

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rebetol 200 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg ribavirina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Bijela, neprozirna s oznakama otisnutima plavom bojom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rebetol je u kombinaciji s drugim lijekovima indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C u odraslih (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Rebetol je u kombinaciji s drugim lijekovima indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C u pedijatrijskih bolesnika (djece u dobi od 3 ili više godina i adolescenata) koji prethodno nisu bili liječeni i koji nemaju dekompenzaciju jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Doziranje

Rebetol se mora koristiti u kombiniranoj terapiji, kako je opisano u dijelu 4.1. Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol za dodatne specifične podatke o propisivanju tih lijekova i daljnje preporuke za njihovo doziranje kod istodobne primjene s lijekom Rebetol.

Rebetol kapsule primjenjuju se peroralno svakoga dana, u dvije podijeljene doze (ujutro i navečer), uz obrok.

Odrasli

Preporučena doza i trajanje liječenja lijekom Rebetol ovise o tjelesnoj težini bolesnika i lijeku s kojim se Rebetol primjenjuje u kombinaciji. Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol.

U slučajevima kada nema posebnih preporuka za doziranje, treba primijeniti sljedeću dozu:
Tjelesna težina bolesnika: <75 kg=1000 mg, a >75 kg=1200 mg.

Pedijatrijska populacija

Nema podataka o primjeni u djece mlađe od 3 godine.

Napomena: Za bolesnike tjelesne težine <47 kg ili bolesnike koji ne mogu progutati kapsule, molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za Rebetol 40 mg/ml oralnu otopinu.

Doziranje lijeka Rebetol za djecu i adolescente određuje se prema tjelesnoj težini bolesnika. Primjerice, doziranje prema tjelesnoj težini kod primjene u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b prikazano je u **Tablici 1**. Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol jer neki režimi kombiniranog liječenja ne podliježu smjernicama za doziranje lijeka Rebetol navedenima u **Tablici 1**.

Tablica 1 Doza lijeka Rebetol na temelju tjelesne težine kada se koristi u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b u pedijatrijskih bolesnika		
Tjelesna težina bolesnika (kg)	Dnevna doza lijeka Rebetol	Broj kapsula od 200 mg
47-49	600 mg	3 kapsule ^a
50-65	800 mg	4 kapsule ^b
>65	Vidjeti preporuke za doziranje u odraslih	

^a1 ujutro, 2 navečer

^b2 ujutro, 2 navečer

Prilagodba doze u slučaju nuspojava

Prilagodba doze u odraslih

Smanjenje doze lijeka Rebetol ovisi o početnom doziranju lijeka Rebetol, koje pak ovisi o lijeku s kojim se Rebetol kombinira.

Ako bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu koja bi mogla biti povezana s lijekom Rebetol, dozu lijeka Rebetol treba prilagoditi ili po potrebi prekinuti njegovu primjenu dok se nuspojava ne povuče ili dok se njezina težina ne smanji.

U **Tablici 2** navode se smjernice za prilagodbu doze i prekid primjene na temelju bolesnikove koncentracije hemoglobina, srčanog statusa i koncentracije indirektnog bilirubina.

Tablica 2 Zbrinjavanje nuspojava		
Laboratorijske vrijednosti	Smanjiti dozu lijeka Rebetol* ako je:	Prekinuti primjenu lijeka Rebetol ako je:
Hemoglobin u bolesnika bez srčane bolesti	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobin: bolesnici sa stabilnom srčanom bolešću u anamnezi	pad vrijednosti hemoglobina za ≥ 2 g/dl tijekom bilo kojeg 4-tjednog razdoblja za vrijeme liječenja (trajno smanjenje doze)	<12 g/dl unatoč 4-tjednom liječenju smanjenom dozom
Bilirubin – indirektni	>5 mg/dl	>4 mg/dl (odrasli)

*U bolesnika koji primaju dozu od 1000 mg (<75 kg) ili 1200 mg (>75 kg), dozu lijeka Rebetol treba smanjiti na 600 mg/dan (primjenjenu kao jedna kapsula od 200 mg ujutro i dvije kapsule od 200 mg navečer). Ako se vrijednosti vrate u normalu, liječenje lijekom Rebetol može se ponovno započeti dozom od 600 mg na dan, koja se prema odluci nadležnog liječnika može dodatno povećati na 800 mg na dan. Međutim, ne preporučuje se povratak na veće doze.

U bolesnika koji primaju dozu od 800 mg (<65 kg), 1000 mg (65–80 kg), 1200 mg (81–105 kg) ili 1400 mg (>105 kg), prvo smanjenje doze lijeka Rebetol je za 200 mg/dan (osim u bolesnika koji primaju 1400 mg, u kojih dozu treba smanjiti za 400 mg/dan). Ako je potrebno, drugo smanjenje doze je za dodatnih 200 mg/dan. Bolesnici kojima je doza lijeka Rebetol smanjena na dnevnu dozu od 600 mg uzimaju jednu kapsulu od 200 mg ujutro i dvije kapsule od 200 mg navečer.

U slučaju ozbiljne nuspojave koja bi mogla biti povezana s lijekovima koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol, pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove jer neki režimi kombiniranog liječenja ne podliježu smjernicama za prilagodbu doze i/ili prekid primjene lijeka Rebetol navedenima u **Tablici 2**.

Prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika

Za smanjenje doze u pedijatrijskih bolesnika bez srčane bolesti vrijede iste smjernice utemeljene na vrijednostima hemoglobina kao i za odrasle bolesnike bez srčane bolesti (**Tablica 2**).

Nema podataka o primjeni u pedijatrijskih bolesnika sa srčanom bolešću (vidjeti dio 4.4).

U **Tablici 3** navode se smjernice za prekid primjene na temelju bolesnikove koncentracije indirektnog bilirubina.

Laboratorijske vrijednosti	Prekinuti primjenu lijeka Rebetol ako je:
Bilirubin – indirektni	>5 mg/dl (tijekom >4 tjedna) (djeca i adolescenti liječeni interferonom alfa-2b) ili >4 mg/dl (tijekom >4 tjedna) (djeca i adolescenti liječeni peginterferonom alfa-2b)

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina)

Čini se da dob nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku lijeka Rebetol. Međutim, jednako kao i u mlađih bolesnika, prije primjene lijeka Rebetol mora se utvrditi funkcija bubrega (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijski bolesnici (djeca u dobi od 3 ili više godina i adolescenti)

Rebetol se može primjenjivati u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b (vidjeti dio 4.4). Odabir formulacije lijeka Rebetol ovisi o osobinama pojedinog bolesnika.

Sigurnost i djelotvornost ribavirina u kombinaciji s antivirusicima koji djeluju direktno nisu ustanovljene u tih bolesnika. Nema dostupnih podataka.

Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol za dodatne preporuke za doziranje kod njihove istodobne primjene.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lijeka Rebetol promijenjena je u bolesnika s disfunkcijom bubrega zbog smanjenog prividnog klirensa kreatinina u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Stoga se preporučuje provjeriti funkciju bubrega u svih bolesnika prije početka liječenja lijekom Rebetol. U odraslih bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–50 ml/min) treba naizmjenice primjenjivati dnevne doze od 200 mg i 400 mg. U odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) i bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ili na hemodijalizi treba primjenjivati 200 mg lijeka Rebetol na dan. U **Tablici 4** navode se smjernice za prilagodbu doze u bolesnika s disfunkcijom bubrega. Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega moraju se pažljivije nadzirati zbog mogućeg razvoja anemije. Nema podataka o prilagodbi doze u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Klirens kreatinina	Doza lijeka Rebetol (dnevna)
30 do 50 ml/min	Naizmjenična primjena doze od 200 mg i 400 mg svaki drugi dan
Manje od 30 ml/min	200 mg na dan
Hemodijaliza (terminalna faza bubrežne bolesti)	200 mg na dan

Oštećenje funkcije jetre

Čini se da nema farmakokinetičke interakcije između lijeka Rebetol i funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Za primjenu u bolesnika s dekompenziranom cirozom, pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol.

Način primjene

Rebetol se mora primijeniti peroralno, uz obrok.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.3). U žena reproduktivne dobi liječenje lijekom Rebetol ne smije se započeti dok se ne dobije negativan rezultat testa na trudnoću neposredno prije početka liječenja.
- Dojenje.
- Teška srčana bolest u anamnezi, uključujući nestabilnu ili nekontroliranu srčanu bolest u prethodnih 6 mjeseci (vidjeti dio 4.4).
- Hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih stanica).

Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol za kontraindikacije specifične za te lijekove.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rebetol se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Prije nego što započnete liječenje, molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za (peg)interferon alfa za više podataka o preporukama za praćenje i zbrinjavanje nuspojava navedenih u nastavku te drugim mjerama opreza povezanim s primjenom (peg)interferona alfa.

Kombinirana terapija lijekom Rebetol i (peg)interferonom alfa povezuje se s nekoliko ozbiljnih nuspojava. One uključuju:

- teške psihijatrijske učinke i teške učinke na središnji živčani sustav (poput depresije, suicidalnih misli, pokušaja samoubojstva i agresivnog ponašanja itd.)
- zastoj u rastu djece i adolescenata, koji u nekih bolesnika može biti ireverzibilan
- povišene vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) u djece i adolescenata
- teške očne poremećaje
- poremećaje zuba i parodonta

Pedijatrijska populacija

Prilikom donošenja odluke o tome da se liječenje u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b neće odgoditi do odrasle dobi, važno je uzeti u obzir da je takva kombinirana terapija dovela do zastoja u rastu, koji u nekih bolesnika može biti ireverzibilan. Odluku o liječenju potrebno je donijeti za svakog bolesnika pojedinačno.

Hemoliza

Sníženje koncentracije hemoglobina na <10 g/dl opaženo je u najviše 14% odraslih bolesnika i u 7% djece i adolescenata liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b u kliničkim ispitivanjima. Iako Rebetol nema izravnih kardiovaskularnih učinaka, anemija povezana s lijekom Rebetol može dovesti do slabljenja srčane funkcije ili pogoršanja simptoma koronarne bolesti, ili oboje. Stoga se Rebetol mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s od ranije postojećom srčanom bolešću (vidjeti dio 4.3). Srčani status mora se procijeniti prije početka liječenja i klinički pratiti tijekom liječenja; dođe li do bilo kakvog pogoršanja, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Kardiovaskularni sustav

Odrasle bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca ili infarktom miokarda u anamnezi i/ili prethodnim ili postojećim poremećajima srčanog ritma mora se pomno nadzirati. U bolesnika s već postojećim

srčanim poremećajima preporučuje se snimiti elektrokardiogram prije i tijekom liječenja. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično dobro reagiraju na standardnu terapiju, ali mogu zahtijevati prekid terapije. Nema podataka u djece ili adolescenata sa srčanom bolešću u anamnezi.

Teratogeni rizik

Prije početka liječenja lijekom Rebetol, liječnik mora i bolesnicima i bolesnicama detaljno objasniti teratogeni rizik primjene lijeka Rebetol, potrebu za učinkovitom i kontinuiranom kontracepcijom, mogućnost neuspjeha kontracepcijskih metoda i moguće posljedice trudnoće ako ona nastupi tijekom ili nakon liječenja lijekom Rebetol (vidjeti dio 4.6). Za laboratorijsko praćenje trudnoće vidjeti odlomak "Laboratorijski nalazi".

