiendavat teavet vt lõik 4.5.

Maksa dekompensatsioon kaugelarenenud tsirroosiga HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel
Koinfitseerunud patsientidel, kellel esineb laialdane maksatsirroos ning kes saavad kombineeritud retroviirusvastast ravi (*highly anti-retroviral therapy*, cART), võib esineda kõrgeenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Teised faktorid, mida koinfitseerunud patsientidel võib seostada kõrgeenenud ohuga maksa dekompensatsiooni tekkeks, on ravi didanosiiniga ja bilirubiini kontsentratsiooni tõus seerumis.

Koinfitseerunud patsiente, kes saavad nii antiretroviraalset kui ka hepatiidivastast ravi, tuleb hoolikalt jälgida, hinnates ravi käigus nende Child-Pugh' skoori. Kui Rebetoliga kasutatakse koos muid ravimeid, lugege palun vastava ravimi omaduste kokkuvõttest soovitusi ravi lõpetamise või annuse kohandamise kohta. Patsientidel, kellel tekib maksa dekompensatsioon, tuleb hepatiidivastane ravi kohe katkestada ning antiretroviraalne ravi ümber hinnata.

Hematoloogilised kõrvalekalded HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel

HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel, kes saavad alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga ravi ning cART-i, võib esineda suurenenud oht hematoloogiliste kõrvalekallete (nagu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia) tekkeks võrreldes ainult HCV-ga infitseerunud patsientidega. Kuigi enamik neist kõrvalekalletest taanduvad annuse vähendamise järgselt, tuleb sellisel patsientide rühmal hematoloogilisi näitajaid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2 ja allpool „Laboratoorsed uuringud” ning lõik 4.8).

Patsientidel, keda ravitakse Rebetoli ja zidovudiiniga, esineb suurenenud oht aneemia tekkeks; seetõttu ei ole Rebetoli kooskasutamine zidovudiiniga soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsiendid madala CD4-rakkude arvuga

HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientide kohta on efektiivsuse ja ohutuse andmed piiratud (N = 25)

selliste patsientide osas, kellel CD4-rakkude arv on väiksem kui 200 rakku/ μ l. Seetõttu tuleb madala CD4-rakkude arvuga patsiente ravida ettevaatusega.

Kui samaaegselt HCV-raviga kasutatakse ka antiretroviraalseid ravimeid, vaadake palun lisainformatsiooni igale ravimile omase spetsiifilise toksilisuse kohta ravimi omaduste kokkuvõttest, et vältida toksilisuse kattumist Rebetoliga.

Laboratoorsed uuringud

Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teha vere kliiniline ja biokeemiline uuring (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide hulk, elektrolüüdid, seerumi kreatiniin, maksafunktsiooni uuringud, kusihape) ning rasedustest. Sobivad algväärtused, milledest võib juhinduda enne ravi alustamist Rebetoliga lastel ja noorukitel:

- Hemoglobiin ≥ 11 g/dl (naissoost), ≥ 12 g/dl (meessoost)

Laboratoorseid uuringuid peab tegema 2. ja 4. ravinädalal ning edaspidi perioodiliselt vastavalt kliinilisele vajadusele. Ravi jooksul peab perioodiliselt määrama HCV-RNA taset (vt lõik 4.2).

Rebetoli manustamisel võib hemolüüsi tõttu kusihaape tase tõusta; seetõttu tuleb selleks predisponeeritud patsiente jälgida võimaliku podagra suhtes.

Bensüülalkohol

Bensüülalkohol võib põhjustada anafülaktoideid reaktsioone.

Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib põhjustada metaboolset atsidoosi. Rebetoli määramisel maksa- või neeruhaigusega patsientidele tuleb rakendada erilist ettevaatust.

Naatrium

Ravim sisaldab kuni 23,8 mg naatriumi ühes ööpäevas annuses (vt lõik 4.2, tabel 1), mis on võrdne 1,19%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Sorbitool

Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust. Sorbitool on fruktoosi allikas. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Sahharoos

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltasi pündulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Sahharoos võib kahjustada hambaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

In vitro uuringud inimese ja roti maksa mikrosoomide preparaasidega on näidanud, et Rebetol ei metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümide vahendusel. Rebetol ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüüme. Vastavalt toksilisuse uuringutele ei indutseeri Rebetol maksa ensüüme. Seetõttu on P450 ensüümidega seotud koostoimete risk minimaalne.

Rebetol, millel on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibeeriv toime, võib mõjutada asatiopriini metabolismi ja põhjustada 6-metüültioinosiinmonofosfaadi (6-MTIMP) kuhjumist, mida on seostatud

müelotoksilisusega asatiopriiniga ravi saavatel patsientidel. Pegüleeritud alfainterferoonide ja Rebetoli samaaegset manustamist koos asatiopriiniga tuleb vältida. Üksikjuhtudel, mil Rebetoli ja asatiopriini koosmanustamisest saadav kasu ületab võimalikud ohud, soovatakse asatiopriini samaaegsel manustamisel hoolikalt jälgida verepilti, et avastada müelotoksilisuse ilmingud; sellisel juhul tuleb nende ravimite kasutamine lõpetada (vt lõik 4.4).

Rebetoli ja teiste meditsiiniliste preparaatidega, välja arvatud alfa-2b-interferoon ja antatsiidid, ei ole läbi viidud koostoimete uuringuid.

Mitmeannuselistes farmakokineetilistes uuringutes ei ole täheldatud Rebetoli ja alfa-2b-interferooni vahelisi farmakokineetilisi interaktsioone.

Antatsiid

600 mg Rebetoli biosaadavus väheneb samaaegsel kasutamisel antatsiidiga, mis sisaldab magneesiumi, alumiiniumi ja simetikooni; AUC_{0-12h} vähenes 14%. On võimalik, et vähenenud biosaadavus selles uuringus oli tingitud Rebetoli aeglustunud transpordist või pH muutusest. Antud koostoime ei oma kliinilist tähendust.

Nukleosiidide analoogid

Nukleosiidide analoogide kasutamine üksi või kombinatsioonis teiste nukleosiididega on põhjustanud laktatsidoosi teket. Farmakoloogiliselt suurendab Rebetol in vitro puriini nukleosiidide fosforüleeritud metaboliitide hulka. Nimetatud aktiivsus võib potentseerida puriini nukleosiidide analoogide (näiteks didanosini või abakaviiri) poolt indutseeritud laktatsidoosi tekke ohtu. Rebetoli ja didanosini koosmanustamine ei ole soovitatav. On esinenud teateid mitokondriaalse toksilisuse tekkest, eriti laktatsidoosist ja pankreatiidist, mis on mõnedel juhtudel osutunud fataalseks (vt lõik 4.4).

Aneemia ägenemist Rebetoli tõttu on täheldatud, kui zidovudiini on kasutatud HIV-i raviskeemis, kuigi täpne mehhanism on välja selgitamata. Rebetoli kooskasutamine zidovudiiniga ei ole soovitatav suurenenud aneemia ohu tõttu (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda zidovudiini asendamist juba välja töötatud antiretroviraalse ravi (*anti-retroviral treatment, ART*) skeemis. See on eriti oluline neil patsientidel, kellel on varem esinenud zidovudiini poolt põhjustatud aneemiat.

Pika poolväärtusaja tõttu võivad kõik võimalikud koostoimed esineda kuni 2 kuud pärast ravi lõppu (5 Rebetoli poolväärtusaega) (vt lõik 5.2).

Rebetoli koostoimete kohta mitternukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite või proteaasi inhibiitoritega andmed puuduvad.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Naispatsiendid.

Rasedad ei tohi Rebetoli kasutada (vt lõigud 4.3 ja 5.3). Eriti hoolikalt tuleb vältida naispatsientidel rasestumist (vt lõik 5.3). Ravi Rebetoliga ei tohi alustada enne, kui vahetult enne ravi algust tehtud rasedustesti tulemus on negatiivne. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 9 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Sel ajal tuleb teha iga kuu rasedustest. Kui rasestutakse ravi ajal või 9 kuu jooksul pärast ravi lõppu, tuleb patsienti teavitada Rebetoli märkimisväärsest teratogeensest riskist lootele (vt lõik 4.4).

Meespatsiendid ja nende naissoost partnerid.

Väga hoolikalt tuleb vältida Rebetol-ravi saava meespatsiendi naispartneril rasestumist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.3). Rebetol akumulereb rakusiseselt ja eritub organismist väga aeglaselt. Ei ole teada, kas spermas sisalduv Rebetol avaldab potentsiaalset teratogeenset või genotoksilist mõju inimese embrüole/lootele. Kuigi andmed ligikaudu 300 prospektiivselt jälgitud raseduse kohta juhtudel, kus tulevane isa oli saanud Rebetoli, ei näita üldpopulatsiooniga võrreldes malformatsioonide tekkeriski suurenemist ega ka mingi spetsiifilise väärarengu esinemist, peab soovitama, et kas meespatsiendid või nende fertiilses eas naispartnerid kasutaksid efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 6 kuu

jooksul pärast ravi lõppu. Sel ajal tuleb teha iga kuu rasedustest. Meestel, kelle partnerid on rasedad, tuleb soovitada kondoomi kasutamist, et viia miinimumini partnerile ülekanduva Rebetoli hulk.

Rasedus

Rebetoli kasutamine raseduse ajal on vastunäidustatud. Prekliinilised uuringud on näidanud, et Rebetol on teratogeenne ja genotoksiline (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Imetamine

Rebetoli eritumine rinnapiima ei ole teada. Võimalike kõrvaltoimete tõttu rinnapiimaga toidetavale lapsele tuleb rinnaga toitmine enne ravi alustamist lõpetada.

Fertiilsus

Prekliinilised andmed

- Fertiilsus. Loomkatsetes on Rebetol näidanud pöörduvat toimet spermatogeneesile (vt lõik 5.3).
- Teratogeensus. Rebetoli märgatav teratogeenne ja/või embrüotoksiline potentsiaal on näidatud kõigi loomaliikide suhtes, kellel on adekvaatseid uuringuid läbi viidud, esinedes juba annuses 1/20 inimesele soovitatavast annusest (vt lõik 5.3).
- Genotoksilisus. Rebetol on genotoksiline (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rebetol ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, teistel koos Rebetoliga manustatavatel ravimitel aga võib toime olla. Seega tuleb hoiatada patsiente, kellel ravi ajal tekib väsimus, unisus või segasus, et nad autojuhtimist või masinate käsitsemist väldiksid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Rebetoli puhul on kõige olulisemaks ohuks esimeste ravinädalate jooksul tekkiv hemolüütiline aneemia. Rebetol-raviga seotud hemolüütiline aneemia võib põhjustada südamefunktsiooni häirumist ja/või olemasolevate südamehaiguste süvenemist. Mõnel patsiendil täheldati ka hemolüüsiga seotud kusihaige ja indirektsel bilirubiini sisalduse tõusu veres.

Käesolevas lõigus loetletud kõrvaltoimed pärinevad peamiselt kliinilistest uuringutest ja/või spontaansetest teadetest ravimi kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus Rebetoli kasutati kombineerituna alfa-2b- interferooniga või alfa-2b- peginterferooniga.

Rebetoliga koosmanustatavate ravimite kõrvaltoimeid vt vastava ravimi omaduste kokkuvõttest.

Lapsed

Kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Kliinilises uuringus 107-l lapse- ja noorukieas patsiendil (vanuses 3...17 aastat), keda raviti alfa-2b-peginterferooni ja Rebetoli kombinatsioonraviga, oli 25%-l patsientidest vajalik annust kohandada, kõige sagedamini aneemia, neutropeeniat ja kehakaalu vähenemise tõttu. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas. Kuni 48 nädalat kestnud pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja Rebetoli kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi pikkus jäi lühemaks (vt lõik 4.4). Ravi jooksul esines väga sageli kehakaalu vähenemist ja kasvu pärssumist (ravi lõpus oli ravieelsega võrreldes keskmine kehakaalu ja pikkuskasvu protsentiili vähenemine vastavalt 15 protsentiili ja 8 protsentiili) ja kasvukiiruse pärssumist (< 3. protsentiil 70%-l patsientidest).

24-nädalase ravijärgse jälgimisperioodi lõpuks olid keskmised kehakaalu ja pikkuse protsentiilised langused esialgsega võrreldes vastavalt 3 protsentiili ja 7 protsentiili ja 20%-l lastest jätkus kasvu langus (kasvukiirus < 3. protsentiili). 107-st lapsest üheksakümmend neli võttis osa 5 aastat kestnud pikaajalisest jätku-uuringust. Mõjud kasvule olid väiksemad nendel lastel, kes said ravi 24 nädalat 48 asemel. Ravieelsest ajast kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vähenes vanuserühma pikkuse protsentiil 24 või 48 nädalat ravitud lastel vastavalt 1,3 ja 9,0 protsentiili. 24 nädalat ravitud lastest kahekümne neljal protsendil (11/46) ja 48 nädalat ravitud lastest 40%-l (19/48) oli vanuserühma pikkuse protsentiil vähenenud > 15 protsentiili ravieelsest ajast kuni 5-aastase pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni võrreldes ravieelse protsentiiliga. 24 nädalat ravitud lastest üheteistkümmel protsendil (5/46) ja 48 nädalat ravitud lastest 13%-l (6/48) täheldati ravieelsest kuni 5 aastat kestnud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni vanuserühma pikkuse protsentiili vähenemist > 30 protsentiili. Vanuserühma kehakaalu protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud lastel vastavalt 1,3 ja 5,5 protsentiili. Vanuserühma kehamassiindeksi protsentiilid vähenesid ravieelsest kuni pikaajalise jälgimisperioodi lõpuni 24 või 48 nädalat ravitud lastel vastavalt 1,8 ja 7,5 protsentiili. Keskmise pikkuse protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi 1. aastal oli enim märgatav puberteedieelses eas lastel. 48 nädalat ravitud lastel pikkuse, kehakaalu ja kehamassiindeksi z-skooride vähenemine ravi ajal võrreldes tavapopulatsiooniga ei taastunud pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks täielikult (vt lõik 4.4).

Selle uuringu ravifaasis olid kõige valdavamad kõrvaltoimed kõigil uuritavatel pürektsia (80%), peavalu (62%), neutropeenia (33%), väsimus (30%), isutus (29%) ja punetus süstekohas (29%). Ainult 1 uuritav katkestas ravi kõrvaltoime tõttu (trombotsütopeenia). Enamik selles uuringus teatatud kõrvaltoimetest olid raskuselt kerged või mõõdukad. Rasketest kõrvaltoimetest teatati 7%-l (8/107) kõigist uuritavatest ja nende hulka kuulusid valu süstekohas (1%), valu jäsemetes (1%), peavalu (1%), neutropeenia (1%) ja pürektsia (4%). Sellel patsientide populatsioonil ilmnenud tähtsad ravinõudvad kõrvaltoimed olid närvilisus (8%), agressioon (3%), viha (2%), depressioon/depressiivne meeleolu (4%) ja hüpotüreoidism (3%) ning 5 uuritavat said hüpotüreoidismi/tõusnud TSH taseme raviks levotüroksiinravi.

Kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga

Kliinilistes uuringutes 118 lapsel ja noorukil (vanuses 3...16 aastat), keda raviti alfa-2b-interferooni ja Rebetoli kombinatsioonraviga, katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6%. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil uuritud laste ja noorukite piiratud populatsioonis sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu protsentiiline vähenemine (keskmise protsentiiline vähenemine 9 protsentiili) kui ka kehakaalu juurdekasvu protsentiiline vähenemine (keskmise protsentiiline vähenemine 13 protsentiili). 5-aastase ravijärgse jälgimisperioodi jooksul vastas laste keskmine pikkus 44. protsentiilile, mis oli väiksem normatiivse populatsiooni mediaanist ja väiksem kui nende keskmine esialgne pikkus (48. protsentiil). Pikkuse protsentiiline vähenemine > 15 protsentiili esines 97 lapsest kahekümmel (21%), kellest 10 lapsel 20-st esines perioodil ravi algusest kuni pikaajalise jälgimisperioodi (kuni 5 aastat) lõpuni pikkuse protsentiiline vähenemine > 30 protsentiili. Lõplik täiskasvanuea kehapikkus oli olemas neist 14 lapsel ja näitas jätkuvalt 12-l kasvupeetust > 15 protsentiili 10...12 aastat pärast ravi lõppu. Kuni 48 nädalat kestnud alfa-2b-interferooni ja Rebetoli kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mistõttu mõne patsiendi lõplik täiskasvanuea kehapikkus jäi lühemaks. Keskmise pikkuse protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks võrreldes esialgsega oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel (vt lõik 4.4).

Lisaks esines enesetapumõtteid või -katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanutel (2,4% vs. 1%). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi soovimatuid psühhiaatrilisi reaktsioone (näiteks depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, pürektsiat, isutust, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30%-l patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

Laste esinevate kõrvaltoimete loetelu tabelina

Teatatud kõrvaltoimed, mis on loetletud **tabelis 4**, põhinevad kogemustel kahest lastel ja noorukitel teostatud mitmekeskeskusest kliinilisest uuringust, milles kasutati Rebetoli koos alfa-2b-interferooni või alfa-2b-peginterferooniga. Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade all, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed, millest on väga sageli, sageli või aeg-ajalt teatatud lastel ja noorukitel Rebetoliga kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga läbi viidud kliiniliste uuringute ajal	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	viirusinfektsioon, farüngiit
Sage	seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, kopsuinfektsioon, nasofarüngiit, streptokokk-farüngiit, keskkõrvapõletik, sinusiit, hamba abscess, gripp, suu herpes, <i>herpes simplex</i> , kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit
Aeg-ajalt	pneumoonia, askaridoos, enterobiaas, <i>herpes zoster</i> , tselluliit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage	täpsustamata kasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	aneemia, neutropeenia
Sage	trombotsütopeenia, lümfadenopaatia
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage	hüpötüreoidism
Sage	hüpertüreoidism, virilism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	isutus, suurenenud söögiisu, vähenenud söögiisu
Sage	hüpertriglütserideemia, hüperurikeemia
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	depressioon, unetus, emotsionaalne labiilsus
Sage	suitsiidimõtted, agressiivsus, segasus, afektilabiilsus, käitumishäire, agitatsioon, somnambulism, ärevus, meeleolu muutused, rahutus, närvilisus, unehäire, ebanormaalsed unenäod, apaatia
Aeg-ajalt	ebatavaline käitumine, depressiivne meeleolu, emotsionaalne häire, hirm, õudusunenäod
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu, pearinglus
Sage	hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpesteesia, hüpersteesia, halvenenud keskendumisvõime, unisus, tähelepanu häire, une halb kvaliteet
Aeg-ajalt	neuralgia, letargia, psühhomotoorne hüperaktiivsus
Silma kahjustused	
Sage	konjunktiviit, silma valu, ebanormaalne nägemine, pisarakanali häire
Aeg-ajalt	konjunktivi hemorraagia, kihelus silmas, keratiit, hägune nägemine, fotofoobia
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	peapööritus
Südame häired	
Sage	tahhükardia, palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired	
Sage	kahvatus, punetus
Aeg-ajalt	hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	düspnoe, tahhüpnöe, ninaverejooks, köhimine, ninakinnisus, nina ärritus, rinorröa, aevastamine, farüngolarüngeaalne valu
Aeg-ajalt	hingeldus, ebamugavustunne ninas

Tabel 4. Kõrvaltoimed, millest on väga sageli, sageli või aeg-ajalt teatatud lastel ja noorukitel Rebetoliga kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga läbi viidud kliiniliste uuringute ajal	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhuvalu, valu ülakõhus, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus
Sage	haavandid suus, haavandiline stomatiit, stomatiit, aftoosne stomatiit, düspepsia, keiloos, glossiit, gastroösofageaalne refluks, pärasoole kahjustus, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba kahjustus, ebamugavustunne kõhus, valu suus
Aeg-ajalt	gingiviit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	ebanormaalne maksafunktsioon
Aeg-ajalt	hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	alopeesia, lööve
Sage	kihelus, valgustundlikkusreaktsioon, makulopapuloosne lööve, ekseem, hüperhidroos, akne, nahakahjustus, küüne kahjustus, naha värvusetuks muutumine, nahakuivus, erüteem, verevalum
Aeg-ajalt	pigmentatsiooni muutused, atoopiline dermatiit, naha ketendus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	artralgia, müalgia, lihaste ja luustiku valu
Sage	valu jäsemetes, seljavalu, lihaskontrakatuur
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	enurees, sagenenud urineerimine, uriinipidamatus, proteiinuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage	<u>naistel</u> : amenorröa, menorraagia, menstruatsioonihäire, tupe kahjustus; <u>meestel</u> : valu munandites
Aeg-ajalt	<u>naistel</u> : düsmenorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, külmavärinad, püreksia, gripilaadne haigestumine, astenia, halb enesetunne, ärrituvus
Sage	valu rinnus, ödeem, valu, külmatunne
Aeg-ajalt	ebamugavustunne rinnus, näopiirkonna valu
Uuringud	
Väga sage	kasvukiiruse vähenemine (vanusele vastava kasvu ja/või kehakaalu vähenemine)
Sage	TSH sisalduse suurenemine veres, türoglobuliini taseme tõus
Aeg-ajalt	positiivsed kilpnäärmevastased antikehad
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage	naha rebend
Aeg-ajalt	põrutus

Rebetoli/alfa-2b-peginterferooni kliinilises uuringus oli enamik muutusi laboratoorsetes väärtustes kerged või mõõdukad. Hemoglobiini, valgete vererakkude arvu, trombotsüütide, neutrofiilide arvu vähenemise ja bilirubiini taseme tõusu tõttu võib olla vajalik annuse vähendamine või ravi püsiv lõpetamine (vt lõik 4.2). Kui mõnedel Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooni kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldati kliinilises uuringus laboratoorsete väärtuste muutusi, taastusid väärtused esialgsele tasemele paari nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Täiskasvanud

Kõrvaltoimetest, millest on teatatud esinemissagedusega > 10% täiskasvanutel, keda raviti 1 aasta Rebetoli kapslite ning alfa-2b-interferooni või pegüleeritud alfa-2b-interferooni kombinatsiooniga, on teatatud ka lastel ja noorukitel. Madalama esinemissagedusega kõrvaltoimete profiil oli samuti sarnane.

Ribaviriini kasutamine kombinatsioonis otsese toimega viirusvastaste ainetega (*direct antiviral agents, DAA*)

DAA ja ribaviriini kombinatsiooniga ravi saanud täiskasvanute kliinilistest uuringutest saadud ohutusandmete ülevaatele tuginedes olid kõige sagedamad kõrvaltoimed, millel tuvastati seos ribaviriiniga, aneemia, iiveldus, oksendamine, astenia, kurnatus, unetus, köha, düspnoe, kihelus ja lööve. Enamik neist kõrvaltoimetest, välja arvatud aneemia, olid mittetõsised ja lahenesid ilma ravi katkestamata.

Täiskasvanutel esinevate kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed, mis on loetletud **tabelis 5**, põhinevad kogemustele kliinilistest uuringutest täiskasvanud varem ravi mittesaanud patsientidel, keda raviti 1 aasta jooksul, ning turuletulekujärgsel kasutamisel. Teatud hulk kõrvaltoimeid, mida üldiselt omistatakse interferoonravile, kuid millest on teatatud seoses C-hepatiidi raviga (kombinatsioonis Rebetoliga) on samuti viiteks loetletud **tabelis 5**. Lisaks vaadake alfa-2b-peginterferooni ja alfa-2b-interferooni ravimi omaduste kokkuvõtteid, et leida kõrvaltoimeid, mida võidakse omistada interferoonide monoteraapiale. Organsüsteemi klasside piires on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduste pealkirjade all, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute ajal või Rebetoli turuletulekujärgsel kasutamisel koos pegüleeritud alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-interferooniga	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	viirusinfektsioon, farüngiit
Sage	bakteriaalne infektsioon (sealhulgas sepsis), seeninfektsioon, gripp, hingamisteede infektsioon, bronhiit, <i>herpes simplex</i> , sinusiit, keskkõrvapõletik, riniit, kuseteede infektsioon
Aeg-ajalt	hingamisteede infektsioon
Harv	pneumoonia*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage	täpsustamata kasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	aneemia, neutropeenia
Sage	hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopenia
Väga harv	aplastiline aneemia*
Teadmata	isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombootiline trombotsütopeeniline purpur
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus ravimi suhtes
Harv	sarkoidoos*, reumatoidartriit (uus või süvenenud)
Teadmata	Vogti-Koyanagi-Harada sündroom, süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriksioon, anafülaksia
Endokriinsüsteemi häired	
Sage	hüpotüreoidism, hüpertüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	isutus
Sage	hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpokaltseemia, dehüdratsioon, suurenenud söögiisu
Aeg-ajalt	melliitdiabeet, hüpertriglütserideemia*