Akutna preosjetljivost

Ako se razvije akutna reakcija preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija), odmah se mora prekinuti davanje lijeka Rebetol i započeti odgovarajuće liječenje. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

Funkcija jetre

Svaki bolesnik koji razvije značajne poremećaje funkcije jetre tijekom liječenja mora se strogo nadzirati. Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol za preporuke za prekid primjene ili prilagodbu doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lijeka Rebetol izmijenjena je u bolesnika s disfunkcijom bubrega zbog smanjenog prividnog klirensa u tih bolesnika. Stoga se prije početka liječenja lijekom Rebetol preporučuje ocijeniti funkciju bubrega u svih bolesnika. Zbog značajnih povećanja koncentracije ribavirina u plazmi, u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, preporučuje se prilagoditi dozu lijeka Rebetol u odraslih bolesnika s klirensom kreatinina <50 ml/min. Nema podataka o prilagodbi doze u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Potrebno je pažljivo pratiti koncentracije hemoglobina tijekom liječenja i po potrebi poduzeti korektivne mjere (vidjeti dio 4.2).

Mogućnost pogoršanja imunosupresije

U literaturi je prijavljena pojava pancitopenije i supresije koštane srži unutar 3 do 7 tjedana nakon primjene peginterferona i lijeka Rebetol istodobno s azatioprinom. Ova je mijelotoksičnost bila reverzibilna u roku od 4 do 6 tjedana nakon ukidanja istodobne primjene antivirusne terapije protiv HCV-a i azatioprina i nije se ponovila nakon ponovnog uvođenja bilo koje od te dvije terapije zasebno (vidjeti dio 4.5).

Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om

Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza:

Potreban je oprez u HIV-pozitivnih bolesnika istodobno zaraženih HCV-om koji uz liječenje interferonom alfa-2b/ribavirinom primaju i nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) (osobito ddI i d4T). U HIV-pozitivnoj populaciji koja prima režim s NRTI, liječnici moraju pažljivo nadzirati markere mitohondrijske toksičnosti i laktacidoze za vrijeme primjene lijeka Rebetol. Za više informacija vidjeti dio 4.5.

Dekompencija jetre u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om i uznapredovalom cirozom

Bolesnici s istodobnom infekcijom s uznapredovalom cirozom jetre koji primaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (engl. *combined anti-retroviral therapy*, cART) mogu biti izloženi povećanom riziku od dekompenzacije jetre i smrti. Ostali čimbenici prisutni na početku liječenja kod

bolesnika s istodobnom infekcijom koji mogu biti povezani s povećanim rizikom od dekompenzacije jetre uključuju liječenje didanozinom i povećane koncentracije bilirubina u serumu.

Bolesnike s istodobnom infekcijom koji primaju i antiretrovirusne lijekove i terapiju za liječenje hepatitisa treba pažljivo nadzirati te im tijekom liječenja određivati Child-Pugh status. Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol za preporuke za prekid primjene ili prilagodbu doze. U bolesnika u kojih se razvija dekompenzacija jetre mora se odmah prekinuti primjenu lijekova protiv hepatitisa te ponovno razmotriti primjerenost antiretrovirusne terapije.

Hematološki poremećaji u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

U odnosu na bolesnike inficirane samo HCV-om, bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju peginterferon alfa-2b/ribavirin i cART mogu imati povećan rizik za razvoj hematoloških poremećaja (kao što su neutropenija, trombocitopenija i anemija). Premda se većina tih poremećaja može zbrinuti smanjivanjem doze, potrebno je pažljivo nadzirati hematološke parametre u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dio 4.2, "Laboratorijski nalazi" u nastavku te dio 4.8).

Bolesnici liječeni lijekom Rebetol i zidovudinom imaju povećan rizik za razvoj anemije; stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka Rebetol sa zidovudinom (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s malim brojem CD4 stanica

Među bolesnicima istodobno zaraženima HCV-om i HIV-om malo je podataka o djelotvornosti i sigurnosti (N=25) za ispitanike s brojem CD4 stanica manjim od 200 stanica/ μ l. Stoga se nalaže oprez u liječenju bolesnika s malim brojem CD4 stanica.

Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s lijekovima za liječenje HCV-a kako biste saznali koji su toksični učinci specifični za svaki pojedini lijek, kako ih zbrinuti te kolika je mogućnost njihova preklapanja s toksičnim učincima lijeka Rebetol.

Laboratorijski nalazi

U svih se bolesnika prije početka liječenja moraju provesti standardne hematološke i biokemijske pretrage (kompletna krvna slika [KKS], diferencijalna krvna slika, broj trombocita, elektroliti, serumski kreatinin, testovi funkcije jetre, uratna kiselina) te testovi na trudnoću. Prihvatljive početne vrijednosti koje se mogu koristiti kao smjernice prije početka liječenja lijekom Rebetol su:

- Hemoglobin Odrasli: ≥ 12 g/dl (djevojčice); ≥ 3 g/dl (dječaci)
Djeca i adolescenti: ≥ 11 g/dl (djevojčice); ≥ 12 g/dl (dječaci)

Laboratorijske pretrage moraju se napraviti u 2. i 4. tjednu liječenja, a nakon toga periodički, prema kliničkoj procjeni. Periodički tijekom liječenja treba mjeriti razinu HCV-RNK (vidjeti dio 4.2).

Zbog hemolize uslijed uzimanja lijeka Rebetol može doći do povišenja koncentracije uratne kiseline; stoga se bolesnike s predispozicijom mora pažljivo promatrati zbog mogućeg razvoja gihta.

Laktoza

Jedna kapsula lijeka Rebetol sadrži 40 mg laktoze. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Rezultati ispitivanja *in vitro* na preparatima ljudskih i štakorskih jetrenih mikrosoma pokazali su da enzimi citokroma P450 ne posreduju u metabolizmu lijeka Rebetol. Rebetol ne inhibira enzime citokroma P450. Ispitivanja toksičnosti nisu pokazala da Rebetol inducira jetrene enzime. Stoga je potencijal razvoja interakcija vezanih uz citokrom P450 minimalan.

Rebetol svojim inhibicijskim učinkom na inozin monofosfat dehidrogenazu može interferirati s metabolizmom azatioprina, što može dovesti do nakupljanja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP), koje se u bolesnika liječenih azatioprinom povezuje s mijelotoksičnošću. Treba izbjegavati istodobnu primjenu pegiliranih alfa interferona i lijeka Rebetol s azatioprinom. U pojedinačnim slučajevima, kada korist od uzimanja lijeka Rebetol zajedno s azatioprinom opravdava mogući rizik, preporučuje se pomno nadzirati hematološke parametre za vrijeme istodobnog uzimanja azatioprina kako bi se otkrili znakovi mijelotoksičnosti, kada liječenje tim lijekovima treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Rebetol s drugim lijekovima osim s peginterferonom alfa-2b, interferonom alfa-2b i antacidima.

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između lijeka Rebetol i peginterferona alfa-2b ili interferona alfa-2b u farmakokinetičkom ispitivanju s primjenom višestrukih doza.

Antacidi

Bioraspoloživost doze lijeka Rebetol od 600 mg bila je smanjena prilikom istodobne primjene antacida koji sadrže magnezij, aluminij i simetikon; AUC₀₋₁₂ se smanjio za 14%. Moguće je da je smanjena bioraspoloživost u ovom ispitivanju bila posljedica odgođenog tranzita lijeka Rebetol ili promijenjenog pH. Ova se interakcija ne smatra klinički značajnom.

Analozi nukleozida

Primjena analoga nukleozida, samih ili u kombinaciji s drugim nukleozidima, izazvala je laktacidozu. Farmakološki, Rebetol dovodi do porasta fosforiliranih metabolita purinskih nukleozida *in vitro*. Takvo djelovanje može povećati rizik od nastanka laktacidoze prouzročene analogima purinskih nukleozida (npr. didanozinom ili abakavirom). Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Rebetol i didanozina. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske toksičnosti, osobito laktacidoze i pankreatitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Egzacerbacija anemije uzrokovana lijekom Rebetol prijavljena je kada je u režim liječenja HIV infekcije bio uključen zidovudin, iako točan mehanizam još treba razjasniti. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Rebetol i zidovudina zbog povećanog rizika za razvoj anemije (vidjeti dio 4.4). Ako je već uvedena kombinirana antiretrovirusna terapija, treba razmotriti zamjenu zidovudina drugim lijekom. To je osobito važno u bolesnika koji u anamnezi imaju anemiju uzrokovanu zidovudinom.

Zbog dugog poluvjeka ribavirina, mogućnost nastanka interakcija postoji u razdoblju od najdulje 2 mjeseca (5 poluvjekova lijeka Rebetol) nakon prestanka terapije lijekom Rebetol (vidjeti dio 5.2).

Nema dokaza o postojanju interakcija između lijeka Rebetol i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze ili inhibitora proteaze.

U literaturi su prijavljena proturječna izvješća u vezi istodobne primjene abakavira i lijeka Rebetol. Neki podaci ukazuju na to da bi u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HCV-om koji primaju abakavir u sklopu antiretrovirusne terapije mogao postojati rizik od slabije stope odgovora na kombiniranu terapiju pegiliranim interferonom i lijekom Rebetol. Potreban je oprez kada se oba lijeka primjenjuju istodobno.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Bolesnice

Trudnice ne smiju uzimati Rebetol (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3). Potrebno je strogo paziti da se izbjegne trudnoća u bolesnica (vidjeti dio 5.3). Liječenje lijekom Rebetol ne smije se započeti dok se ne dobije negativan rezultat testa na trudnoću neposredno prije početka liječenja. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme liječenja i još 9 mjeseci nakon završetka liječenja; svakog se mjeseca tijekom navedenog perioda moraju rutinski obavljati testovi na trudnoću. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja ili unutar 9 mjeseci po prestanku liječenja, mora biti obaviještena o značajnom teratogenom riziku lijeka Rebetol za fetus (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici i njihove partnerice

Potrebno je strogo paziti da se izbjegne trudnoća u žena čiji partneri uzimaju Rebetol (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.3). Rebetol se nakuplja unutar stanica i vrlo sporo se uklanja iz organizma. Nije poznato hoće li Rebetol sadržan u spermiji iskazati potencijalno teratogene ili genotoksične učinke na ljudski embrij/fetus. Iako podaci prikupljeni prospektivnim praćenjem oko 300 trudnoća u kojima je otac primao Rebetol nisu pokazali povećan rizik od malformacija u usporedbi s općom populacijom niti ikakvu specifičnu vrstu malformacija, mora se savjetovati bolesnicima ili njihovim partnericama u reproduktivnoj dobi da koriste djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Rebetol i još 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Tijekom toga razdoblja moraju se rutinski provoditi mjesečni testovi na trudnoću. Muškarce čije su partnerice trudne mora se uputiti da koriste prezervativ kako bi se prijenos lijeka Rebetol u tijelo partnerice smanjio na najmanju moguću mjeru.