Tabel 5. Kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute ajal või Rebetoli turuletulekujärgsel kasutamisel koos pegüleeritud alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-interferooniga	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	depressioon, ärevus, emotsionaalne labiilsus, unetus
Sage	suitsiidimõtted, psühhoos, agressiivne käitumine, segasus, agitatsioon, viha, meeleolu muutus, ebanormaalne käitumine, närvilisus, unehäire, libiido langus, apaatia, ebanormaalsed unenäod, nutmine
Aeg-ajalt	enesetapukatsed, paanikahoog, hallutsinatsioon
Harv	bipolaarne häire*
Väga harv	enesetapp*
Teadmata	mõrvamõtted*, maania*, muutused vaimses tervises
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu, pearinglus, suukuivus, halvenenud keskendumisvõime
Sage	amneesia, mälu kahjustus, minestus, migreen, ataksia, paresteesia, düsfoonia, maitsetundlikkuse kadu, hüpesteesia, hüpersteesia, hüpertoonია, unisus, tähelepanu häire, treemor, düsgeusia
Aeg-ajalt	neuropaatia, perifeerne neuropaatia
Harv	krampid (konvulsioon)
Väga harv	tserbrovaskulaarne verejooks*, tserbrovaskulaarne isheemia*, entsefalopaatia*, polüneuropaatia*
Teadmata	näo halvatus, mononeuropaatia
Silma kahjustused	
Sage	nägemise kahjustus, hägune nägemine, konjunktiviit, silma ärritus, silma valu, ebanormaalne nägemine, pisarakanali häire, kuiv silm
Harv	võrkkesta verejooksud*, retinopaatia (sealhulgas makulaarne ödeem)*, võrkkesta arteri oklusioon*, võrkkesta veeni oklusioon*, optiline neuriit*, papillödeem*, nägemisteravuse või nägemisvälja kadu*, võrkkesta eksudaadid
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	vertiigo, kuulmise kahjustus/kadu, tinnitus, kõrvavalu
Südame häired	
Sage	palpitatsioon, tahhükardia
Aeg-ajalt	müokardi infarkt
Harv	kardiomüopaatia, südame rütmihäire*
Väga harv	südame isheemia*
Teadmata	perikardi efusioon*, perikardiit*
Vaskulaarsed häired	
Sage	hüpotensioon, hüpertensioon, punetus
Harv	vaskuliit
Väga harv	perifeerne isheemia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	düspnoe, köhimine
Sage	ninaverejooks, respiratoorne häire, hingamisteede turse, siinuste turse, ninakinnisus, rinorröa, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, farüngolarüngeaalne valu, mitteproduktiivne köha
Väga harv	kopsuinfiltraadid*, pneumoniit*, interstitsiaalne pneumoniit*

Tabel 5. Kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute ajal või Rebetoli turuletulekujärgsel kasutamisel koos pegüleeritud alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-interferooniga	
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
Sage	haavandiline stomatiit, stomatiit, haavandid suus, koliit, valu paremal ülakõhus, düspepsia, gastroösofageaalne refluks*, glossiit, keiliit, pingetunne kõhus, igemete veritsus, gingiviit, vedel väljaheide, hamba kahjustus, kõhukinnisus, kõhupuhitus
Aeg-ajalt	pankreatiit, valu suus
Harv	isheemiline koliit
Väga harv	haavandiline koliit*
Teadmata	periodondi häire, hamba häire, keele pigmentatsioon
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	hepatomegalia, ikterus, hüperbilirubineemia*
Väga harv	hepatotoksilisus (sealhulgas letaalsed juhud)*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	alopeetsia, kihelus, nahakuivus, lööve
Sage	psoriaas, psoriaasi süvenemine, ekseem, valgustundlikkusreaktsioon, makulopapuloosne lööve, erütematoosne lööve, õine higistamine, hüperhidroos, dermatiit, akne, furunkul, erüteem, urtikaaria, nahakahjustus, verevalum, suurenenud higistamine, ebanormaalne juuste tekstuur, küüne kahjustus*
Harv	naha sarkoidoos
Väga harv	Stevensi-Johnsoni sündroom*, toksiline epidermise nekrolüüs*, multiformne erüteem*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	artralgia, müalgia, lihaste ja luustiku valu
Sage	artriit, seljavalu, lihasspasmid, valu jäseses
Aeg-ajalt	luuvalu, lihasnõrkus
Harv	rabdomüolüüs*, müosiit*
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	sagenenud urineerimine, polüuuria, muutused uriinis
Harv	neerupuudulikkus*, neerufunktsiooni puudulikkus*
Väga harv	nefrootiline sündroom*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage	<u>naistel</u> : amenorröa, menorraagia, menstruatsioonihäire, düsmenorröa, valu rinnus, munasarjade kahjustus, tupe kahjustus; <u>meestel</u> : impotentsus, prostatiit, erektsioonihäire. Seksuaalfunktsiooni häire (täpsustamata)*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, külmavärinad, pürexia, gripitaoline haigus, astenia, ärrituvus
Sage	valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, perifeerne ödeem, halb enesetunne, enesetunde muutused, janu
Aeg-ajalt	näo ödeem
Uuringud	
Väga sage	kehakaalu langus
Sage	kahin südames

* Kuna Rebetoli on alati määratud koos alfainterferooni sisaldava ravimiga ja nimetatud kõrvaltoimed, sealhulgas need, mis peegeldavad turuletulekujärgset kogemust, ei luba täpset esinemissageduse määramist, on ülaltoodud esinemissagedused saadud kliinilistest uuringutest, kus Rebetoli kasutati kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga (pegüleeritud või mittepegüleeritud).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hemolüüsist tingitud kusiha ja kaudse bilirubiini näitajate suurenemine esines mõnedel patsientidel, keda raviti Rebetoli ja alfa-2b-interferooni kombinatsiooniga, kuid näitajad normaliseerusid 4 nädala jooksul pärast ravi lõppu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rebetoli ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on teatatud üleannustamise juhust, kus suitsiidikatsel kasutatud maksimaalne ööpäevane annus oli 10 g Rebetoli (50 x 200 mg kapsleid) ja 39 miljonit RÜ alfa-2b-interferooni (13 subkutaanset süstet, ühe sisaldus 3 miljonit RÜ). Patsient viibis intensiivravis 2 päeva jälgimisel ja selle aja jooksul ei täheldatud üleannustamisest tingitud soovimatuid reaktsioone.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastased ained HCV-infektsiooni raviks, ATC-kood: J05AP01.

Toimemehhanism

Ribaviriin (Rebetol) on sünteetiline nukleosiidanaloo, mis on in vitro tõestatud mõnede RNA- ja DNA-viiruste vastase aktiivsusega. Rebetoli ja teiste ravimite kombinatsiooni HCV-vastase toime mehhanism on teadmata. Kroonilise C-hepatiidiga monoteraapiat ribaviriini suukaudsete ravimvormidega on uuritud mitmetes kliinilistes uuringutes. Nende uuringute tulemused näitasid, et ribaviriini monoteraapia ei elimineeri hepatiidiviirust (HCV-RNA) ning ei paranda maksa histoloogilist pilti pärast 6...12-kuulist ravi ja 6 kuud pärast ravi lõppu.

Kliinilise efektiivsus ja ohutus

Käesolevas ravimi omaduste kokkuvõttes on üksikasjalikult selgitatud vaid Rebetoli kasutamist alates esmasest kasutamisest koos alfa-2b-(peg)interferooniga.

Lapsed

Rebetol kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3...17-aastased lapsed ja noorukid osalesid mitmekeskuselises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoormuse alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi Rebetoliga 15 mg/kg ööpäevas ja pegüleeritud alfa-2b-interferooni 60 µg/m² üks kord nädalas. Kõiki patsiente jälgiti pärast ravi 24 nädala jooksul. Ravi sai kokku 107 patsienti, kellest 52% olid naissoost, 89% valgenahalised, 67% HCV genotüüp 1-ga ja 63% olid < 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge kuni mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste ja võimalike kõrvaltoimete kohta, tuleb selle populatsiooni korral Rebetoli ja pegüleeritud alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8). Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 6**.

Tabel 6. Püsiv viroloogiline ravivastus (n ^{a,b} (%)) eelnevalt ravi mittesaanud lastel ja noorukitel genotüübi ja ravi kestuse järgi – kõik uuritavad n = 107		
	24 nädalat	48 nädalat
Kõik genotüübid	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotüüp 1	-	38/72 (53%)
Genotüüp 2	14/15 (93%)	-
Genotüüp 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotüüp 4	-	4/5 (80%)

a: ravivastus oli määratletud kui tuvastamatu HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine avastamispää = 125 RÜ/ml.

b: n = ravivastuse saavutanud/antud genotüübiga uuritavate arv ja määratud ravi kestus.

c: genotüübiga 3 ja madala viiruskoormusega (< 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui genotüübiga 3 ja kõrge viiruskoormusega (≥ 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

Rebetol kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga

Kahes mitmekeskeselises uuringus osalenud 3...16-aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR-i meetodiga), said 1 aasta jooksul ravi Rebetoliga 15 mg/kg ööpäevas ja alfa-2b-interferooniga 3 miljonit RÜ/m² kolm korda nädalas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57% meessoost, 80% valge rassi esindajaid, 78% genotüübiga 1 ja 64% olid ≤ 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kahes mitmekeskeselises uuringus oli püsiva viroloogilise ravivastuse (PVR-i) määr lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele (vt tabel 7). Kuna nendes kahes mitmekeskeselises uuringus puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu, tuleb selle populatsiooni korral Rebetoli ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kasu ja ohu vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 4.8). Uuringu tulemused on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Püsiv viroloogiline ravivastus: eelnevalt ravimata lapsed ja noorukid	
	Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas + alfa-2b-interferoon 3 miljonit RÜ/m² 3 korda nädalas
Üldine ravivastus ^a (n = 118)	54 (46%)*
Genotüüp 1 (n = 92)	33 (36%)*
Genotüüp 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

* Patsientide arv (%).

a. Määratletud kui teadusliku RT-PCR-i meetodiga määratud HCV-RNA tase allpool avastamispääri ravi lõpus ja jälgimisperioodi vältel.

Pikaajalise efektiivsuse andmed

Rebetol kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 94 last kroonilise C-hepatiidiga pärast ravi ühes mitmekeskeselises uuringus. Neist kuuekümne kolmel oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 24 või 48-nädalast ravi alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga. 5 aasta möödumisel lõpetas uuringu kõigist uuringuga liitunudest 85% (80/94) ja püsivat ravivastust omanutest 86% (54/63). 5-aastase jälgimisperioodi jooksul ei tekkinud retsidiivi ühelgi PVR-iga lapsel.

Rebetol kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 97 last kroonilise C-hepatiidiga pärast ravi kahes varem nimetatud mitmekeskeselises uuringus. Selle uuringu lõpetas seitskümend protsenti (68/97) kõigist kaasatud uuritavatest, kellest 75%-l (42/56) oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 48-nädalast alfa-2b-interferoon- ja ribaviriinravi. Pikaajalise jälgimise jooksul pärast alfa-2b-interferoon- ja ribaviriinravi lõpetamist säilis püsiv viroloogiline ravivastus kõigil peale ühe lapse. Kaplani-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta lastel, keda raviti alfa-2b-interferooni ja

ribaviriiniga, on 98% (95% CI: 95...100%). Lisaks sellele püsis 98%-l (51/52) 24. jälgimisinädalal normaalse ALAT tasemega uuritavatest normaalne ALAT tase viimasel visiidil.

Kroonilise C-hepatiidi ravi käigus mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni ja Rebetoliga saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ribaviriini üksikannusega ristuuringus tervetel täiskasvanutel leiti, et ravimvormid kapsel ja suukaudne lahus on bioekvivalentsed.

Imendumine

Ribaviriin imendub ühekordse annuse suukaudsel manustamisel kiiresti (keskmine $T_{max} = 1,5$ tundi) ning jaotub kiiresti, kuid eliminatsioonifaas on aeglane (ühekordse annuse imendumise, jaotumise ja eliminatsiooni poolväärtusajad on vastavalt 0,05; 3,73 ja 79 tundi). Imendumine on ulatuslik, umbes 10% radioaktiivselt märgistatud manustatud annusest eritub väljaheitega. Esmase maksapassaaži tõttu on biosaadavus ligikaudu 45...65%. Ühekordse 200...1200 mg ribaviriini annuse ja AUC_{0-12h} vahel on lineaarne sõltuvus. Jaotusruumala on umbes 5000 l. Ribaviriin ei seonu plasmavalkudega.

Jaotumine

Ribaviriini plasmavälist transporti on kõige rohkem uuritud erütrotsüütidel ja on tehtud kindlaks, et see toimub peamiselt e_s -tüüpi nukleosiidi transporterite vahendusel. Sellist tüüpi transportereid esineb peaaegu kõigis rakutüüpides ja sellega seletub ribaviriini ulatuslik jaotumine organismis. Ribaviriini kontsentratsioonide suhe täisveres ja plasmas on umbes 60 : 1; ülejäänud veres leiduv ribaviriin on seotud erütrotsüütides ribaviriini nukleotiididena.

Biotransformatsioon

Ribaviriin metaboliseerub kahel teel: 1) pöörduv fosforüleerimine; 2) degradatsioon deribosüleerimise ja amiidide hüdrolyüsiga, mis annab triasoolkarboksühappe metaboliidi. Nii ribaviriin kui ka selle triasoolkarboksamiid- ja triasoolkarboksüülhappe metaboliidid erituvad neerude kaudu.

Pärast suukaudse üksikannuse manustamist esinevad ribaviriini farmakokineetikas suured inter- ja intraindividuaalsed erinevused (nii AUC kui ka C_{max} intraindividuaalne varieeruvus on ligikaudu 30%), mis võivad olla tingitud ulatuslikust esmasest maksapassaažist ja jaotumisest organismis.

Eritumine

Kestval manustamisel kumuleerub ribaviriin ulatuslikult plasmas, mitmekordsete annuste ja ühekordse annuse AUC_{0-12h} suhe on 6-kordne. Suukaudsel manustamisel 600 mg 2 korda ööpäevas saavutati ribaviriini tasakaalukontsentratsioon umbes 4 nädalaga; keskmine tasakaalukontsentratsioon plasmas oli ligikaudu 2200 ng/ml. Manustamise lõpetamisel oli poolväärtusaeg ligikaudu 298 tundi, mis tõenäoliselt peegeldab plasmavälist aeglast eliminatsiooni.

Ülekandumine seemnevedelikku

Ribaviriini ülekandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini kontsentratsioon on umbes kaks korda suurem seemnevedelikus kui vereseerumis. Siiski on ribaviriini süsteemset toimet naissoost partnerile pärast suguühet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks, võrreldes ribaviriini terapeutilise kontsentratsiooniga plasmas.

Toidu mõju

Ühekordse suukaudse ribaviriini annuse biosaadavus suurenes samaaegsel manustamisel koos rasvase söögiga (AUC_{0-12h} ja C_{max} suurenesid 70%). On võimalik, et biosaadavus suurenes selles uuringus

ribaviriini aeglustunud transpordi või mao pH muutuste tõttu. Ühekordse annusega uuringute kliiniline tähendus on teadmata. Kesksetes kliinilise efektiivsuse uuringutes instrueeriti patsiente annustama ribaviriini koos toiduga, et saavutada ribaviriini maksimaalset kontsentratsiooni plasmas.

Neerufunktsioon

Vastavalt avaldatud andmetele on neerupuudulikkusega patsientidel on ühekordse ribaviriini annuse farmakokineetika muutunud (suurenenud AUC_{0-24} ja C_{max}) võrreldes kontrollrühmaga (kreatiniinikliirens > 90 ml/min). Uuritavatel, kellel kreatiniini kliirens oli vahemikus 10 ja 30 ml/min, oli keskmine AUC_{0-24} võrreldes kontrollrühmaga kolm korda suurem. Uuritavatel, kellel kreatiniini kliirens oli vahemikus 30 ja 50 ml/min, oli AUC_{0-24} võrreldes kontrollrühmaga kaks korda kõrgem, kuna ravimi kliirens neil patsientidel on vähenenud. Ribaviriin ei ole hemodialüüsitav.

Maksafunktsioon

Ribaviriini ühekordse annuse farmakokineetika kerge, mõõduka või raske maksa düsfunktsiooni korral (Childi-Pugh' klassifikatsiooni järgi A, B või C) on sarnane normaalsele.

Lapsed

Rebetol kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga

Rebetoli ja alfa-2b-peginterferooni mitmeannuselist farmakokineetilist profiili kroonilise C-hepatiidiga lastel ja noorukitel on hinnatud ühe kliinilise uuringu käigus. Lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad keha pindala järgi kohandatud alfa-2b-peginterferooni annuseid $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$ nädalas, on annustamisintervalli jooksul oodata 58% (90% CI: 141...177%) suuremat logaritmiliselt teisendatud ekspositsiooniteguri väärtust, kui täheldati täiskasvanutel, kes said $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ nädalas. Selles uuringus oli Rebetoli (kohandatud annuses) farmakokineetika sarnane sellele, millest teatati eelnevas Rebetoli ja alfa-2b-interferooni kombinatsiooniga läbi viidud uuringus lapse- ja noorukieas patsientidel ja täiskasvanutel.

Rebetol kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga

Rebetoli kapslite ja alfa-2b-interferooni mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5...16-aastastel lastel ja noorukitel on kokkuvõetuna ära toodud **tabelis 8**. Rebetoli ja alfa-2b-interferooni (kohandatud annuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

Tabel 8. Keskmine (% CV) Rebetoli kapslite ja alfa-2b-interferooni mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel		
NÄITAJA	Rebetol 15 mg/kg/ööpäevas jagatuna 2 annuseks (n = 17)	Alfa-2b-interferoon 3 miljonit RÜ/m ² 3 korda nädalas (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC^*	29 774 (26)	622 (48)
Jälgitav kliirens l/h/kg	0,27 (27)	ei ole tehtud

* AUC_{12} (ng•h/ml) Rebetoli; AUC_{0-24} (RÜ•h/ml) alfa-2b-interferooni jaoks

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ribaviriin

Ribaviriin on teratogeenne ja/või embrüotoksiline kõigi loomaliikide suhtes, kellel on uuringuid läbi viidud, annustes, mis on inimesele soovitatavast annusest palju madalamad. On tekkinud kolju, suulae, silma, alalõua, jäsemete, skeleti ja seedetrakti väärarenguid. Teratogeense toime esinemissagedus ja ulatus suurenesid ribaviriini annuse suurendamisel. Loote ja järglaste elulemus vähenes.

Juveniilse toksilisuse uuringus rottidel ilmnas rotipoegadel, keda raviti 7. kuni 63. postnataalsel päeval ribaviriini annustega 10, 25 ja 50 mg/kg kohta, annusest sõltuv kogukasvu vähenemine, mis hiljem avaldus väikese vähenemisena kehakaalus, pea-saba pikkuses ja luupikkuses. Taastusperioodi lõpuks

olid sääre- ja reieluu muutused minimaalsed, kuigi üldjuhul statistiliselt olulised võrreldes kontrollnäitudega isasloomadel kõikide annuste korral ning emasloomadel kontrollnäitudega võrreldes kahe kõrgema annuse korral. Histopatoloogilisi toimeid luudel ei täheldatud. Neuroloogilis-käitumusliku või reproduktiivse arenguga seoses ribaviriini toimeid ei leitud. Rotipoeagadel saavutatud plasmakontsentratsioonid olid väiksemad inimesel terapeutiliste annustega saadud plasmakontsentratsioonidest.

Loomkatsetes on ribaviriini toksilisust näidatud esmajoones erütrotsüütidele. Aneemia kujuneb välja üsna kiiresti pärast manustamise alustamist, kuid on pöörduv ravi katkestamisel.

3 ja 6 kuud kestnud uuringud hiirtel ribaviriini indutseeritud testikulaarsete ja spermamuutuste selgitamiseks näitasid, et sperma ebanormaalsused kujunevad välja 15 mg/kg ja suuremate annustega. Ravimi nimetatud annustest põhjustatud süsteemne ekspositsioon loomal oli palju madalam terapeutiliste annustega saavutatavast tasemest inimesel. Ravi lõpetamisel kulub ribaviriinist indutseeritud testikulaarse toksilisuse kadumiseks üks või kaks spermatogeenset tsüklit (vt lõik 4.6).

Genotoksilisuse uuringud on näidanud, et ribaviriinil on teatav genotoksiline toime. Ribaviriin oli aktiivne Balb/3T3 *in vitro* transformatsiooni analüüsis. Ribaviriini genotoksiline aktiivsus oli jälgitav hiire lümfoomi katses ja annustes 20...200 mg/kg hiire mikronukleuse katses. Dominantse letaalsuse katse rottidel oli negatiivne, viidates sellele, et rotil tekkivad mutatsioonid ei ole isaslooma gameetide poolt edasikantavad.

Traditsioonilised kartsinogeensuse uuringud närilistel ravimi madala süsteemse ekspositsiooni tingimustes, võrreldes terapeutilise süsteemse ekspositsiooniga inimesel (rottidel faktor 0,1 ja hiirtel 1), ei näidanud ribaviriini tumorigeensust. Lisaks ei tekitanud ribaviriin kasvaja 26-nädalases kartsinogeensuse uuringus heterosügootse p53(+/-) hiiremudeliga maksimaalselt talutavas annuses 300 mg/kg (plasma ekspositsioonifaktor ligikaudu 2,5 võrreldes eksponeeritusega inimesel). Nende uuringute põhjal ei ole ribaviriin tõenäoliselt inimesele kartsinogeenne.

Ribaviriin koos interferooniga

Ribaviriini ja alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooni kombineeritud manustamisel ei tekkinud ühtegi lisatoimet, mida ei oleks näidatud kõigi toimeainetega eraldi. Peamine kõrvaltoime oli mööduv kerge või möödukas aneemia, mis oli raskem kui toimeainete poolt eraldi põhjustatud aneemia.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraat
Veevaba sidrunhape
Naatriumbensoaat (E211)
Glütserool
Sahharoos
Vedel sorbitool (kristalliseeruv) (E420)
Propüleenglükool (E1520)
Destilleeritud vesi
Naturaalne ja kunstlik närimiskummi aroomaine, mis sisaldab bensüülalkoholi (E1519) ja propüleenglükooli

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast esmast avamist kasutada ühe kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimi pakendi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Rebetoli suukaudne lahus 100 ml on pakendatud 118 ml merevaigukollasest klaasist pudelisse (IV tüüpi värviline EP klaas, *Ph. Eur.*).

Lastekindlal korgil on sisemine ja välimine polüpropüleenist kate.

10 ml suukaudne annustamissüstal koosneb naturaalsest polüetüleenist silindrist ja valgest polüstüreenist varbkolvist. Kalibreering on märgistatud 0,5 ml intervallidega vahemikus 1,5 ml kuni 10 ml.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/107/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.01.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.04.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Kõvakapslite ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Suukaudse lahuse ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**REBETOL – 84, 112, 140, 168 kõvakapslit****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rebetol 200 mg kõvakapslid
ribaviiriin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 200 mg ribaviiriini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

84 kõvakapslit
112 kõvakapslit
140 kõvakapslit
168 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

rebetol 200 mg kapslid.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÕTKOOD
--

Lisatud on 2D-võõtkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Vahetu sisepakend (blistri foolium)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebetol 200 mg kapslid
ribaviiriin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Rebetoli suukaudne lahus 40 mg/ml****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rebetol 40 mg/ml suukaudne lahus
ribaviiriin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml suukaudset lahust sisaldab 40 mg ribaviriini.

3. ABIAINED

Sisaldab bensüülalkoholi, propüleenglükooli, naatriumbensoaati, naatriumi, vedelat sorbitooli (kristalliseeruv), sahharoosi.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

suukaudne lahus

1 pudel 100 ml

10 ml suukaudse annustamise süstal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/107/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rebetol 40 mg/ml suukaudne lahus

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**Rebetoli suukaudne lahus 40 mg/ml****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rebetol 40 mg/ml suukaudne lahus
ribaviiriin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml suukaudset lahust sisaldab 40 mg ribaviiriini.

3. ABIAINED

Sisaldab bensüülalkoholi, propüleenglükooli, naatriumbensoaati, naatriumi, vedelat sorbitooli (kristalliseeruv), sahharoosi.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

suukaudne lahus
100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/107/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÕTKOOD
--

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rebetol 200 mg kõvakapslid ribaviriin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rebetol ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rebetoli kasutamist
3. Kuidas Rebetoli kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rebetoli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rebetol ja milleks seda kasutatakse

Rebetol sisaldab toimeainet ribaviriin. See ravim peatab C-hepatiidi viiruse paljunemist. Rebetoli ei tohi kasutada iseseisva ravimina.

Sõltuvalt teie C-hepatiidi viiruse genotüübist võib teie arst otsustada teid ravida, kombineerides seda ravimit teiste ravimitega. Ravile võib olla täiendavaid piiranguid lähtuvalt sellest, kas teil on või ei ole eelnevalt ravitud kroonilise C-hepatiidi nakkust. Teie arst valib sobivaima ravikuuri.

Rebetoli kombinatsiooni teiste ravimitega kasutatakse täiskasvanud patsientide raviks, kellel on krooniline C-hepatiidi viiruse (*hepatitis C virus*, HCV) nakkus.

Rebetoli võib kasutada lastel (3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid), kes on eelnevalt ravimata ja kellel puudub tõsine maksahaigus.

Lastele ja noorukitele, kes kaaluvad vähem kui 47 kg, on saadaval ravimi lahusevorm.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

2. Mida on vaja teada enne Rebetoli kasutamist

Rebetoli ei tohi võtta

Rebetoli ei tohi võtta, kui midagi järgnevast kehtib teie või teie eestkostel oleva lapse kohta.