Trudnoća

Primjena lijeka Rebetol kontraindicirana je tijekom trudnoće. Pretklinička su ispitivanja pokazala da je Rebetol teratogen i genotoksičan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Rebetol u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti razvoja nuspojava u dojenčadi, dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja.

Plodnost

Pretklinički podaci

- Plodnost: u ispitivanjima na životinjama Rebetol je imao reverzibilne učinke na spermatogenezu (vidjeti dio 5.3).
- Teratogenost: Rebetol je pokazao značajan teratogeni i/ili embriocidni potencijal u svih životinjskih vrsta na kojima su provedena odgovarajuća ispitivanja, pri dozama koje su iznosile samo 1/20 doze koja se preporučuje u ljudi (vidjeti dio 5.3).
- Genotoksičnost: Rebetol inducira genotoksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rebetol ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, drugi lijekovi koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom mogu imati utjecaja. Stoga se bolesnike u kojih se pojavi umor, somnolencija ili konfuzija tijekom liječenja mora upozoriti da izbjegavaju vožnju ili rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najistaknutiji sigurnosni problem povezan s primjenom lijeka Rebetol je hemolitička anemija, koja se

javlja tijekom prvih tjedana liječenja. Hemolitička anemija povezana s terapijom lijekom Rebetol može dovesti do slabljenja funkcije srca i/ili pogoršanja postojeće bolesti srca. U nekih su bolesnika primijećene i povišene vrijednosti uratne kiseline i indirektnog bilirubina povezane s hemolizom.

Nuspojave navedene u ovome dijelu prvenstveno proizlaze iz kliničkih ispitivanja i/ili su spontano prijavljene kao nuspojave lijeka kada se Rebetol primjenjivao u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b.

Primjena ribavirina u kombinaciji s direktno djelujućim antivirusicima

Prema ocjeni sigurnosnih podataka iz kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih osoba liječenih direktno djelujućim antivirusicima u kombinaciji s ribavirinom, najčešće nuspojave za koje je utvrđeno da su povezane s ribavirinom bile su anemija, mučnina, povraćanje, astenija, umor, nesanica, kašalj, dispneja, pruritus i osip. Izuzev anemije, većina tih nuspojava nije bila ozbiljna te se povukla bez prekida liječenja.

Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol za dodatne nuspojave prijavljene kod primjene tih lijekova.

Odrasli

Dvojna terapija peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b

Sigurnost Rebetol kapsula procijenjena je na temelju podataka prikupljenih u četiri klinička ispitivanja u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni interferonom: u dva ispitivanja proučavao se Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b, a u preostala dva ispitivanja u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

U bolesnika koji se liječe interferonom alfa-2b i lijekom Rebetol zbog relapsa nakon prethodnog liječenja interferonom te u onih koji se liječe kraće vrijeme veća je vjerojatnost da će imati bolji sigurnosni profil nego što je opisano u nastavku.

Tablični prikaz nuspojava u odraslih

U **Tablici 5** su navedene nuspojave iz kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni interferonom, u kojih je liječenje trajalo godinu dana, te nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. U **Tablici 5** je za informaciju naveden i određen broj nuspojava koje se općenito pripisuju interferonskoj terapiji, ali su prijavljene u sklopu liječenja hepatitisa C (u kombinaciji s lijekom Rebetol). Također, vezano za nuspojave koje mogu biti povezane s monoterapijom interferonom pročitajte i sažetke opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa-2b i interferon alfa-2b. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i kategorijama učestalosti definiranim na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka Rebetol s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
vrlo često:	virusna infekcija, faringitis
često:	bakterijska infekcija (uključujući sepsu), gljivična infekcija, gripa, infekcija dišnih puteva, bronhitis, herpes simplex, sinusitis, upala srednjeg uha, rinitis, infekcija mokraćnih puteva
manje često:	infekcija donjih dišnih puteva
rijetko:	pneumonija*
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
često:	nespecificirane novotvorine

Tablica 5 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka Rebetol s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
vrlo često:	anemija, neutropenija
često:	hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
vrlo rijetko:	aplastična anemija*
nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotička trombocitopenična purpura
Poremećaji imunološkog sustava	
manje često:	preosjetljivost na lijek
rijetko:	sarkoidoza*, reumatoidni artritis (novootkriveni ili pogoršanje)
nepoznato:	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, sistemski lupus eritematosus, vaskulitis, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju, angioedem, bronhokonstrikciju, anafilaktičku reakciju
Endokrini poremećaji	
često:	hipotireoza, hipertireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	
vrlo često:	anoreksija
često:	hiperglikemija, hiperuricemija, hipokalcijemija, dehidracija, pojačan tek
manje često:	šećerna bolest, hipertrigliceridemija*
Psihijatrijski poremećaji	
vrlo često:	depresija, anksioznost, emocionalna labilnost, nesanica
često:	suicidalne misli, psihoza, agresivno ponašanje, konfuzija, agitiranost, ljutnja, promjene raspoloženja, neuobičajeno ponašanje, nervoza, poremećaj spavanja, oslabljen libido, apatija, neuobičajeni snovi, plač
manje često:	pokušaj samoubojstva, napad panike, halucinacija
rijetko:	bipolarni poremećaj*
vrlo rijetko:	samoubojstvo*
nepoznato:	Homicidalne misli*, manija*, promjena psihičkog stanja
Poremećaji živčanog sustava	
vrlo često:	glavobolja, omaglica, suha usta, narušena koncentracija
često:	amnezija, poremećaj pamćenja, sinkopa, migrena, ataksija, parestezija, disfonija, gubitak osjeta okusa, hipoestezija, hiperestezija, hipertoničnost, somnolencija, poremećaj pažnje, tremor, disgeuzija
manje često:	neuropatija, periferna neuropatija
rijetko:	napadaji (konvulzije)*
vrlo rijetko:	cerebrovaskularno krvarenje*, cerebrovaskularna ishemija*, encefalopatija*, polineuropatija*
nepoznato:	facijalna paraliza, mononeuropatije
Poremećaji oka	
često:	smetnje vida, zamagljen vid, konjunktivitis, iritacija oka, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde, suhoća oka
rijetko:	retinalno krvarenje*, retinopatije (uključujući makularni edem)*, okluzija retinalne arterije*, okluzija retinalne vene*, optički neuritis*, edem papile*, gubitak oštine vida ili vidnog polja*, retinalni eksudati
Poremećaji uha i labirinta	
često:	vrtoglavica, oštećenje/gubitak sluha, tinitus, bol u uhu

Tablica 5 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka Rebetol s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Srčani poremećaji	
često:	palpitacije, tahikardija
manje često:	infarkt miokarda
rijetko:	kardiomiopatija, aritmija*
vrlo rijetko:	srčana ishemija*
nepoznato:	perikardijalni izljev*, perikarditis*
Krvožilni poremećaji	
često:	hipotenzija, hipertenzija, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
rijetko:	vaskulitis
vrlo rijetko:	periferna ishemija*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
vrlo često:	dispneja, kašalj
često:	epistaksa, respiratorni poremećaj, kongestija dišnog sustava, kongestija sinusa, kongestija nosa, rinoreja, povećana sekrecija u gornjim dišnim putevima, faringolaringealna bol, neproduktivan kašalj
vrlo rijetko:	plućni infiltrati*, pneumonitis*, intersticijski pneumonitis*
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često:	proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
često:	ulcerozni stomatitis, stomatitis, ulceracije u usnoj šupljini, kolitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, dispepsija, gastroezofagealni refluks*, glositis, heilitis, distenzija abdomena, krvarenje iz desni, gingivitis, mekana stolica, poremećaj zuba, konstipacija, flatulencija
manje često:	pankreatitis, bol u ustima
rijetko:	ishemijski kolitis
vrlo rijetko:	ulcerozni kolitis*
nepoznato:	poremećaji parodonta, dentalni poremećaji, pigmentacija jezika
Poremećaji jetre i žuči	
često:	hepatomegalija, žutica, hiperbilirubinemija*
vrlo rijetko:	hepatotoksičnost (uključujući smrtnu ishodu)*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često:	alopecija, pruritus, suha koža, osip
često:	psorijaza, pogoršanje psorijaze, ekcem, reakcija fotosenzitivnosti, makulopapularni osip, eritematozni osip, noćno znojenje, hiperhidroza, dermatitis, akne, furunkul, eritem, urtikarija, poremećaj kože, modrice, pojačano znojenje, abnormalna tekstura kose, poremećaj noktiju*
rijetko:	kožna sarkoidoza
vrlo rijetko:	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, multififormni eritem*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
često:	artritis, bol u leđima, mišićni spazmi, bol u ekstremitetima
manje često:	bol u kostima, mišićna slabost
rijetko:	rabdomioliza*, miozitis*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često:	učestalo mokrenje, poliurija, abnormalnosti mokraće
rijetko:	zatajenje bubrega, insuficijencija bubrega*
vrlo rijetko:	nefrotski sindrom*

Tablica 5 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka Rebetol s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
često:	<u>Žene</u> : amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, dismenoreja, bol u dojkama, poremećaj jajnika, vaginalni poremećaj. <u>Muškarci</u> : impotencija, prostatitis, erekcijska disfunkcija. Seksualna disfunkcija (nije specificirano)*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
vrlo često:	umor, tresavica, pireksija, bolest nalik gripi, astenija, razdražljivost
često:	bol u prsištu, nelagoda u prsištu, periferni edemi, malaksalost, osjećaj drugačiji od uobičajenog, žeđ
manje često:	edem lica
Pretrage	
vrlo često:	smanjenje tjelesne težine
često:	šum na srcu

* Kako se Rebetol uvijek propisuje u kombinaciji s alfa interferonom te nije moguće točno kvantificirati navedene nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, gore prijavljena kategorija učestalosti predstavlja učestalost iz kliničkih ispitivanja u kojima se Rebetol primjenjivao u kombinaciji s interferonom alfa-2b (pegiliranim ili nepegiliranim).

Opis odabranih nuspojava

Smanjenje koncentracije hemoglobina za >4 g/dl opaženo je u 30% bolesnika liječenih lijekom Rebetol i peginterferonom alfa-2b i 37% bolesnika liječenih lijekom Rebetol i interferonom alfa-2b. Koncentracije hemoglobina pale su na vrijednosti ispod 10 g/dl u najviše 14% odraslih bolesnika i 7% djece i adolescenata liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b.

U većini slučajeva su anemija, neutropenija i trombocitopenija bile blagog stupnja (SZO stupanj 1 ili 2). Bilo je slučajeva teže neutropenije u bolesnika liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (SZO stupanj 3:39 od 186 [21%] bolesnika; i SZO stupanj 4: 13 od 186 bolesnika [7%]); leukopenija SZO stupnja 3 također je prijavljena u 7% bolesnika u ovoj terapijskoj skupini.

U nekih bolesnika liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b u kliničkim ispitivanjima primijećeno je povišenje vrijednosti mokraćne kiseline i indirektnog bilirubina povezano s hemolizom, no te su se vrijednosti vratile na početne najkasnije 4 tjedna po završetku liječenja. Među bolesnicima s povišenim vrijednostima mokraćne kiseline vrlo je mali broj onih liječenih kombiniranom terapijom razvilo kliničku sliku gihta, a niti u jednog od tih bolesnika nije bilo potrebno modificirati liječenje ili isključiti bolesnika iz ispitivanja.

Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

U bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, ostale nuspojave (koje nisu bile prijavljene u bolesnika s monoinfekcijom) prijavljene u ispitivanjima s učestalošću od >5% uključivale su: oralnu kandidijazu (14%), stečenu lipodistrofiju (13%), smanjen broj CD4 limfocita (8%), smanjen tek (8%), povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (9%), bol u leđima (5%), povišene vrijednosti amilaze u krvi (6%), povišene vrijednosti mliječne kiseline u krvi (5%), citolitički hepatitis (6%), povišene vrijednosti lipaze (6%) i bol u udovima (6%).

Mitohondrijska toksičnost

Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza prijavljene su u HIV-pozitivnih bolesnika koji su primali NRTI i dodatnu terapiju lijekom Rebetol zbog istodobne infekcije HCV-om (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijske vrijednosti u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

Premda su se hematološki toksični učinci poput neutropenije, trombocitopenije i anemije javljali češće u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om, većina ih se mogla zbrinuti prilagodbom doze, a rijetko je trebalo ranije obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.4). Hematološki poremećaji prijavljeni su češće u bolesnika koji su primali Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b nego u bolesnika koji su primali Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b. U Ispitivanju 1 (vidjeti dio 5.1) je smanjenje apsolutnog broja neutrofila ispod vrijednosti od 500 stanica/mm³ primijećeno u 4% (8/194) bolesnika, a smanjenje broja trombocita ispod 50 000/mm³ također u 4% (8/194) bolesnika koji su primali Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. Anemija (hemoglobin <9,4 g/dl) je prijavljena u 12% (23/194) bolesnika liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Smanjenje broja CD4 limfocita

Liječenje lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b bilo je povezano sa smanjenjem apsolutnog broja CD4+ stanica unutar prva 4 tjedna, no bez smanjenja postotka CD4+ stanica. Smanjenje broja CD4+ stanica bilo je reverzibilno nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja. Primjena lijeka Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b nije imala vidljivih negativnih učinaka na kontrolu viremije HIV-a tijekom liječenja ili naknadnog praćenja bolesnika. Ograničeni su podaci o sigurnosti (N=25) za bolesnike s istodobnom infekcijom u kojih je broj CD4+ stanica <200/μl (vidjeti dio 4.4).

Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s lijekovima za liječenje HCV-a kako biste saznali koji su toksični učinci specifični za svaki pojedini lijek, kako ih zbrinuti te kolika je mogućnost njihovog preklapanja s toksičnim učincima lijeka Rebetol i drugih lijekova.

Pedijatrijska populacija

U kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

U kliničkom ispitivanju sa 107 djece i adolescenata (3 do 17 godina) liječenih kombiniranom terapijom peginterferona alfa-2b i lijeka Rebetol bilo je potrebno prilagoditi dozu u 25% bolesnika, najčešće zbog anemije, neutropenije i gubitka tjelesne težine. Profil nuspojava u djece i adolescenata općenito je bio sličan onom zabilježenom u odraslih bolesnika, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu. Tijekom kombinirane terapije pegiliranim interferonom alfa-2b i lijekom Rebetol u razdoblju do 48 tjedana zabilježen je zastoj u rastu, koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom visinom (vidjeti dio 4.4). Gubitak težine i zastoj u rastu su tijekom liječenja bili vrlo česti (na kraju liječenja zabilježeno je prosječno smanjenje od 15 percentila na krivulji težine i 8 percentila na krivulji rasta u odnosu na početne vrijednosti), a brzina rasta je bila usporena (70% bolesnika <3. percentile).

Na kraju 24-tjednog praćenja nakon završetka liječenja vrijednosti su još uvijek bile smanjene u odnosu na početak ispitivanja za prosječno 3 percentila na krivulji težine te za prosječno 7 percentila na krivulji rasta, dok je 20% djece i dalje imalo usporen rast (brzina rasta <3. percentile). Devedeset i četiri od 107 djece uključeno je u 5-godišnje dugotrajno ispitivanje praćenja. Učinci na rast bili su manji u djece liječene 24 tjedna nego u one liječene 48 tjedana. Od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja, percentil visine za dob smanjio se za 1,3 percentila u djece liječene 24 tjedna odnosno za 9,0 percentila u djece liječene 48 tjedana. U 24% djece (11/46) liječene 24 tjedna i 40% djece (19/48) liječene 48 tjedana zabilježen je pad za >15 percentila na percentilnoj krivulji visine za dob od razdoblja prije početka liječenja do kraja 5-godišnjeg dugotrajnog praćenja u usporedbi s percentilima prije početka liječenja. Na kraju 5-godišnjeg dugotrajnog praćenja, u 11% djece (5/46) liječene 24 tjedna te 13% djece (6/48) liječene 48 tjedana primijećen je pad za >30 percentila na percentilnoj krivulji visine za dob u odnosu na vrijednost prije početka liječenja. Kada je u pitanju tjelesna težina, od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja percentili na percentilnoj krivulji težine za dob smanjili su se za 1,3 percentila u djece liječene 24 tjedna te za 5,5 percentila u djece liječene 48 tjedana. Kada je u pitanju indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja percentili na percentilnoj krivulji indeksa tjelesne mase za dob smanjili su se za 1,8 percentila u djece

liječene 24 tjedna te za 7,5 percentila u djece liječene 48 tjedana. Prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta nakon godinu dana dugoročnog praćenja bilo je najizraženije u djece prepubertetske dobi. Smanjenje Z-vrijednosti za visinu, tjelesnu težinu i BMI primijećeno tijekom razdoblja liječenja u usporedbi s normativnom populacijom nije se potpuno oporavilo do kraja razdoblja dugotrajnog praćenja u djece liječene 48 tjedana (vidjeti dio 4.4).

U fazi liječenja u sklopu ovoga ispitivanja nuspojave koje su se najčešće pojavljivale u svih ispitanika bile su pireksija (80%), glavobolja (62%), neutropenija (33%), umor (30%), anoreksija (29%) i eritem na mjestu injekcije (29%). Samo je jedan ispitanik prekinuo liječenje zbog nuspojave (trombocitopenija). Većina nuspojava prijavljenih u ispitivanju bile su blagog do umjerenog intenziteta. Teške nuspojave prijavljene su u 7% svih ispitanika (8/107) i uključivale su bol na mjestu injekcije (1%), bol u udovima (1%), glavobolju (1%), neutropeniju (1%) i pireksiju (4%). Važne nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja u ovoj populaciji bolesnika bile su nervoza (8%), agresivnost (3%), ljutnja (2%), depresija/depresivno raspoloženje (4%) i hipotireoza (3%), a pet je ispitanika uzimalo levotiroksin za liječenje hipotireoze/povišenih razina TSH-a.

U kombinaciji s interferonom alfa-2b

U kliničkim ispitivanjima sa 118 djece i adolescenata dobi od 3 do 16 godina koji su liječeni kombiniranom terapijom interferona alfa-2b i lijeka Rebetol, 6% bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojave. Profil nuspojave zabilježenih u malobrojnoj ispitivanoj populaciji djece i adolescenata općenito je bio sličan onome u odraslih, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu, jer su tijekom liječenja zabilježena smanjenja percentila tjelesne visine (prosječno smanjenje za 9 percentila) i percentila tjelesne težine (prosječno smanjenje za 13 percentila). Tijekom petogodišnjeg praćenja nakon završetka liječenja djeca su imala prosječnu visinu na 44. percentilu, što je bilo niže od medijana vrijednosti normativne populacije i manje od prosjeka njihove visine na početku praćenja (48. percentila). Na kraju dugotrajnog praćenja (do 5 godina) je 20 od 97 djece (21%) imalo smanjenje na krivulji rasta za >15 percentila, a 10 od tih 20 smanjenje za >30 percentila u odnosu na početak liječenja. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te se pokazalo da njih 12 i dalje ima deficite rasta za >15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja. Za vrijeme kombinirane terapije interferonom alfa-2b i lijekom Rebetol u trajanju do 48 tjedana primijećen je zastoj u rastu, koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Treba naglasiti da je prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta od početka ispitivanja do kraja dugotrajnog praćenja bilo najizraženije u djece prepubertetske dobi (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, suicidalne misli ili pokušaji samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju) (vidjeti dio 4.4). Osim toga, promjene na mjestu injekcije, pireksija, anoreksija, povraćanje i emocionalna labilnost javljali su se češće u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prilagodba doze bila je potrebna u 30% bolesnika, najčešće zbog anemije i neutropenije.

Tablični prikaz nuspojave u pedijatrijskoj populaciji

Prijavljene nuspojave navedene u **Tablici 6** temelje se na iskustvu iz dva multicentrična klinička ispitivanja u djece i adolescenata koji su uzimali Rebetol s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 6 Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
vrlo često:	virusna infekcija, faringitis
često:	gljivična infekcija, bakterijska infekcija, plućna infekcija, nazofaringitis, streptokokni faringitis, upala srednjeg uha, sinusitis, apsces zuba, gripa, oralni herpes, herpes simplex, infekcija mokraćnih puteva, vaginitis, gastroenteritis
manje često:	pneumonija, askarijaza, enterobijaza, herpes zoster, celulitis
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
često:	nespecificirane novotvorine
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
vrlo često:	anemija, neutropenija
često:	trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrini poremećaji	
vrlo često:	hipotireoza
često:	hipertireoza, virilizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	
vrlo često:	anoreksija, pojačan tek, smanjen tek
često:	hipertrigliceridemija, hiperuricemija
Psihijatrijski poremećaji	
vrlo često:	depresija, nesanicna, emocionalna labilnost
često:	suicidalne misli, agresija, konfuzija, poremećaj afekta, poremećaj ponašanja, agitiranost, somnambulizam, anksioznost, promjena raspoloženja, nemir, nervoza, poremećaj spavanja, neuobičajeni snovi, apatija
manje često:	neuobičajeno ponašanje, depresivno raspoloženje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more
Poremećaji živčanog sustava	
vrlo često:	glavobolja, omaglica
često:	hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, narušena koncentracija, somnolencija, poremećaj pažnje, loša kvaliteta spavanja
manje često:	neuralgija, letargija, psihomotorička hiperaktivnost
Poremećaji oka	
često:	konjunktivitis, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde
manje često:	konjunktivalno krvarenje, pruritus oka, keratitis, zamagljen vid, fotofobija
Poremećaji uha i labirinta	
često:	vertoglavica
Srčani poremećaji	
često:	tahikardija, palpitacije
Krvožilni poremećaji	
često:	bljedilo, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
manje često:	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
često:	dispneja, tahipneja, epistaksa, kašalj, kongestija nosa, iritacija nosa, rinoreja, kihanje, faringolaringealna bol
manje često:	piskanje, nelagoda u nosu