Kui te ei ole milleski kindel, **pidage enne Rebetoli võtmist nõu oma arsti või apteekriga.**

- olete ribaviriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- olete **rased või kavatsete rasestuda** (vt lõik „Rasedus ja imetamine”);
- **toidate rinnaga last**;
- teil on olnud tõsine **südameprobleem** viimase 6 kuu jooksul;
- teil on **verehaigus**, näiteks aneemia (madal vererakkude arv), talasseemia, sirprakuline aneemia;

Meeldetuletus. Palun lugege lõiku „Ei tohi võtta” teiste ravimite pakendite infolehtedest, enne kui hakkate neid kasutama kombinatsioonis selle ravimiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mitmed tõsised kõrvaltoimed on seotud ka ribaviriini ja alfa-(peg)interferooni kooskasutamisega.

Need on:

- Psühhiaatrilised- ja kesknärvisüsteemi häired (nt depressioon, suitsiidimõtted, suitsiidkatsed, agressiivne käitumine jne). Vajate erakorralist meditsiinilist abi, kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapumõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.
- Tõsised silmahaigused
- Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi esines patsientidel, kes said Rebetoli kombinatsioonis alfa-2b-(peg)interferooniga. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõnedel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.
- Mõndadel lastel ja noorukitel võib tekkida võimetus saavutada täielikku täiskasvanu pikkuskasvu.
- Kilpnäärmehormooni (TSH) taseme tõus lastel ja noorukitel.

Lapsed

Kui hooldate last ja teie arst otsustab kombinatsioonravi alfa-2b-(peg)interferooni või alfa-2b-interferooniga mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil võib olla pöördumatu.

Lisaks eelnevale on Rebetoli võtvatel patsientidel esinenud järgmist:

Hemolüüs: Rebetol võib põhjustada aneemiat tekitavat punaliblede lagunemist, mis võib põhjustada südame funktsioonihäire või süvendada südamehaiguse sümptomeid.

Pantsütopeeniat: Rebetol võib koos peginterferooniga kasutamisel põhjustada trombotsüütide (vereliistakute) ning puna- ja valgeliblede arvu vähenemist.

Vere, neerude ja maksa funktsiooni hindamiseks tehakse **teatud vereanalüüsid**.

- Arst teeb vereanalüüsi regulaarselt, et teada, kas see ravi toimib.
- Sõltuvalt vereanalüüside tulemustest võib arst muuta kõvakapslite arvu, mida te võtate või võtab teie hooldatav laps, samuti võib ta määrata selle ravimi muu suurusega pakendi või muuta ravi kestust.
- Kui teil on või tekivad rasked neeru- või maksaprobleemid, siis see ravi peatatakse.

Otsige **otsekohe** meditsiinilist abi, kui teil tekivad selle ravimi võtmise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (näiteks hingamisraskus, kähisev hingamine või nõgestõbi).

Pidage nõu oma arstiga, kui te (või teie eestkostel olev laps):

- olete **sünnitamis**as naine (vt lõik „Rasedus ja imetamine”);
- olete **mees** ja teie naissoost partner on sünnitamisas (vt lõik „Rasedus ja imetamine”);
- kui teil on eelnevalt esinenud **südame** seisund või teil on südamehaigus;
- kui teil on lisaks C-hepatiidile veel probleeme **maksaga**;
- kui teil on **neeruprobleemid**;
- teil on **HIV** (inimese immuunpuudulikkuse viirus) või teil on esinenud muid immuunsüsteemi häireid.

Üksikasjalikumad teavet nende ohutusega seotud probleemide kohta saate alfa-(peg)interferoon pakendi infolehest.

Meeldetuletus. Enne kui alustate kombinatsioonravi, lugege palun Rebetoliga kombinatsioonis kasutatavate ravimite infolehtedest lõiku „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Kui laps kaalub vähem kui 47 kg või ei suuda kapslit neelata, on olemas ka Rebetoli suukaudne lahus.

Muud ravimid ja Rebetol

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te (või teie eestkostel olev laps) võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta:

- asatiopriini, ravimit, mis surub alla immuunsüsteemi; selle ravimi kasutamine koos Rebetoliga võib tõsta raskete verehaiguste tekkeriski;
- inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) vastaseid ravimeid (nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoriga (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, **NRTI**) ja/või saate kombineeritud retroviiruste vastast ravi (*combined anti-retroviral therapy*, **cART**)):
 - selle ravimi võtmine kombinatsioonis alfainterferooni ja HIV-vastase ravimiga võib suurendada riski laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ja kõrvalekallete tekkeks veres (punaste vereliblede, mis kannavad hapnikku, teatud valgete vereliblede, mis võitlevad nakkustega, ja verd hüübima panevate rakkude, mida nimetatakse vereliistakuteks, arvu langus);
 - **zidovudiini** või **stavudiini** osas on teadmata, kas see ravim võib mõjutada nende ravimite toimet. Seetõttu kontrollitakse regulaarselt teie vereanalüüse, veendumaks, et HIV-infektsioon ei ole ägenenud. Kui haigus siiski ägeneb, otsustab teie arst, kas Rebetol-ravi on vaja muuta või mitte. Lisaks, patsientidel, kes saavad **zidovudiini** ja ribaviriini kombinatsioonis **koos alfainterferoonidega**, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus). Seetõttu ei ole zidovudiini ja ribaviriini kasutamine kombinatsioonis alfainterferoonidega soovitatav;
 - laktatsidoosi (piimhappe kuhjumine organismis) ja pankreatiidi riski tõttu ei ole **ribaviriini ja didanosini** kasutamine soovitatav ning vältida tuleb **ribaviriini ja stavudiini** kasutamist;
 - kaugelearenenud maksahaigusega koinfitseerunud patsientidel, kes saavad cART-i, on suurenenud oht maksafunktsiooni halvenemiseks. Selles patsientide alarühmas võib ainult alfainterferooni või kombinatsioonis koos ribaviriiniga lisamine raviskeemi seda riski suurendada.

Meeldetuletus. Enne kui alustate kombinatsioonravi selle ravimiga, lugege palun Rebetoliga kombinatsioonis kasutatavate ravimite infolehtedest lõiku „Muud ravimid“.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete **rased**, ei tohi te seda ravimit võtta. See ravim võib teie sündimata last (loodet) väga raskelt kahjustada.

Nii naissoost kui ka meessoost patsiendid peavad vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles **spetsiaalseid ettevaatusabinõusid**:

- **Sünnitamiseas naine või naine:**
Teie rasedustest peab olema negatiivne enne ravi alustamist, igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja 9 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 9 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- **Mees:**
Te ei tohi olla **kondoomi kasutamata** seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi.
Kui teie naissoost partner ei ole rased, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.
Teie või teie naispartner peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ravi vältel Rebetoliga ning 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt (vt lõik „Rebetoli ei tohi võtta“).

Kui te **toidate last rinnaga**, ei tohi te seda ravimit kasutada. Lõpetage rinnaga toitmine enne ravi alustamist selle ravimiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta autojuhtimist ega võimet töötada masinatega; küll aga võivad Rebetoliga koos kasutatavad teised ravimid mõjutada teie võimet juhtida autot või töötada masinatega. Seetõttu ärge

juhtige autot ja hoiduge masinate käsitlemisest, kui te tunnete ravist tingituna väsimust, unisust või segasust.

Rebetol sisaldab laktoosi

Iga kapsel sisaldab vähesel hulgal **laktoosi**.

Kui arst on teile öelnud, et te **ei talu teatud suhkruid**, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Rebetol sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Rebetoli kasutada

Üldine informatsioon selle ravimi võtmise kohta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke soovitatust suuremat annust ja võtke ravimit nii kaua, kui seda on välja kirjutatud.

Arst on määranud teile selle ravimi sobivad annused sõltuvalt sellest, kui suur on teie või teie eestkostel oleva lapse kehakaal.

Täiskasvanud

Rebetoli soovitatav annus ja ravi kestus sõltub patsiendi kehakaalust ja Rebetoliga koos kasutatavatest ravimitest.

Lapsed ja noorukid

Annustamine üle 3-aastastel lastel ja noorukitel sõltub kehakaalust ja koos Rebetoliga kasutatavatest ravimitest. Soovituslik annus koos alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga on toodud allolevas tabelis.

Rebetoli annus sõltuvalt kehakaalust, kui kasutatakse kombinatsioonis alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga üle 3-aastastel lastel ja noorukitel		
Kui laps/nooruk kaalub (kg)	Rebetoli tavaline ööpäevane annus	200 mg kapslite arv
47...49	600 mg	1 kapsel hommikul ja 2 kapslit õhtul
50...65	800 mg	2 kapslit hommikul ja 2 kapslit õhtul
> 65	Vt täiskasvanu annus	

Võtke ettenähtud annus suukaudselt, koos veega ja söögi ajal. Ärge kõvakapsleid näride. Lastele ja noorukitele, kes ei suuda kõvakapsleid neelata, on saadaval selle ravimi suukaudne lahus.

Meeldetuletus. Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimitega C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks. Täieliku informatsiooni saamiseks lugege kindlasti lõiku „Kuidas kasutada“ Rebetoliga kombinatsioonis kasutatavate ravimite pakendi infolehest.

Kui te võtate Rebetoli rohkem kui ette nähtud

Informeerige sellest võimalikult kiiresti oma arsti või apteekrit.

Kui te unustate Rebetoli võtta

Võtke/manustage sama päeva jooksul unustatud annus nii ruttu kui võimalik. Kui terve päev on möödunud, konsulteerige arstiga. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim kombinatsioonis teiste ravimitega põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik soovimatud toimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemisel osutada vajalikuks arstiabi.

Selles lõigus loetletud kõrvaltoimeid täheldati peamiselt ribaviriini kasutamisel kombinatsioonis interferooni sisaldavate ravimitega.

Kui seda ravimit kasutati täiskasvanute kliinilistes uuringutes kombinatsioonis teiste C-hepatiidi ravimitega (nimetatakse ka otsese toimega viirusvastasteks aineteks), olid selle ravimi kasutamisega seotud kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed aneemia (vere punaliblede väike arv), iiveldus, oksendamine, väsimus, kurnatus, unetus (unehäired), köha, hingeldus, sügelus ja lööve.

Lugege ka koos ribaviriiniga kasutatavate teiste ravimite pakendi infolehti, et saada teavet nende ravimite kõrvaltoimete kohta.

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui te märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest, mis tekivad kombinatsioonravi ajal teiste ravimitega:

- valu rinnus või püsiv köha, muutused teie südame löögisageduses, minestus;
- segasus, depressiivne meeleolu, enesetapumõtted või agressiivne käitumine, enesetapukatse, teiste inimeste elu ohustamise mõtted;
- tuimus- või kihelustunne;
- unehäired, mõtlemis- või kontsentreerumiskeskused;
- tugev kõhuvalu, must või tõrvasarnane väljaheide, veri väljaheites või uriinis, valu alaseljas või küljes;
- valulik või raskendatud urineerimine;
- tugev ninaverejooks;
- palavik või külmavärinad, mis algavad pärast mõnenädalast ravi;
- nägemis- või kuulmisprobleemid;
- raske nahalööve või punetus.

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud **täiskasvanutel** selle ravimi kõvakapslite ja alfainterferooni sisaldava ravimi kombinatsioonravi ajal:

Väga sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- punaste vererakkude arvu vähenemine (mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust), neutrofiilide arvu vähenemine (mis võib muuta teid erinevatele infektsioonidele vastuvõtlikumaks);
- kontsentreerumishäired, ärevus- või närvilisustunne, meeleolu kõikumine, masendustunne või ärrituvus, väsimus, uinumiskeskused või unetus;
- köha, suukuivus, farüngiit (kurguvalu);
- kõhulahtisus, pearinglus, palavik, gripisarnased sümptomid, peavalu, iiveldus, raputavad külmavärinad, viirusinfektsioon, oksendamine, nõrkus;
- isukaotus, kehakaalu langus, kõhuvalu;
- kuiv nahk, ärritus, juuste väljalangemine, kihelus, lihasvalu, lihasvalud, valu liigestes ja lihastes, lööve.

Sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- vereliistakuteks nimetatavate vere hüübimist põhjustavate rakkude arvu vähenemine, mis võib põhjustada kergesti tekkivaid verevalumeid ja spontaanseid verejookse; lümfotsüütideks nimetatavate teatud valgete vererakkude, mis aitavad võidelda infektsiooniga, arvu vähenemine; kilpnäärme aktiivsuse langus (mis võib teil põhjustada väsimustunnet, masendust, suurenenud külmakartlikkust ja teisi sümptomeid); veresuhkru või kusiha (nagu podagra korral) sisalduse suurenemine veres; madal kaltsiumi tase veres; raske aneemia;

- seen- või bakteriaalsed infektsioonid, nutt, agitatsioon, amneesia, mälu kahjustus, närvilisus, ebanormaalne käitumine, agressiivne käitumine, viha, segasustunne, huvipuudus, vaimne häire, meeleolu muutused, ebatavalised unenäod, enesevigastuse soov, unisus, unehäired, huvipuudus seksi vastu või seksuaalne võimetus, peapööritus (pöörlemistunne);
- hägune või ebanormaalne nägemine, ärritus või valu või infektsioon silmas, silmade kuivus või pisaravool, kuulmishäired või hääle muutus, helin kõrvus, infektsioon kõrvas, kõrvavalu, ohatis (*herpes simplex*), maitsetundlikkuse muutus, maitsetundlikkuse kadu, veritsevad igemed või haavandid suus, põletav tunne keelel, haavandid keelel, igemepõletik, probleemid hammastega, migreen, hingamisteede infektsioonid, sinusiit, ninaverejooks, ebaproduktiivne köha, kiire või raske hingamine, kinnine või vesine nina, janu, hamba kahjustus;
- südamekahin (südamelöökide ebanormaalne kõla), valu või ebamugavustunne rinnus, minestustunne, halb enesetunne, õhetus, suurenenud higistamine, talumatus kuumas suhtes ja liigne higistamine, madal või kõrge vererõhk, südamepekslemine (südame tagumine), kiire südamelöögisagedus;
- kõhu turse, kõhukinnisus, seedehäire, sooltegaasid (gaaside väljumine), suurenenud söögiisu, ärritatud käärsool, eesnäärme ärritus, kollatõbi (kollane nahk), vedel väljaheide, valu paremal roiete piirkonnas, suurenenud maks, maoärritus, sagenenud urineerimisvajadus, tavalisest suurem uriini hulk, kuseteede infektsioon, uriini muutused;
- raske, ebaregulaarne menstruatsioon või menstruatsiooni puudumine, ebatavaliselt tugev ja pikenenud menstruatsioon, valulik menstruatsioon, munasarjade või tupe häire, valu rinnanäärmes, erektsioonihäire;
- ebanormaalne juuksestruktuur, akne, artriit, verevalumid, ekseem (põletikuline, punetav, kihelev ja kuiv nahk koos võimalike leemetavate kahjustustega), nõgeslööve, suurenenud või vähenenud puutetundlikkus, küünte kahjustused, lihasspasimid, tuimus- või kihelustunne, valu jäsemes, valu liigestes, käte värisemine, psoriaas, paistes või turses käed ja pahklud, tundlikkus päikesevalgusele, nahapinnast kõrgemate täpikujuliste elementidega lööve, nahapunetus või -kahjustus, näo turse, näärmete turse (lümfisõlmede turse), lihaspinge, tuumor (mittespetsiifiline), tasakaaluhäired kõndimisel, vee sisalduse häired.

Aeg-ajalt teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- olematute asjade kuulmine või nägemine;
- südameatakk, paanikahoog;
- ülitundlikkusreaktsioon ravimi suhtes;
- kõhunäärme põletik, luuvalu, suhkurtõbi;
- lihasnõrkus.

Harva teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- haigushoog (krampid);
- kopsupõletik;
- reumatoidartriit, neeruprobleemid;
- tume või verine väljaheide, tugev kõhuvalu;
- sarkoidoos (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kehakaalu langus, liigesevalu ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse);
- vaskuliit.

Väga harva teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- enesetapp,
- insult (aju vereringehäire).

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- teiste inimeste elu ohustamise mõtted;
- maania (liigne või mõistmatu entusiasm);
- perikardiit (südamepauna põletik), perikardi efusioon (vedeliku kogum, mis tekib perikardi (südamepauna) ja südame vahele);
- keele värvuse muutus.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud selle ravimi ja alfa-2b-interferooni sisaldava ravimi kombinatsioonravi kasutamisel **lastel ja noorukitel**:

Väga sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- punaste vererakkude arvu vähenemine (mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust), neutrofiilide arvu vähenemine (mis võib muuta teid erinevatele infektsioonidele vastuvõtlikumaks);
- kilpnäärme aktiivsuse vähenemine (mis võib põhjustada väsimustunnet, depressiooni, suurenenud tundlikkust külma suhtes ja teisi sümptomeid);
- masendustunne või ärrituvus, ebamugavustunne kõhus, halb enesetunne, meeleolu kõikumine, väsimustunne, uinumis- või magamisraskused, viirusinfektsioon, nõrkus;
- kõhulahtisus, pearinglus, palavik, gripilaadsed sümptomid, peavalu, isu kaotus või suurenenud söögiisu, kehakaalu vähenemine, kasvukiiruse vähenemine (pikkuses ja kehakaalus), valu parempoolsete roiete ümbruses, farüngiit (kurguvalu), raputavad külmavärinad, kõhuvalu, oksendamine;
- kuiv nahk, juustekadu, ärritus, kihelus, lihasvalu, valud lihastes, valu liigestes ja lihastes, lööve.

Sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- vereliistakuteks nimetatavate vere hüübimist põhjustavate rakkude arvu vähenemine (see võib põhjustada kergesti tekkivaid verevalumeid ja spontaanseid verejookse);
- triglütseriidide liig veres, kusihaigete liig veres (nagu podagra korral), kilpnäärme aktiivsuse suurenemine (mis võib põhjustada närvilisust, kuumatunnet ja ülemäärast higistamist, kehakaalu vähenemist, südamepekslemist, värinaid);
- agitatsioon, viha, agressiivne käitumine, käitumishäire, keskendumisraskused, emotsionaalne ebastabiilsus, minestamine, ärevus- või närvilisustunne, külmatunne, segasustunne, rahutustunne, unisus, huvi või tähelepanu puudumine, meeleolumuutused, valu, halb une kvaliteet, uneskõndimine, suitsiidikatse, unehäired, ebatavalised unenäod, soov ennast vigastada;
- bakteriaalsed infektsioonid, tavaline külmetus, seeninfektsioonid, ebanormaalne nägemine, kuivad silmad või pisaravool, infektsioon kõrvas, silma ärritus või valu või infektsioon, maitsetundlikkuse muutused, hääle muutumine, ohatis, kõha, igemepõletik, ninaverejooks, ninaärritus, valu suus, farüngiit (kurguvalu), kiire hingamine, hingamisteede infektsioonid, kestendavad huuled ja lõhed suunurkades, hingeldus, sinusiit, aevastamine, haavandid suus, haavandid keelel, kinnine või vesine nina, kurguvalu, hambavalu, hamba abstsess, hamba kahjustus, peapööritus (pöörlemistunne), nõrkus;
- valu rinnus, õhetus, palpitatsioonid (pekslevad südamelöögid), kiire südamelöögisagedus;
- maksa funktsiooni kõrvalekalded;
- maohappe refluks, seljavalu, voodimärgamine, kõhukinnisus, gastroösofageaalne või rektaalne häire, pidamatus, söögiisu suurenemine, mao ja soolte limaskestast põletik, maoärritus, vedel väljaheide;
- urineerimishäired, kuseteede infektsioon;
- raske või ebaregulaarne menstruatsioon või menstruatsiooni puudumine, ebatavaliselt raske ja pikenenud menstruatsioon, tupe häire, tupe põletik, valu munandites, meessugutunnuste areng;
- akne, verevalumid, ekseem (põletikuline, punetav, sügelev ja kuiv nahk võimalike leemetavate lüüsiididega), puuetundlikkuse suurenemine või vähenemine, suurenenud higistamine, lihaskiudude kasv, lihaspinge, jäseme valu, küünekahjustus, tuimus- või surisemistunne, kahvatu nahk, nahapinnast kõrgemate täpikujuliste elementidega lööve, värisemine käed, naha punetus või -kahjustus, naha värvuse muutus, naha tundlikkus päikesevalgusele, nahahaavand, tursed liigse vedeliku kogunemise tõttu, näärmete turse (lümfiõlmade turse), treemor, tuumor (mittespetsiifiline).

Aeg-ajalt teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- ebatavaline käitumine, emotsionaalne häire, hirm, õudusunenäod;
- silmalaua sisepinnaga piirneva limaskestast veritsus, hägune nägemine, unisus, valguskartus, kihelustunne silmades, näopiirkonna valu, põletikulised igemed;

- ebamugavustunne rinnus, hingamisraskused, kopsuinfektsioon, ebamugavustunne ninas, kopsupõletik, hingeldus;
- madal vererõhk;
- suurenenud maks;
- valulik menstruatsioon;
- kihelus päarakupiirkonnas (naaskelsabad või solkmed), villiline lööve, vähenenud puuetundlikkus, lihastõmbused, naha valulikkus, kahvatus, naha irdumine, punetus, turse.

Täiskasvanute, laste ja noorukite kohta on ka teateid katsetest ennast vigastada.

Selle ravimi kasutamisel kombinatsioonis alfainterferooni sisaldava ravimiga võib tekkida ka:

- aplastiline aneemia, puhtakujuline punaliblede aplaasia (seisund, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas). See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus;
- meelepetted;
- ülemiste ja alumiste hingamisteede infektsioon;
- kõhunäärme põletik;
- raskekujulised lööbed koos villidega suu, nina, silma ja teistel limaskestadel (multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom), toksiline epidermaalne nekrolüüs (naha pealmise kihi villistumine ning irdumine).

Selle ravimi ja alfainterferooni sisaldava ravimi kombinatsiooni korral on teatatud ka järgmistest kõrvaltoimetest:

- ebatavalised mõtted, olematute asjade kuulmine või nägemine, vaimse seisundi muutumine, meeltesegadus;
- angioödeem (käte, jalgade, pahklude, näo, huulte, suu või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust);
- Vogti-Koyanagi-Harada sündroom (autoimmuunne põletikuline häire, mis mõjutab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju kelmet);
- bronhokonstriktsioon ja anafülaksia (terve organismi raske allergiline reaktsioon), püsiv köha;
- silmaprobleemid, sealhulgas võrkkesta kahjustus, võrkkesta arteri sulgus, nägemisnärvi põletik, silma turse ja väikesed täpid nägemisväljas (valged ladestused võrkkestal);
- kõhupiirkonna suurenemine, kõrvetised, raskused või valulikkus roojamisel;
- ägedad allergilised reaktsioonid, sealhulgas urtikaaria (nõgestõbi), verevalumid, intensiivne valu jäsemes, valu sääres või reies, liikumisulatuse kadumine, jäikus, sarkoidoos (haigus, millele on iseloomulik püsiv palavik, kehakaalu langus, liigese valu ja turse, nahakahjustused ja tursunud näärmed).

See ravim kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga võib põhjustada ka:

- uriini tumenemist, hägustumist või värvumist ebatavalist värvi;
- hingamisraskusi, muutusi südamelöökidest, valu rinnus, valu vasaku käsivarre alaosas, valu lõualuus;
- teadvuse kadu;
- võimetust kasutada näolihaseid, näolihaste lõtvumist või lihasjõu kadu, puuetundlikkuse kadu;
- nägemise kadu.

Teie või teie hooldaja peate otsekohe helistama oma arstile, kui teil on mõni nendest kõrvaltoimetest.

Kui te olete **HCV/HIV-i koinfektsiooniga täiskasvanud patsient, kes saab HIV-vastast ravi**, võib selle ravimi ja alfa-peginterferooni lisamine suurendada maksa funktsiooni halvenemise riski (kombineeritud retroviirusevastane ravi, cART) ja suurendada riski laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ning verenahtajate kõrvalekallete (hapnikku kandvate vererakkude, teatud valgete vererakkude, mis võitlevad infektsioonide vastu ning vere hüübimist põhjustavate rakkude, ehk vereliistakute arvu vähenemine) tekkeks (NRTI).

HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel, kes saavad cART-i, on Rebetoli kõvakapslite ja alfa-2b-peginterferooni (ei ole nimetatud eespool täiskasvanute kõrvaltoimete all) kombinatsiooni kasutamisel ilmnunud järgnevad muud kõrvaltoimed:

- vähenenud söögiisu;
- seljavalu;
- CD4 lümfotsüütide arvu vähenemine;
- puudulik rasva ainevahetus;
- hepatiit;
- valu jäsemes;
- suu kandidoos (suu soor);
- mitmesugused vere laboratoorsete näitajate kõrvalekalded.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rebetoli säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge kasutage seda ravimit ilma eelnevalt arsti või apteekriga konsulteerimata, kui te täheldate mingeid muutusi kõvakapslite välimuses.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rebetol sisaldab

- Toimeaine on ribaviriin 200 mg.
- Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, laktoosmonohüdraat (40 mg), naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat. Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171). Kapsli märgistus: šellak, propüleenglükool (E1520), ammooniumhüdroksiid, värvaine (E132).

Kuidas Rebetol välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on valge, läbipaistmatu, sinise tindiga märgistatud kõvakapsel.

See ravim on saadaval erineva suurusega pakendites, mis sisaldavad 84, 112, 140 või 168 suukaudselt manustatavat 200 mg kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Arst kirjutab teile välja sobivaima suurusega pakendi.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rebetol 40 mg/ml suukaudne lahus ribaviriin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rebetol ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rebetoli kasutamist
3. Kuidas Rebetoli kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rebetoli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Pakendi infoleht sisaldab informatsiooni laste (3...17-aastaste laste ja noorukite) või nende vanemate või hooldajate jaoks.

1. Mis ravim on Rebetol ja milleks seda kasutatakse

Rebetol sisaldab toimeainet ribaviriin. See ravim peatab C-hepatiidi viiruse paljunemist. Rebetoli ei tohi kasutada iseseisva ravimina.

Rebetoli kombinatsiooni teiste ravimitega kasutatakse patsientide raviks, kellel on krooniline C-hepatiidi viiruse (*hepatitis C virus*, HCV) nakkus.

Rebetoli võib kasutada lastel (3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid), kes on eelnevalt ravimata ja kellel puudub tõsine maksahaigus.

2. Mida on vaja teada enne Rebetoli kasutamist

Rebetoli ei tohi võtta

Rebetoli ei tohi võtta, kui midagi järgnevast kehtib teie või teie eestkostel oleva lapse kohta.

Kui te ei ole milleski kindel, **pidage enne Rebetoli võtmist nõu oma arsti või apteekriga.**

- olete ribaviriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- olete **rased või kavatsete rasestuda** (vt lõik „Rasedus ja imetamine”);
- **toidate rinnaga last**;
- teil on olnud tõsine **südameprobleem** viimase 6 kuu jooksul;
- teil on **verehaigus**, näiteks aneemia (madal vererakkude arv), talasseemia, sirprakuline aneemia.

Meeldetuletus. Palun lugege lõiku „Ei tohi võtta” teiste ravimite pakendite infolehtedest, enne kui hakkate neid kasutama kombinatsioonis selle ravimiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mitmed tõsised kõrvaltoimed on seotud ka ribaviriini ja alfa(peg)interferooni kooskasutamisega. Need on:

- Psühhiaatrilised- ja kesknärvisüsteemi häired (nt depressioon, suitsiidimõtted, suitsiidkatsed, agressiivne käitumine jne). Vajate erakorralist meditsiinilist abi, kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapumõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.
- Tõsised silmahaigused.
- Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused: Hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi esines patsientidel, kes said Rebetoli kombinatsioonis alfa-2b-(peg)interferooniga. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõnedel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suu pärast oksendamist hoolikalt loputama.
- Mõndadel lastel ja noorukitel võib tekkida võimetus saavutada täielikku täiskasvanu pikkuskasvu.
- Kilpnäärmehormooni (TSH) taseme tõus lastel ja noorukitel.

Lapsed

Kui hooldate last ja teie arst otsustab kombinatsioonravi alfa-2b-peginterferooni või alfa-2b-interferooniga mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mis mõnel patsiendil võib olla pöördumatu.

Lisaks eelnevale on Rebetoli võtvatel patsientidel esinenud järgmist:

Hemolüüs: Rebetol võib põhjustada aneemiat tekitavat punaliblede lagunemist, mis võib põhjustada südame funktsioonihäire või süvendada südamehaiguse sümptomeid.

Pantsütopeenia: Rebetol võib koos peginterferooniga kasutamisel põhjustada trombotsüütide (vereliistakute), puna- ja valgeliblede arvu vähenemist.

Vere, neerude ja maksa funktsiooni hindamiseks tehakse **teatud vereanalüüsid**.

- Arst teeb vereanalüüsi regulaarselt, et teada, kas ravi toimib.
- Sõltuvalt vereanalüüside tulemustest võib arst muuta kõvakapslite arvu, mida te võtate või võtab teie hooldatav laps, samuti võib ta määrata selle ravimi muu suurusega pakendi või muuta ravi kestust.
- Kui teil on või tekivad rasked neeru- või maksaprobleemid, siis see ravi peatatakse.

Otsige **otsekohe** meditsiinilist abi, kui teil tekivad selle ravimi võtmise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (näiteks hingamisraskus, kähisev hingamine või nõgestõbi).

Pidage nõu oma arstiga, kui te (või teie eestkostel olev laps):

- olete **sünnitamiseas** naine (vt lõik „Rasedus ja imetamine”);
- olete **mees** ja teie naissoost partner on sünnitamiseas (vt lõik „Rasedus ja imetamine”);
- kui teil on eelnevalt esinenud **südame** seisund või teil on südamehaigus;
- kui teil on lisaks C-hepatiidile veel probleeme **maksaga**;
- kui teil on **neeruprobleemid**;
- teil on **HIV** (inimese immuunpuudulikkuse viirus) või teil on esinenud muid immuunsüsteemi häireid.

Üksikasjalikumad teavet nende ohutusega seotud probleemide kohta saate (peg)interferoon-alfa pakendi infolehest.

Meeldetuletus. Enne kui alustate kombinatsioonravi, lugege palun Rebetoliga kombinatsioonis kasutatavate ravimite infolehtedest lõiku „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”

Muud ravimid ja Rebetol

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te või teie eestkostel olev laps võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta:

- asatiopriini, ravimit, mis surub alla immuunsüsteemi; selle ravimi kasutamine koos Rebetoliga võib tõsta raskete verehaiguste tekkeriski;
- inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) vastaseid ravimeid (nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitorid (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, **NRTI**) ja/või kombineeritud retroviiruste vastast ravi (*combined anti-retroviral therapy*, **cART**)):
 - selle ravimi võtmine kombinatsioonis alfainterferooni ja HIV-vastas(t)e ravimi(te)ga võib suurendada riski laktatsidoosi, maksapuudulikkuse ja kõrvalekallete tekkeks veres (punaste vereliblede, mis kannavad hapnikku, teatud valgete vereliblede, mis võitlevad nakkustega, ja verd hüübima panevate rakkude, mida nimetatakse vereliistakuteks, arvu langus);
 - **zidovudiini** või **stavudiini** osas on teadmata, kas see ravim võib mõjutada nende ravimite toimet. Seetõttu kontrollitakse regulaarselt teie vereanalüüse, veendumaks, et HIV-infektsioon ei ole ägenenud. Kui haigus siiski ägeneb, otsustab teie arst, kas Rebetol-ravi on vaja muuta või mitte. Lisaks, patsientidel, kes saavad **zidovudiini** ja ribaviriini kombinatsioonis **koos alfainterferoonidega**, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus). Seetõttu ei ole zidovudiini ja ribaviriini kasutamine kombinatsioonis alfainterferoonidega soovitatav;
 - laktatsidoosi (piimhappe kuhjumine organismis) ja pankreatiidi riski tõttu ei ole **ribaviriini ja didanosini** kasutamine soovitatav ning vältida tuleb **ribaviriini ja stavudiini** kasutamist;
 - kaugelearenenud maksahaigusega koinfitseerunud patsientidel, kes saavad cART-i, on suurenenud oht maksafunktsiooni halvenemiseks. Selles patsientide alarühmas võib ainult alfainterferooni või kombinatsioonis koos ribaviriiniga lisamine raviskeemi seda riski suurendada.

Meeldetuletus. Enne kui alustate kombinatsioonravi selle ravimiga, lugege palun Rebetoliga kombinatsioonis kasutatavate ravimite infolehtedest lõiku „Muud ravimid“.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete **rased**, ei tohi te seda ravimit võtta. See ravim võib teie sündimata last (loodet) väga raskelt kahjustada.

Nii naissoost kui ka meessoost patsiendid peavad vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles **spetsiaalseid ettevaatusabinõusid**:

- **Sünnitamiseas ~~neiu~~ või **naine**:**
Teie rasedustest peab olema negatiivne enne ravi alustamist, igakuiselt kogu ravi ajal ja 9 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 9 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- **Mees:**
Te ei tohi olla **kondoomi kasutamata** seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi.
Kui teie naissoost partner ei ole rased, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.
Teie või teie naispartner peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ravi vältel Rebetoliga ning 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt (vt lõik „Rebetoli ei tohi võtta“).

Kui te **toidate last rinnaga**, ei tohi te seda ravimit kasutada. Lõpetage rinnaga toitmine enne ravi alustamist selle ravimiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta autojuhtimist ega võimet töötada masinatega; küll aga võivad Rebetoliga koos kasutatavad teised ravimid mõjutada teie võimet juhtida autot või töötada masinatega. Seetõttu ärge

juhtige autot ja hoiduge masinate käsitlemisest, kui te tunnete ravist tingituna väsimust, unisust või segasust.

Rebetol sisaldab bensüülalkoholi (E1519)

Ravim sisaldab 0,5 mg bensüülalkoholi ühes milliliitris.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

Rebetol sisaldab propüleenglükooli (E1520)

Ravim sisaldab 100,3 mg propüleenglükooli ühes milliliitris.

Rebetol sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab kuni 23,8 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes ööpäevases annuses.

See on võrdne 1,19%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Rebetol sisaldab naatriumbensoaati (E211)

Ravim sisaldab 1 mg naatriumbensoaati ühes milliliitris.

Rebetol sisaldab sorbitooli (E420)

Ravim sisaldab 142 mg sorbitooli ühes milliliitris. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie (või teie laps) ei talu teatud suhkruid või teil (või teie lapsel) on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Rebetol sisaldab sahharoosi

Kui arst on teile öelnud, et te **ei talu teatud suhkruid**, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga. Sahharoos võib kahjustada hambaid.

3. Kuidas Rebetoli kasutada

Üldine informatsioon selle ravimi võtmise kohta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke soovitatust suuremat annust ja võtke ravimit nii kaua, kui seda on välja kirjutatud.

Arst on määranud teile selle ravimi sobivad annused sõltuvalt sellest, kui suur on teie või teie eestkostel oleva lapse kehakaal.

Lapsed ja noorukid

Annustamine üle 3-aastastel lastel ja noorukitel sõltub kehakaalust ja koos Rebetoliga kasutatavatest ravimitest. Soovituslik annus koos alfa-2b-interferooniga või alfa-2b-peginterferooniga on toodud allolevas tabelis.

Rebetoli suukaudne lahus		
Tavaline annus üle 3-aastastele lastele ja noorukitele, kui kasutatakse koos alfa-2b-interferooni või alfa-2b-peginterferooniga		
Patsiendi kehakaal kg	Mõõtke ja andke vastav annus	
	Hommikune annus	Õhtune annus
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

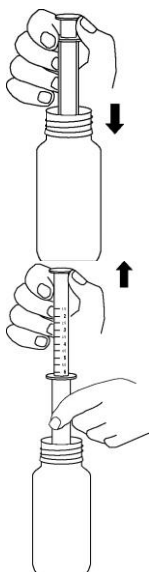
26...28	5 ml	5 ml
29...31	6 ml	5 ml
32...33	6 ml	6 ml
34...36	7 ml	6 ml
37...39	7 ml	7 ml
40...41	8 ml	7 ml
42...44	8 ml	8 ml
45...47	9 ml	8 ml

1. Mõõtmine

Annuse saate mõõta kaasasoleva suukaudse annustamise süstla abil.

Plastikust suukaudse annustamise süstal (suusüstal) koosneb kahest osast: läbipaistmatust silindrist ja valgest varbkolvist silindri sees.

Kolb on märgistatud 0,5 ml intervallidega vahemikus 1,5 ml (päris kolvi otsas) kuni 10 ml.



A. Asetage kokkupandud annustamise süstal Rebetoli suukaudse lahuse pudelisse.

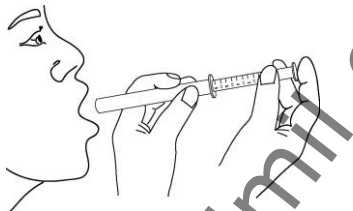
B. Hoides otsa vedelikus, tõmmake kolb välja. Süstal täitub lahusega ja te näete kolvile märgitud numbreid välja ilmumas, nagu 1,5 ml; 2,0 ml; 2,5 ml jne.

Meeldetuletus. Teie arst võib koguseid muuta teie viimaste analüüsitulemuste alusel.

C. Tõmmake kolbi, kuni näete õiget ml arvu vastavalt teile määratud annusele.

D. Võtke suusüstal pudelist välja ja kontrollige, kas õige annuse märged on süstla põhjas nähtav. Kui vedelikku on liiga palju või liiga vähe, proovige uuesti, kuni saate korrektse annuse süstlasse.

2. Manustamine



Püüdke suusüstalt suuga mitte puudutada.

Hoidke süstalt suu juures ja kolbi surudes laske annus endale (või teie hooldusel olevale lapsele) suhu.

Neelake annus.

3. Loputamine



Kui süstal on puutunud vastu suu sisepinda, loputage seda enne pudelisse tagasi panemist veega.

Süstalt tuleb loputada iga kord pärast kasutamist, et vältida kleepumist.

4. Ravimi võtmine

Võtke või andke ettenähtud annus suukaudselt hommikul ja õhtul söögi ajal.

Meeldetuletus. Seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimitega C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks. Täieliku informatsiooni saamiseks lugege kindlasti lõiku „Kuidas kasutada” Rebetoli kombinatsioonis kasutatavate ravimite pakendi infolehest.

Kui te võtate Rebetoli rohkem kui ette nähtud

Informeerige sellest võimalikult kiiresti oma arsti või apteekrit.