Tablica 6 Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često:	bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, proljev, mučnina
često:	ulceracije u usnoj šupljini, ulcerozni stomatitis, stomatitis, aftozni stomatitis, dispepsija, heilitis, glositis, gastroezofagealni refluks, rektalni poremećaj, gastrointestinalni poremećaj, konstipacija, mekana stolica, zubobolja, poremećaj zuba, nelagoda u abdomenu, bol u ustima
manje često:	gingivitis
Poremećaji jetre i žuči	
često:	abnormalna funkcija jetre
manje često:	hepatomegalija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često:	alopecija, osip
često:	pruritus, reakcija fotoosjetljivosti, makulopapularni osip, ekcem, hiperhidroza, akne, poremećaj kože, poremećaj noktiju, poremećaj pigmentacije kože, suha koža, eritem, modrice
manje često:	poremećaj pigmentacije, atopički dermatitis, ljuštenje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
često:	bol u ekstremitetima, bol u leđima, mišićne kontraktуре
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često:	enureza, poremećaj mokrenja, urinarna inkontinencija, proteinurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
često:	<u>Žene:</u> amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, vaginalni poremećaj. <u>Muškarci:</u> bol u testisima
manje često:	<u>Žene:</u> dismenoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
vrlo često:	umor, tresavica, pireksija, bolest nalik gripi, astenija, malaksalost, razdražljivost
često:	bol u prsištu, edem, bol, osjećaj hladnoće
manje često:	nelagoda u prsištu, bol u području lica
Pretrage	
vrlo često:	usporen rast (smanjenje tjelesne visine i/ili težine za dob)
često:	povišene vrijednosti TSH-a u krvi, povišene vrijednosti tiroglobulina
manje često:	pozitivna antitiroidna protutijela
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
često:	laceracija kože
manje često:	kontuzija

Promjene u laboratorijskim vrijednostima u kliničkom ispitivanju lijeka Rebetol/peginterferona alfa-2b bile su većinom blage ili umjerene. Smanjenje vrijednosti hemoglobina, broja bijelih krvnih stanica, trombocita i neutrofila te povišenje vrijednosti bilirubina mogu zahtijevati smanjenje doze ili trajan prekid liječenja (vidjeti dio 4.2). Iako su u nekih bolesnika liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b tijekom kliničkih ispitivanja opažene promjene laboratorijskih vrijednosti, te su se vrijednosti vratile na početnu razinu unutar nekoliko tjedana od prestanka liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima lijeka Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b, najveće prijavljeno predoziranje iznosilo je ukupno 10 g Rebetol kapsula (50 kapsula od 200 mg) i 39 MIU interferona alfa-2b (13 supkutanih injekcija po 3 MIU) koje je bolesnik uzeo u jednom danu u pokušaju samoubojstva. Bolesnik je bio pod liječničkim nadzorom dva dana u jedinici intenzivne skrbi. Za to vrijeme nisu bile zabilježene nuspojave zbog predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija, antivirusici za liječenje HCV infekcija, ATK oznaka: J05AP01

Mehanizam djelovanja

Ribavirin (Rebetol) je sintetski analog nukleozida koji je pokazao aktivnost *in vitro* protiv nekih RNK i DNK virusa. Nije poznat mehanizam putem kojega Rebetol u kombinaciji s drugim lijekovima djeluje na HCV. Peroralni oblici lijeka Rebetol ispitivani su u nekoliko kliničkih ispitivanja kao monoterapija za kronični hepatitis C. Rezultati tih ispitivanja pokazali su da monoterapija lijekom Rebetol nije imala učinka na uklanjanje virusa hepatitisa (HCV-RNK) niti na poboljšanje histološkog stanja jetre nakon 6 do 12 mjeseci liječenja i 6 mjeseci naknadnog praćenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rebetol u kombinaciji s antivirusikom koji djeluje direktno:

Molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za odgovarajući antivirusik koji djeluje direktno za cjelovit opis kliničkih podataka kod takve kombinacije.

U trenutno odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka detaljno je opisana samo primjena lijeka Rebetol s (peg)interferonom alfa-2b tijekom njegova razvoja.

Dvojna terapija s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b:

Primjena lijeka Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b ocjenjivala se u nekoliko kliničkih ispitivanja. Bolesnici pogodni za ova ispitivanja imali su kronični hepatitis C potvrđen pozitivnim nalazom HCV-RNK pomoću testa lančane reakcije polimerazom (PCR) (>30 IU/ml), nalazom biopsije jetre koji je odgovarao patohistološkoj dijagnozi kroničnog hepatitisa bez nekog drugog mogućeg uzroka kroničnog hepatitisa i odstupanjem od normalnih vrijednosti ALT-a u serumu.

Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

U tri se ispitivanja proučavala primjena interferona u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i to u dva ispitivanja primjena lijeka Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b (C95-132 i I95-143), a u jednom primjena lijeka Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b (C/I98-580). U svim slučajevima liječenje se provodilo tijekom godine dana, uz 6 mjeseci naknadnog praćenja. Trajan odgovor na liječenje na kraju razdoblja praćenja značajno se povećao dodavanjem lijeka Rebetol interferonu alfa-2b (41% u odnosu na 16%, $p < 0,001$).

U kliničkim ispitivanjima C95-132 i I95-143 se Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b pokazao značajno djelotvornijim od monoterapije interferonom alfa-2b (udvostručen trajan odgovor na

liječenje). Kombinirano je liječenje također smanjilo stopu relapsa za sve genotipove virusa HCV, osobito genotip 1, u kojem je stopa relapsa smanjena za 30% u usporedbi s monoterapijom interferonom alfa-2b.

U kliničkom ispitivanju C/I98-580 je 1530 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni liječeno godinu dana jednom od sljedećih kombinacija:

- Rebetol (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/tjedan) (n=511),
- Rebetol (1000/1200 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/tjedan tijekom mjesec dana, a zatim 0,5 mikrograma/kg/tjedan tijekom sljedećih 11 mjeseci) (n=514),
- Rebetol (1000/1200 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 MIU triput na tjedan) (n=505).

U ovom je ispitivanju kombinacija lijeka Rebetol i peginterferona alfa-2b (1,5 mikrograma/kg/tjedan) bila značajno djelotvornija od kombinacije lijeka Rebetol i interferona alfa-2b, osobito u bolesnika inficiranih genotipom 1. Trajan odgovor na liječenje procijenjen je na temelju stope odgovora 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.

HCV genotip i početno virusno opterećenje poznati su prognostički čimbenici koji utječu na stope odgovora na liječenje. Međutim, pokazalo se da je stopa odgovora u ovom ispitivanju ovisio i o dozi lijeka Rebetol primijenjenog u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b. U bolesnika koji su primali >10,6 mg/kg lijeka Rebetol (doza od 800 mg u bolesnika tjelesne težine 75 kg) je, bez obzira na genotip ili virusno opterećenje, stope odgovora bile značajno veće nego u onih koji su primali ≤ 10,6 mg/kg lijeka Rebetol (**Tablica 7**), dok je stopa odgovora u bolesnika koji su primali >13,2 mg/kg lijeka Rebetol bio još i veći.

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

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

P 0,5/R Rebetol (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 do 0,5 mikrograma/kg)

I/R Rebetol (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 milijuna IU)

U odvojenom su ispitivanju 224 bolesnika inficirana virusom genotipa 2 ili 3 tijekom 6 mjeseci primala peginterferon alfa-2b supkutano u dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan, u kombinaciji s ribavirinom u peroralnoj dozi od 800 mg – 1400 mg (na temelju tjelesne težine; samo su tri bolesnika koja su težila >105 kg primila dozu od 1400 mg) (**Tablica 8**). 24% bolesnika imalo je premoštavajuću fibrozu ili cirozu jetre (Knodell 3/4).

Tablica 8 Virološki odgovor na kraju liječenja, trajan virološki odgovor i relaps prema HCV genotipu i virusnom opterećenju*			
	Rebetol 800-1400 mg/dan + peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg jedanput na tjedan		
	Odgovor na kraju liječenja	Trajan virološki odgovor	Relaps
Svi ispitanici	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤600 000 IU/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
>600 000 IU/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤600 000 IU/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
>600 000 IU/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Za sve ispitanike s nemjerljivom razinom HCV-RNK u 12. tjednu praćenja i nedostatkom podataka u 24. tjednu praćenja smatralo se da imaju trajan odgovor. Za sve ispitanike s nedostatkom podataka tijekom i nakon 12. tjedna praćenja smatralo se da nemaju odgovor u 24. tjednu praćenja.

Šestomjesečno liječenje u ovom ispitivanju podnosilo se bolje nego jednogodišnje liječenje u pivotalnom ispitivanju kombinirane terapije; prekid liječenja zabilježen je u 5% u odnosu na 14% bolesnika, a prilagodba doze u 18% u odnosu na 49% bolesnika.

U jednom ispitivanju bez primjene usporednog lijeka je 235 bolesnika s genotipom 1 i malim virusnim opterećenjem (<600 000 IU/ml) primalo peginterferon alfa-2b u supkutanoj dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan, u kombinaciji s lijekom Rebetol u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini. Ukupna stopa trajnog terapijskog odgovora nakon 24 tjedna liječenja iznosio je 50%. Od ukupnog broja bolesnika njih 41% (97/235) je imalo nemjerljivu razinu HCV-RNK u plazmi u 4. i 24. tjednu liječenja. U toj je podskupini stopa trajnog terapijskog odgovora iznosila 92% (89/97). Visoka stopa trajnog odgovora u ovoj podskupini bolesnika utvrđena je preliminarnom analizom (n=49) te je prospektivno potvrđena (n=48).

Ograničeni prethodni podaci ukazuju na to da bi liječenje u trajanju od 48 tjedana moglo biti povezano s većom stopom trajnog odgovora (11/11) i manjim rizikom od relapsa (0/11 u usporedbi sa 7/96 nakon 24 tjedna liječenja).

U velikom randomiziranom ispitivanju uspoređivala se sigurnost i djelotvornost 48-tjedne primjene dvaju režima liječenja kombinacijom peginterferona alfa-2b s lijekom Rebetol [peginterferon alfa-2b u supkutanoj dozi od 1,5 µg/kg ili 1 µg/kg jedanput na tjedan, u oba slučaja u kombinaciji s peroralnom dozom lijeka Rebetol od 800 do 1400 mg na dan (u dvije odijeljene doze)] i liječenja peginterferonom alfa-2a primijenjenim supkutano u dozi od 180 µg jedanput na tjedan s ribavirinom u peroralnoj dozi od 1000 do 1200 mg na dan (u dvije odijeljene doze) u 3070 bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 koji prethodno nisu bili liječeni. Odgovor na liječenje se mjerio trajnim virološkim odgovorom (engl. *Sustained Virological Response*, SVR), koji je definiran kao nemjerljiva koncentracija HCV-RNK 24 tjedna nakon prestanka liječenja (vidjeti **Tablicu 9**).