Kui te unustate Rebetoli võtta

Võtke/manustage sama päeva jooksul unustatud annus nii ruttu kui võimalik. Kui terve päev on möödunud, konsulteerige arstiga. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim kombinatsioonis teiste ravimitega põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik soovimatud toimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemisel osutuda vajalikuks arstiabi.

Selles lõigus loetletud kõrvaltoimeid täheldati peamiselt ribaviriini kasutamisel kombinatsioonis interferooni sisaldavate ravimitega.

Lugege ka koos ribaviriiniga kasutatavate teiste ravimite pakendi infolehti, et saada teavet nende ravimite kõrvaltoimete kohta.

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui te märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest, mis tekivad kombinatsioonravi ajal teiste ravimitega:

- valu rinnus või püsiv köha, muutused teie südame löögisageduses, minestus;
- segasus, depressiivne meeleolu, enesetapumõtted või agressiivne käitumine, enesetapukatse, teiste inimeste elu ohustamise mõtted;
- tuimus- või kihelustunne;
- unehäired, mõtlemis- või kontsentreerumiskasvatused;
- tugev kõhuvalu, must või tõrvasarnane väljaheide, veri väljaheites või uriinis, valu alaseljas või küljes;
- valulik või raskendatud urineerimine;
- tugev ninaverejooks;
- palavik või külmavärinad, mis algavad pärast mõnenädalast ravi;
- nägemis- või kuulmisprobleemid;
- raske nahalööve või punetus.

Lapsed ja noorukid

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud selle ravimi ja alfa-2b-interferooni sisaldava ravimi kombinatsioonravi kasutamisel **lastel ja noorukitel**:

Väga sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- punaste vererakkude arvu vähenemine (mis võib põhjustada väsimust, hingeldust, pearinglust), neutrofiilide arvu vähenemine (mis võib muuta teid erinevatele infektsioonidele vastuvõtlikumaks);
- kilpnäärme aktiivsuse vähenemine (mis võib põhjustada väsimustunnet, depressiooni, suurenenud tundlikkust külma suhtes ja teisi sümptomeid);
- masendustunne või ärrituvus, ebamugavustunne kõhus, halb enesetunne, meeleolu kõikumine, väsimustunne, uinumis- või magamisraskused, viirusinfektsioon, nõrkus;
- kõhulahtisus, pearinglus, palavik, gripilaadsed sümptomid, peavalu, isu kaotus või suurenenud söögiisu, kehakaalu vähenemine, kasvukiiruse vähenemine (pikkuses ja kehakaalus), valu parempoolsete roiete ümbruses, farüngiit (kurguvalu), raputavad külmavärinad, kõhuvalu, oksendamine;
- kuiv nahk, juustekadu, ärritus, kihelus, lihasvalu, valud lihastes, valu liigestes ja lihastes, lööve.

Sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- vereliistakuteks nimetatavate vere hüübimist põhjustavate rakkude arvu vähenemine (see võib põhjustada kergesti tekkivaid verevalumeid ja spontaanseid verejookse);
- triglütseriidide liig veres, kusihaige liig veres (nagu podagra korral), kilpnäärme aktiivsuse suurenemine (mis võib põhjustada närvisust, kuumatalumatust ja ülemäärast higistamist, kehakaalu vähenemist, südamepekslemist, värinaid);
- agitatsioon, viha, agressiivne käitumine, käitumishäire, keskendumisraskused, emotsionaalne ebastabiilsus, minestamine, ärevus- või närvisustunne, külmatunne, segasustunne, rahutustunne, unisus, huvi või tähelepanu puudumine, meeleolumuutused, valu, halb une kvaliteet, uneskõndimine, suitsiidikatse, unehäired, ebatavalised unenäod, soov ennast vigastada;
- bakteriaalsed infektsioonid, tavaline külmetus, seeninfektsioonid, ebanormaalne nägemine, kuivad silmad või pisaravool, infektsioon kõrvas, silma ärritus või valu või infektsioon, maitsetundlikkuse muutused, hääle muutumine, ohatis, köha, igemepõletik, ninaverejooks, ninaärritus, valu suus, farüngiit (kurguvalu), kiire hingamine, hingamisteede infektsioonid, kestendavad huuled ja lõhed suunurkades, hingeldus, sinusiit, aevastamine, haavandid suus, haavandid keelel, kinnine või vesine nina, kurguvalu, hambavalu, hamba abstsess, hamba kahjustus, peapööritus (pöörlemistunne), nõrkus;
- valu rinnus, õhetus, palpitatsioonid (pekslevad südamelöögid), kiire südamelöögisagedus;
- maksa funktsiooni kõrvalekalded;
- maohappe refluks, seljavalu, voodimärgamine, kõhukinnisus, gastroösofageaalne või rektaalne häire, pidamatus, söögiisu suurenemine, mao ja soolte limaskestast põletik, maoärritus, vedel väljaheide;
- urineerimishäired, kuseteede infektsioon;
- raske või ebaregulaarne menstruatsioon või menstruatsiooni puudumine, ebatavaliselt raske ja pikenenud menstruatsioon, tupe häire, tupe põletik, valu munandites, meessugutunnuste areng;
- akne, verevalumid, ekseem (põletikuline, punetav, sügelev ja kuiv nahk võimalike leemetavate leioonidega), puutetundlikkuse suurenemine või vähenemine, suurenenud higistamine, lihasliigutuste kasv, lihaspinge, jäseme valu, küünekahjustus, tuimus- või surisemistunne, kahvatu nahk, nahapinnast kõrgemate täpikujuliste elementidega lööve, värisevad käed, naha punetus või -kahjustus, naha värvuse muutus, naha tundlikkus päikesevalgusele, nahahaavand, tursed liigse vedeliku kogunemise tõttu, näärmete turse (lümfisõlmede turse), treemor, tuumor (mittespetsiifiline).

Aeg-ajalt teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- ebatavaline käitumine, emotsionaalne häire, hirm, õudusunenäod;
- silmalaugude sisepinnaga piirneva limaskestast veritsus, hägune nägemine, unisus, valguskartus, kihelustunne silmades, näopiirkonna valu;
- ebamugavustunne rinnus, hingamisraskused, kopsuinfektsioon, ebamugavustunne ninas, kopsupõletik, hingeldus;
- madal vererõhk;
- suurenenud maks;
- valulik menstruatsioon;
- kihelus parakupiirkonnas (naaskelsabad või solkmed), villiline lööve, vähenenud puutetundlikkus, lihastõmbused, naha valulikkus, kahvatus, naha irdumine, punetus, turse.

Täiskasvanud

Rebetoli kasutamine kombinatsioonis otsese toimega viirusvastaste ainetega:

Kui seda ravimit kasutati täiskasvanute kliinilistes uuringutes kombinatsioonis teiste C-hepatiidi ravimitega (nimetatakse ka otsese toimega viirusvastasteks aineteks), olid selle ravimi kasutamisega seotud kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed aneemia (vere punaliblede väike arv), iiveldus, oksendamine, väsimus, kurnatus, unetus (unehäired), köha, hingeldus, sügelus ja lööve.

Lisaks on järgnevad kõrvaltoimed sageli esinenud selle ravimi ja alfainterferooni sisaldava ravimi kombinatsioonravil (**täiskasvanutel, kuid mitte lastel**):

Sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- teatud valgete vereliblede arvu langus, mida nimetatakse leukotsüütideks ja mis aitavad võidelda infektsioonide vastu, suhkru liig veres, madal kaltsiumi tase veres;
- amneesia, nutt, veritsevad igemed, minestustunne, viha, mälu kahjustus, vaimne häire;
- südame kahin (südamelöökide ebanormaalne heli), hingamisraskus, madal või kõrge vererõhk;
- hägune nägemine, kuulmise muutused, helin kõrvus, kõrvavalu, puhitus, põletav tunne keelel, maitsetundlikkuse muutus, maitsetundlikkuse kadu, suu kuivus, migreen, mitteproduktiivne köha, janu;
- uriini muutused, uriini tavalisest suurem hulk;
- käärsoole ärritus, eesnäärme ärritus, sooltegaasid (kõhupuhitus);
- kollatõbi (kollane nahk);
- munasarja häire, valu rindades, huvipuudus seksi vastu või seksuaalne võimetus, erektsioonihäire;
- ebanormaalne juuksestruktuur, artriit, psoriaas, lihasspasm, paistes või turses käed ja pahklud, näo turse, ebakindel kõnnak, vee sisalduse häired.

Aeg-ajalt teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- olematute asjade kuulmine või nägemine;
- südameatakk, paanikahoog;
- ülitundlikkusreaktsioon ravimi suhtes;
- kõhunäärme põletik, luuvalu, suhkurtõbi;
- lihaskõrge.

Harva teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- haigushoog (krampid);
- kopsupõletik;
- reumatoidartriit, neeruprobleemid;
- tume või verine väljaheide, tugev kõhuvalu;
- sarkoidoos (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kehakaalu langus, liigesevalu ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse);
- vaskuliit.

Väga harva teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- enesetapp,
- insult (aju vereringehäire).

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- teiste inimeste elu ohustamise mõtted;
- maania (liigne või mõistmatu entusiasm);
- perikardiit (südamepauna põletik), perikardi efusioon (vedeliku kogum, mis tekib perikardi (südamepauna) ja südame vahele);
- keele värvuse muutus.

Täiskasvanute, laste ja noorukite kohta on ka teateid katsetest ennast vigastada.

Selle ravimi kasutamisel kombinatsioonis alfainterferooni sisaldava ravimiga võib tekkida ka:

- aplastiline aneemia, puhtakujuline punaliblede aplaasia (seisund, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas). See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus;
- meelepetted;
- ülemiste ja alumiste hingamisteede infektsioon;
- kõhunäärme põletik;

- raskekujulised lööbed koos villidega suu, nina, silma ja teistel limaskestadel (multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom), toksiline epidermaalne nekrolüüs (naha pealmise kihi villistumine ning irdumine).

Selle ravimi ja alfainterferooni sisaldava ravimi kombinatsiooni korral on teatatud ka järgmistest kõrvaltoimetest:

- ebatavalised mõtted, olematute asjade kuulmine või nägemine, vaimse seisundi muutumine, meeltesegadus;
- angioödeem (käte, jalgade, pahklude, näo, huulte, suu või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust);
- Vogti-Koyanagi-Harada sündroom (autoimmuunne põletikuline häire, mis mõjutab silmi, nahka ning kõrvade,aju ja seljaaju kelmet);
- bronhokonstriksioon ja anafülaksia (terve organismi raske allergiline reaktsioon), püsiv köha;
- silmaprobleemid, sealhulgas võrkkesta kahjustus, võrkkesta arteri sulgus, nägemisnärvi põletik, silma turse ja väikesed täpid nägemisväljas (valged ladestused võrkkestal);
- kõhupiirkonna suurenemine, kõrvetised, raskused või valulikkus roojamisel;
- ägedad allergilised reaktsioonid, sealhulgas urtikaaria (nõgestõbi), verevalumid, intensiivne valu jäsemes, valu sääres või reies, liikumisulatuse kadumine, jäikus, sarkoidoos (haigus, millele on iseloomulik püsiv palavik, kehakaalu langus, liigese valu ja turse, nahakahjustused ja tursunud näärmed).

See ravim kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga või alfa-2b-interferooniga võib põhjustada ka:

- uriini tumenemist, hägustumist või värvumist ebatavalist värvi;
- hingamisraskusi, muutusi südamelöökides, valu rinnus, valu vasaku käsivarre alaosas, valu lõualuus;
- teadvuse kadu;
- võimetust kasutada näolihaseid, näolihaste lõtvumist või lihasjõu kadu, puuetundlikkuse kadu;
- nägemise kadu.

Teie või teie hooldaja peate otsekohe helistama oma arstile, kui teil on mõni nendest kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rebetoli säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Pärast pudeli avamist võib suukaudset lahust kasutada 1 kuu jooksul.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge kasutage seda ravimit ilma eelnevalt arsti või apteekriga konsulteerimata, kui te täheldate mingeid muutusi lahuse välimuses.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rebetol sisaldab

- Toimeaine on ribaviriin 40 mg/ml.
- Teised koostisosad on naatriumtsitraat, veevaba sidrunhape, naatriumbensoaat (E211), glütserool, sahharoos, vedel sorbitool (kristalliseeruv) (E420), propüleenglükool (E1520), destilleeritud vesi, naturaalne ja kunstlik närimiskummi aroomaine, mis sisaldab bensüülalkoholi (E1519) ja propüleenglükooli.

Kuidas Rebetol välja näeb ja pakendi sisu

See lahus on pakendatud merevaigukollasest klaasist 118 ml pudelisse, mis sisaldab 100 ml suukaudselt manustatavat lahust.

Annuse mõõtmiseks on pakendis 10 ml suukaudse annustamise süstal.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 2900

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204 201

msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.