Tablica 9 Virološki odgovor u 12. tjednu liječenja, odgovor na kraju liječenja, stopa relapsa* i trajan virološki odgovor (SVR)

Liječena skupina	% (broj) bolesnika		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Nemjerljiva razina HCV-RNK u 12. tjednu liječenja	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Odgovor na kraju liječenja*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Relaps*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)

SVR u bolesnika s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)
---	--------------	--------------	--------------

*određivanje razine HCV-RNK metodom PCR, s donjom granicom kvantifikacije od 27 IU/ml

Izostanak ranog virološkog odgovora u 12. tjednu liječenja (mjerljiva razina HCV-RNK sa smanjenjem za $<2 \log_{10}$ od početne vrijednosti) bio je kriterij za obustavu liječenja.

U sve su tri liječene skupine stope trajnog virološkog odgovora bile slične. U bolesnika afroameričkog podrijetla (što je poznat slabi prognostički faktor za eradikaciju HCV-a) je liječenjem kombinacijom peginterferona alfa-2b (1,5 µg/kg) i lijeka Rebetol postignuta veća stopa trajnog virološkog odgovora u usporedbi s primjenom doze peginterferona alfa-2b od 1 µg/kg. Kod primjene peginterferona alfa-2b u dozi od 1,5 µg/kg uz Rebetol, stopa trajnog virološkog odgovora bila je manja u bolesnika s cirozom, bolesnika s normalnim koncentracijama ALT-a, bolesnika s početnim virusnim opterećenjem $>600\,000$ IU/ml i u bolesnika starijih od 40 godina. U bolesnika bijele rase stopa trajnog virološkog odgovora bila je veća nego u afroameričkih bolesnika. Među bolesnicima u kojih je na kraju liječenja HCV-RNK bio nemjerljiv, stopa relapsa bila je 24%.

Predvidljivost trajnog virološkog odgovora u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Virološki odgovor do 12. tjedna definira se kao smanjenje količine virusa za najmanje 2 log ili kao nemjerljiva razina HCV-RNK. Virološki odgovor do 4. tjedna definira se kao smanjenje količine virusa za najmanje 1 log ili kao nemjerljiva razina HCV-RNK. Pokazalo se da ove vremenske točke (4. i 12. tjedan liječenja) imaju prediktivnu vrijednost za trajan virološki odgovor (**Tablica 10**).

Tablica 10 Prediktivna vrijednost virološkog odgovora za vrijeme liječenja kombiniranom terapijom peginterferonom alfa-2b u dozi od 1,5 µg/kg i lijekom Rebetol u dozi od 800-1400 mg						
	Negativno			Pozitivno		
	Bez odgovora u navedenom tjednu liječenja	Bez trajnog odgovora	Prediktivna vrijednost	Odgovor u navedenom tjednu liječenja	Trajan odgovor	Prediktivna vrijednost
Genotip 1*						
Do 4. tjedna*** (n= 950)						
HCV-RNK negativna	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 1 log	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Do 12. tjedna*** (n=915)						
HCV-RNK negativna	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Genotip 2, 3**						

Do 12. tjedna (n= 215)						
HCV-RNK negativna ili virusno opterećenje manje za ≥ 2 log	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

*Genotip 1 liječi se 48 tjedana

**Genotip 2, 3 liječe se 24 tjedna

*** Prikazani se rezultati odnose na pojedinu točku u vremenu. Moguće je da neki bolesnik nedostaje ili da ima različite rezultate u 4. ili 12. tjednu.

† U protokolu su korišteni sljedeći kriteriji: ako je 12. tjednu HCV-RNK pozitivna i smanjena za < 2 log₁₀ od početne vrijednosti, bolesniku se liječenje prekida. Ako je u 12. tjednu HCV-RNK pozitivna i smanjena za ≥ 2 log₁₀ od početne vrijednosti, HCV-RNK se ponovno određuje u 24. tjednu i ako je pozitivna, bolesniku se prekida liječenje.

Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

Provedena su dva ispitivanja u bolesnika s istodobnom infekcijom virusima HIV i HCV. Odgovor na liječenje u oba ispitivanja prikazan je u **Tablici 11**. Ispitivanje 1 (RIBAVIC; P01017) bilo je randomizirano, multicentrično kliničko ispitivanje u koje je uključeno 412 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su randomizirani da primaju ili Rebetol (800 mg/dan) s peginterferonom alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) ili Rebetol (800 mg/dan) s interferonom alfa-2b (3 MIU triput na tjedan) tijekom 48 tjedana; razdoblje naknadnog praćenja trajalo je 6 mjeseci. Ispitivanje 2 (P02080) bilo je randomizirano ispitivanje provedeno u jednom centru, u koje je uključeno 95 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali ili Rebetol (800-1200 mg na dan ovisno o tjelesnoj težini) s peginterferonom alfa-2b (100 ili 150 µg na tjedan ovisno o tjelesnoj težini) ili Rebetol (800-1200 mg na dan ovisno o tjelesnoj težini) s interferonom alfa-2b (3 MIU triput na tjedan). Liječenje je trajalo 48 tjedana, a razdoblje naknadnog praćenja 6 mjeseci, osim u bolesnika inficiranih genotipovima 2 ili 3 i virusnim opterećenjem $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), koji su liječeni 24 tjedna i naknadno praćeni 6 mjeseci.

Tablica 11 Trajan virološki odgovor prema genotipu nakon liječenja lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

	Ispitivanje 1 ¹			Ispitivanje 2 ²		
	Rebetol (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/tjedan)	Rebetol (800 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 MIU triput na tjedan)	p - vrijednost ^a	Rebetol (800-1200 mg/dan) ^d + peginterferon alfa-2b (100 ili 150 ^c µg/tjedan)	Rebetol (800-1200 mg/dan) ^d + interferon alfa-2b (3 MIU triput na tjedan)	p - vrijednost ^b
Svi	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MIU = milijun internacionalnih jedinica;

a: p vrijednost dobivena Cochran-Mantel Haenszelovim hi-kvadrat testom;

b: p vrijednost dobivena hi-kvadrat testom.

c: ispitanici teški < 75 kg primali su 100 µg lijeka PegIntron na tjedan, a ispitanici teški ≥ 75 kg primali su 150 µg lijeka PegIntron na tjedan.

d: doza lijeka Rebetol iznosila je 800 mg za bolesnike teške < 60 kg, 1000 mg za bolesnike teške 60-75 kg, te 1200 mg za bolesnike teže od 75 kg.

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

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

Histološki odgovor

Biopsije jetre učinjene su prije i nakon liječenja u Ispitivanju 1, a nalazi su bili dostupni za 210 od 412 ispitanika (51%). I Metavir izračun i stupanj po Ishaku smanjili su se u ispitanika liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. To je smanjenje bilo značajno u bolesnika koji su odgovorili na liječenje (-0,3 za Metavir te -1,2 za Ishak) te stabilno (-0,1 za Metavir te -0,2 za Ishak) u bolesnika bez odgovora. Što se tiče aktivnosti bolesti, do poboljšanja je došlo u približno jedne trećine, dok pogoršanje nije nastupilo niti u jednog bolesnika s trajnim odgovorom. U ovom ispitivanju nije opaženo poboljšanje fibroze. Steatoza se značajno poboljšala u bolesnika inficiranih genotipom 3 HCV-a.

Prethodno liječeni bolesnici

- Ponovljeno liječenje peginterferonom alfa-2b u kombinaciji s lijekom Rebetol nakon neuspjeha prethodne terapije (bolesnici s relapsom i oni bez odgovora):

U nekomparativnom ispitivanju su 2293 bolesnika s umjerenom do teškom fibrozom, u kojih prethodno liječenje interferonom alfa u kombinaciji s ribavirinom nije bilo uspješno, ponovno liječena peginterferonom alfa-2b u supkutanoj dozi od 1,5 mikrograma/kg jedanput na tjedan u kombinaciji s lijekom Rebetol u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini. Neuspjeh prethodne terapije definirao se kao relaps ili izostanak odgovora (pozitivan nalaz HCV-RNK nakon najmanje 12 tjedana liječenja).

Bolesnici koji su imali negativan nalaz HCV-RNK u 12. tjednu liječenja nastavili su s liječenjem tijekom 48 tjedana te ih se pratilo još 24 tjedna po završetku liječenja. Odgovor u 12. tjednu definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK nakon 12 tjedana liječenja. Trajan virološki odgovor (SVR) definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon završetka liječenja (**Tablica 12**).

	Bolesnici s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja i SVR-om nakon ponovljenog liječenja				Ukupna populacija*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		
	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99% CI
Ukupna populacija	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 (497/2,293) 19,5; 23,9
Prethodni odgovor					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotip 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotip 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
Bez odgovora	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1,385) 11,2; 15,9
Genotip 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotip 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotip					
1	30,2 (343/1135)	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

Tablica 12 Stope odgovora na ponovljeno liječenje nakon neuspjeha prethodnog liječenja					
	Bolesnici s nemjerljivom HCV-RNK u 12. tjednu liječenja i SVR-om nakon ponovljenog liječenja				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Ukupna populacija*
	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Odgovor u 12. tjednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99% CI
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR ocjena fibroze					
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
Početno virusno opterećenje					
Visoko (>600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1, 441) 14,1; 19,1
Nisko (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

Bez odgovora: definirano kao pozitivan nalaz HCV-RNK u serumu/plazmi na kraju liječenja u trajanju od najmanje 12 tjedana.

HCV-RNK u plazmi mjerila se na istraživanju utemeljenim postupkom kvantitativne lančane reakcije polimerazom u centralnom laboratoriju.

* U skupinu s namjerom liječenja uključeno je i 7 bolesnika za koje se nije moglo potvrditi prethodno liječenje u trajanju od najmanje 12 tjedana.

Sveukupno je razina HCV-RNK u plazmi bila nemjerljiva u oko 36% (821/2286) bolesnika u 12. tjednu liječenja, mjereno pomoću testa utemeljenog na istraživanju (granica detekcije 125 IU/ml). U toj je podskupini stopa trajnog virološkog odgovora iznosila 56% (463/823). Trajan virološki odgovor ostvarilo je 59% bolesnika prethodno neuspješno liječenih nepegiliranim interferonom te 50% bolesnika prethodno neuspješno liječenih pegiliranim interferonom koji su imali negativan nalaz u 12. tjednu. Od 480 bolesnika sa smanjenjem virusnog opterećenja za >2 log, ali još mjerljivim virusom u 12. tjednu, ukupno ih je 188 nastavilo liječenje. U tih je bolesnika stopa trajnog virološkog odgovora bila 12%.

Vjerojatnost da će postići odgovor na ponovljeno liječenje u 12. tjednu bila je manja u bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje pegiliranim interferonom alfa/ribavirinom nego u bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na liječenje nepegiliranim interferonom alfa/ribavirinom (12,4% u odnosu na 28,6%). Međutim, ako je u 12. tjednu odgovor postignut, nije bilo velike razlike u trajnom virološkom odgovoru bez obzira na prijašnje liječenje ili prijašnji odgovor.

- Ponovljeno liječenje lijekom Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b u bolesnika s relapsom nakon prethodnog liječenja

U dva se klinička ispitivanja proučavala primjena kombinirane terapije lijekom Rebetol i interferonom alfa-2b u bolesnika s relapsom (C95-144 and I95-145); 345 bolesnika s kroničnim hepatitisom s

relapsom bolesti nakon prethodnog liječenja interferonom liječeno je tijekom 6 mjeseci i naknadno praćeno još 6 mjeseci. Kombinirana terapija lijekom Rebetol i interferonom alfa-2b povećala je trajan virološki odgovor 10 puta više nego lijećenje samo interferonom alfa-2b (49% u odnosu na 5%, $p < 0,0001$). Ovo je poboljšanje održano bez obzira na standardne pretkazatelje odgovora na interferon alfa-2b kao što su virusno opterećenje, HCV genotip i histološka klasifikacija.

Podaci o dugoročnoj djelotvornosti – odrasli

Dva su velika ispitivanja dugotrajnog praćenja nakon liječenja uključila 1071 bolesnika iz prethodnih ispitivanja s nepegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez lijeka Rebetol) i 567 bolesnika iz ispitivanja s pegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez lijeka Rebetol). Svrha ispitivanja bila je procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora (SVR) i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod. Najmanje 5 godina dugotrajnog praćenja nakon liječenja dovršila su ukupno 462 bolesnika liječena interferonom alfa-2b (sa ili bez lijeka Rebetol) i 327 bolesnika liječenih pegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez lijeka Rebetol). U ovim je ispitivanjima relaps nastupio u 12 od 492 bolesnika s trajnim odgovorom liječenih interferonom alfa-2b (sa ili bez lijeka Rebetol) i u samo 3 od 366 bolesnika s trajnim odgovorom liječenih pegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez lijeka Rebetol).

Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 97% (uz 95% CI: 95-99%) za bolesnike koji su dobivali nepegilirani interferon alfa-2b (sa ili bez lijeka Rebetol) odnosno 99% (uz 95% CI: 98-100%) za bolesnike koji su dobivali pegilirani interferon alfa-2b (sa ili bez lijeka Rebetol).

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C interferonom alfa-2b (pegiliranim ili nepegiliranim, sa ili bez lijeka Rebetol) rezultira dugotrajnom eliminacijom virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko “ozdravljenje” od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

Pedijatrijska populacija

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivom razinom HCV-RNK uključeni su u multicentrično ispitivanje i liječeni lijekom Rebetol u dozi od 15 mg/kg na dan i pegiliranim interferonom alfa-2b u dozi od 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ jedanput na tjedan tijekom 24 ili 48 tjedana, ovisno o genotipu HCV-a i početnom virusnom opterećenju. Sve se bolesnike moralo pratiti 24 tjedna nakon završetka liječenja. Ukupno je liječeno 107 bolesnika, među kojima je bilo 52% ženskog spola, 89% bijelaca, 67% s HCV genotipom 1 i 63% mlađih od 12 godina. Populacija uključena u ispitivanje uglavnom se sastojala od djece s blagim do umjerenim hepatitisom C. Zbog nedostatka podataka u djece s ozbiljno progresivnom bolešću i mogućih nuspojava, omjer koristi i rizika kombinacije lijeka Rebetol i pegiliranog interferona alfa-2b u ovoj se populaciji mora pažljivo razmotriti (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8). Rezultati ispitivanja sažeti su u **Tablici 13**.

Tablica 13 Stope trajnog virološkog odgovora ($n^{a,b}$ (%)) u djece i adolescenata koji nisu bili prethodno liječeni, prema genotipu i trajanju liječenja – svi ispitanici $n = 107$		
	24 tjedna	48 tjedana
Svi genotipovi	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotip 1	-	38/72 (53%)
Genotip 2	14/15 (93%)	-
Genotip 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotip 4	-	4/5 (80%)

a: Odgovor na liječenje definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon liječenja, donja granica detekcije = 125 IU/ml

b: n = broj ispitanika koji su odgovorili na liječenje/broj ispitanika s određenim genotipom i dodijeljenim trajanjem liječenja.

c: Bolesnici s genotipom 3 i malim virusnim opterećenjem (<600 000 IU/ml) liječeni su 24 tjedna, a bolesnici s genotipom 3 i velikim virusnim opterećenjem ($\geq 600\ 000$ IU/ml) 48 tjedana.

Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 16 godina s kompenziranom kroničnim hepatitisom C i mjerljivom razinom HCV-RNK (određenom u centralnom laboratoriju primjenom na istraživanju utemeljenog testa lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu, RT-PCR) uključeni su u dva multicentrična ispitivanja u kojima su godinu dana primali Rebetol u dozi od 15 mg/kg na dan i interferon alfa-2b u dozi od 3 MIU/m² triput na tjedan te su praćeni tijekom 6 mjeseci po završetku liječenja. Ukupno je uključeno 118 bolesnika: 57% muškog spola, 80% bijelaca i 78% s HCV genotipom 1, 64% u dobi od ≤ 12 godina. Populaciju uključenih bolesnika pretežno su činila djeca s blagim do umjereno teškim hepatitisom C. U ta su dva multicentrična ispitivanja stope trajnog virološkog odgovora u djece i adolescenata bile slične onima u odraslih. Zbog nedostatka podataka iz ta dva klinička ispitivanja o djeci s teškom progresivnom bolešću i mogućih nuspojava, u ovoj populaciji treba pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika primjene kombinacije lijeka Rebetol i interferona alfa-2b (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8). Rezultati ispitivanja sažeti su u **Tablici 14**.

Tablica 14 Trajan virološki odgovor u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni	
	Rebetol 15 mg/kg/dan + interferon alfa-2b 3 MIU/m² triput na tjedan
Ukupan odgovor ^a (n = 118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n = 92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

* Broj (%) bolesnika.

^a Definiran je kao razina HCV-RNK ispod razine detekcije na kraju liječenja i tijekom razdoblja praćenja izmjerena pomoću RT-PCR testa utemeljenog na istraživanju.

Podaci o dugoročnoj djelotvornosti

Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

U 5-godišnje dugoročno opservacijsko ispitivanje praćenja uključena su 94 pedijatrijska bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja u multicentričnom ispitivanju. Šezdeset i troje njih imalo je trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 24-tjednog ili 48-tjednog liječenja peginterferonom alfa-2b i ribavirinom. Nakon 5 godina ispitivanje je završilo 85% (80/94) svih uključenih bolesnika te 86% (54/63) ispitanika s trajnim odgovorom. Tijekom 5 godina praćenja ni u jednog pedijatrijskog bolesnika s trajnim virološkim odgovorom nije došlo do relapsa.

Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b

U petogodišnju opservacijsku studiju praćenja uključeno je 97 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja u dva prethodno spomenuta multicentrična ispitivanja. 70% (68/97) svih uključenih ispitanika završilo je ovo ispitivanje, od kojih je 75% (42/56) imalo trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 48-tjednog liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U svih pedijatrijskih ispitanika osim jednog održan je trajan virološki odgovor za vrijeme dugotrajnog praćenja nakon završetka liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 98% [95% CI: 95%, 100%] za pedijatrijske bolesnike liječene interferonom alfa-2b i ribavirinom. Nadalje, 98% bolesnika (51/52) s normalnim razinama ALT-a u 24. tjednu praćenja održalo je normalne razine ALT-a na zadnjoj posjeti.

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C nepegiliranim interferonom alfa-2b i lijekom Rebetol rezultira dugoročnom eliminacijom virusa, što omogućuje rezoluciju infekcije jetre i kliničko "ozdravljenje" od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

5.2 Farmakokinetička svojstva

U križnom ispitivanju jednokratnih doza ribavirina u zdravih odraslih bolesnika, utvrđeno je da su kapsule i oralna otopina bioekvivalentne.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jedne doze ribavirin se brzo apsorbira (prosječan $T_{max} = 1,5$ sati), nakon čega slijedi brza raspodjela i produljena faza eliminacije (nakon jedne doze poluvrijeme apsorpcije iznosi 0,05 sati, poluvrijeme distribucije 3,73 sata, a poluvrijeme eliminacije 79 sati). Apsorpcija je opsežna, a oko 10% radioaktivno označene doze izlučuje se fecesom. Međutim, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 45%-65%, što je, čini se, posljedica metabolizma prvog prolaza. Odnos između doze i AUC_{0-t} je linearan nakon primjene jednokratnih doza od 200 do 1200 mg ribavirina. Volumen distribucije iznosi oko 5000 l. Ribavirin se ne vezuje za proteine u plazmi.

Distribucija

Prijenos ribavirina u neplazmatske odjeljke najviše se istraživao na crvenim krvnim stanicama te je utvrđeno da se on odvija prvenstveno putem ekvibracijskog nukleozidnog prijenosnika e_s -tipa. Ovaj tip prijenosnika prisutan je na gotovo svim tipovima stanica i može objasniti velik volumen distribucije ribavirina. Omjer koncentracije ribavirina u krvi u odnosu na plazmu iznosi oko 60:1; postoji višak ribavirina u punoj krvi jer se nukleotidi ribavirina sekvstriraju u eritrocite.

Biotransformacija

Ribavirin ima dva metabolička puta: 1) put reverzibilne fosforilacije; 2) put razgradnje koji uključuje deribozilaciju i hidrolizu amida, u kojem nastaje metabolit triazol karboksilna kiselina. I ribavirin i njegovi metaboliti triazol karboksiamid i triazol karboksilna kiselina izlučuju se putem bubrega.

Ribavirin iskazuje veliku interindividualnu i intraindividualnu farmakokinetičku varijabilnost nakon primjene jedne peroralne doze (intraindividualna varijabilnost iznosi približno 30% i za AUC i za C_{max}), što može biti posljedica opsežnog metaboliziranja prilikom prvog prolaza i prijelaza unutar i izvan krvnog odjeljka.

Eliminacija

Nakon primjene višekratnih doza ribavirin se znatno nakuplja u plazmi, pri čemu je AUC_{12hr} nakon višekratnih doza šesterostruko veći nego nakon jedne doze. Nakon peroralne primjene 600 mg dvaput na dan stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 4 tjedna, uz prosječnu koncentraciju u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže od oko 2200 ng/ml. Nakon prekida primjene poluvijek je iznosio oko 298 sati, vjerojatno zbog spore eliminacije iz neplazmatskih odjeljaka.

Prijenos u sjemenu tekućinu

Ispitivan je prijenos ribavirina u sjemenu tekućinu. Koncentracija ribavirina u sjemenjnoj tekućini je približno dva puta veća u usporedbi s koncentracijom u serumu. Međutim, procijenjena je sistemska izloženost ribavirinu u partnerice nakon spolnog odnosa s liječenim bolesnikom, koja je i dalje iznimno mala u usporedbi s terapijskom koncentracijom ribavirina u plazmi.

Utjecaj hrane

Bioraspoloživost jedne peroralne doze ribavirina bila je povećana kod istodobne primjene punomasnog obroka (i AUC_{0-t} i C_{max} su se povećali za 70%). Moguće je da je povećana bioraspoloživost u ovom ispitivanju bila posljedica odgođenog tranzita ribavirina ili promijenjenog pH. Kliničko značenje rezultata ovog ispitivanja s primjenom jedne doze nije poznato. U pivotalnom kliničkom ispitivanju djelotvornosti, bolesnicima se savjetovalo da uzimaju ribavirin s hranom kako bi se postigle maksimalne koncentracije ribavirina u plazmi.

Funkcija bubrega

Prema objavljenim podacima, farmakokinetika ribavirina nakon jedne doze bila je izmijenjena (povećani AUC_{0-t} i C_{max}) u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (klirens kreatinina >90 ml/min). Srednja vrijednost AUC_{0-t} bila je trostruko veća u ispitanika s klirensom kreatinina između 10 i 30 ml/min nego u kontrolnih ispitanika. U ispitanika s klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min, AUC_{0-t} bio je dvostruko veći nego u kontrolnih ispitanika. Čini se da je to posljedica smanjenog prividnog klirensa u tih bolesnika. Koncentracije ribavirina nisu se bitno promijenile hemodijalizom.

Funkcija jetre

Farmakokinetika jedne doze ribavirina u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B ili C) bila je slična onoj u ispitanika s normalnom funkcijom jetre.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nisu provedena posebna ispitivanja farmakokinetike ribavirina za starije bolesnike. Međutim, u ispitivanju populacijske farmakokinetike dob nije bila ključni čimbenik u kinetici ribavirina; odlučujući čimbenik bila je funkcija bubrega.

Populacijska farmakokinetička analiza učinjena je na temelju malog broja prikupljenih uzoraka vrijednosti serumskih koncentracija iz četiri kontrolirana klinička ispitivanja. Dobiveni model klirensa pokazao je da su tjelesna težina, spol, dob i serumski kreatinin bile glavne kovarijable. U muškaraca je klirens bio oko 20% viši nego u žena. Klirens se povećavao s povećanjem tjelesne težine, a bio je smanjen u bolesnika starijih od 40 godina. Čini se da učinci ovih kovarijabli na klirens ribavirina imaju ograničen klinički značaj zbog znatne rezidualne varijabilnosti koju model nije objasnio.

Pedijatrijska populacija

Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

U kliničkom ispitivanju u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C procijenjena su farmakokinetička svojstva lijeka Rebetol i peginterferona alfa-2b nakon višestrukih doza. Predviđa se da će u djece i adolescenata koji primaju dozu peginterferona alfa-2b od $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{tjedan}$, prilagođenu prema tjelesnoj površini, logaritamski transformiran procijenjeni omjer izloženosti lijeku u intervalu doziranja biti 58% (90% CI: 141-177%) veći od onog zabilježenog u odraslih koji primaju dozu od $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{tjedan}$. Farmakokinetika lijeka Rebetol (normalizirana po dozi) u ovom je ispitivanju bila slična onoj iz prethodnog ispitivanja lijeka Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b u djece i adolescenata te slična farmakokinetici u odraslih bolesnika.

Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b

Farmakokinetička svojstva Rebetol kapsula i interferona alfa-2b nakon primjene višestrukih doza u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C u dobi između 5 i 16 godina prikazana su u **Tablici 15**. Farmakokinetika lijeka Rebetol i interferona alfa-2b (normalizirana po dozi) slična je u odraslih i djece ili adolescenata.

Tablica 15 Prosječne vrijednosti (% CV) farmakokinetičkih parametara nakon višestrukih doza interferona alfa-2b i Rebetol kapsula primijenjenih u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C		
Parametar	Rebetol 15 mg/kg/dan u 2 podijeljene doze (n=17)	Interferon alfa-2b 3 MIU/m ² 3 puta na tjedan (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)
Prividni klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nije određivan

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ribavirin

Ribavirin je pokazao embriotoksične ili teratogene učinke, ili oboje, u svih životinjskih vrsta u kojih su provedena ispitivanja pri dozama koje su znatno niže od onih preporučenih za primjenu u ljudi. Zabilježene su malformacije lubanje, nepca, oka, čeljusti, udova, kostura i gastrointestinalnog trakta. Incidencija i težina teratogenih učinaka povećavale su se s povećanjem doze. Preživljenje fetusa i potomaka bilo je smanjeno.

U ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima, mladunci su primali ribavirin u dozi od 10, 25 i 50 mg/kg od 7. do 63. dana po okotu. Pokazalo se smanjenje ukupnog rasta koje je ovisilo o dozi, a koje se kasnije manifestiralo kao blago smanjenje tjelesne težine, dužine od tjemena do trtice i dužine kostiju. Na kraju razdoblja oporavka tibijalne i femoralne promjene bile su minimalne, premda u pravilu statistički značajne u odnosu na kontrole, pri svim primijenjenim dozama u mužjaka te pri dvije najviše doze u ženki. Nisu primijećeni histopatološki učinci na kost. Nije bilo učinaka ribavirina na neurološki ili reproduktivni razvoj. U mladim su štakora koncentracije u plazmi bile ispod koncentracija kakve se nalaze u ljudskoj plazmi pri terapijskim dozama.

U ispitivanjima na životinjama toksični su učinci ribavirina prvenstveno usmjereni na eritrocite. Anemija se razvija ubrzo nakon početka primjene, ali se brzo povlači nakon prekida liječenja.

U ispitivanjima učinaka ribavirina na testise i spermije u miševa u trajanju od 3 i 6 mjeseci, patološke su se promjene na spermijima dogodile pri dozama od 15 mg/kg i više. Ove doze u životinja dovode do sustavne izloženosti znatno manje od one koja se postiže pri terapijskim dozama u ljudi. Nakon prestanka liječenja dolazi do zapravo potpunog oporavka od testikularne toksičnosti izazvane ribavirinom unutar jednog ili dva ciklusa spermatogeneze (vidjeti dio 4.6).

Ispitivanja genotoksičnosti pokazala su da ribavirin ima određeno genotoksično djelovanje. Ribavirin je bio aktivan u Balb/3T3 *in vitro* transformacijskom testu. Genotoksična aktivnost primijećena je u testu s mišjim limfomom te pri dozama od 20-200 mg/kg u mikronukleusnom testu na miševima. Dominantni letalni test u štakora je bio negativan, što znači da se mutacije, ako su se dogodile u štakora, nisu prenijele preko gameta mužjaka.

Konvencionalna ispitivanja kancerogenosti u glodavaca pri niskoj izloženosti u usporedbi s izloženošću ljudi u terapijskim uvjetima (faktor 0,1 u štakora i 1 u miševa) nisu pokazala tumorogeničnost ribavirina. Osim toga, u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na heterozigotnom mišjem modelu p53(+/-) ribavirin nije prouzročio tumore pri maksimalnoj podnošljivoj dozi od 300 mg/kg (faktor plazmatske izloženosti bio je oko 2,5 puta veći u usporedbi s izloženošću u ljudi). Ova ispitivanja ukazuju na to da kancerogeni potencijal ribavirina u ljudi nije vjerojatan.

Ribavirin uz interferon

Kada se primjenjivao u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b, ribavirin nije prouzročio učinke koji već nisu bili opaženi prilikom zasebne primjene tih djelatnih tvari. Glavna promjena povezana s liječenjem bila je reverzibilna blaga do umjerena anemija, čija je težina bila veća od one izazvane svakom od tih djelatnih tvari posebno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E 171)

Oznake otisnute na kapsuli

šelak
propilenglikol (E 1520)
amonijev hidroksid
boja (E 132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Rebetol kapsule pakirane su u blistere od polivinilklorid (PVC)/polietilen (PE)/poliviniliden klorida (PVdC).

Pakiranja od 84, 112, 140 i 168 kapsula.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/107/001	84 tvrde kapsule
EU/1/99/107/005	112 tvrdih kapsula
EU/1/99/107/002	140 tvrdih kapsula
EU/1/99/107/003	168 tvrdih kapsula

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 7. svibnja 1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Rebetol 40 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 40 mg ribavirina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Rebetol sadrži 0,5 mg benzilnog alkohola (E 1519) po ml.

Rebetol sadrži 100,3 mg propilenglikola (E 1520) po ml.

Rebetol sadrži 1,4 mg natrija po ml.

Rebetol sadrži 1 mg natrijevog benzoata (E 211) po ml.

Rebetol sadrži 142 mg sorbitola (E 420) po ml.

Rebetol sadrži 300 mg saharoze po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra, bezbojna do blijedo ili svijetložuta oralna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rebetol je u kombinaciji s drugim lijekovima indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C u pedijatrijskih bolesnika (djece u dobi od 3 ili više godina i adolescenata) koji prethodno nisu bili liječeni i koji nemaju dekompenzaciju jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Doziranje

Rebetol se mora koristiti u kombiniranoj terapiji, kako je opisano u dijelu 4.1.

Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol za dodatne specifične podatke o propisivanju tih lijekova i daljnje preporuke za njihovo doziranje kod istodobne primjene s lijekom Rebetol.

Rebetol oralna otopina dostupna je u koncentraciji od 40 mg/ml.

Rebetol oralna otopina primjenjuje se peroralno u dvije podijeljene doze (ujutro i navečer), uz obrok.

Pedijatrijska populacija

Nema podataka o primjeni u djece mlađe od 3 godine.

Doziranje lijeka Rebetol za djecu i adolescente određuje se prema tjelesnoj težini bolesnika.

Primjerice, doziranje prema tjelesnoj težini kod primjene u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b prikazano je u **Tablici 1**. Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol jer neki režimi kombiniranog liječenja ne podliježu smjernicama za doziranje lijeka Rebetol navedenima u **Tablici 1**.

U kliničkim ispitivanjima provedenima u ovoj populaciji Rebetol se primjenjivao u dozi od 15 mg/kg/dan (**Tablica 1**).

Tablica 1 Rebetol oralna otopina - doziranje u djece i adolescenata kod primjene s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
Tjelesna težina (kg)	Odmjerena doza (ujutro / navečer)
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

Bolesnici tjelesne težine >47 kg koji mogu progutati kapsule mogu uzimati ekvivalentnu dozu ribavirin kapsula od 200 mg u dvije podijeljene doze (Molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za Rebetol kapsule).

Prilagodba doze u slučaju nuspojava

Smanjenje doze lijeka Rebetol ovisi o početnom doziranju lijeka Rebetol, koje pak ovisi o lijeku s kojim se Rebetol kombinira.

Ako bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu koja bi mogla biti povezana s lijekom Rebetol, dozu lijeka Rebetol treba prilagoditi ili po potrebi prekinuti njegovu primjenu dok se nuspojava ne povuče ili dok se njezina težina ne smanji.

U **Tablici 2** navode se smjernice za prilagodbu doze i prekid primjene na temelju bolesnikove koncentracije hemoglobina, srčanog statusa i koncentracije indirektnog bilirubina.

Nema podataka o primjeni u pedijatrijskih bolesnika sa srčanom bolešću (vidjeti dio 4.4).

Tablica 2 Zbrinjavanje nuspojava		
Laboratorijske vrijednosti	Smanjiti dozu lijeka Rebetol* ako je:	Prekinuti primjenu lijeka Rebetol ako je:
Hemoglobin u bolesnika bez srčane bolesti	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Bilirubin – indirektni	-	>5 mg/dl (tijekom >4 tjedna) (djeca i adolescenti liječeni interferonom alfa-2b) ili >4 mg/dl (tijekom >4 tjedna) (djeca i adolescenti liječeni peginterferonom alfa-2b)

*U djece i adolescenata koji se liječe lijekom Rebetol i peginterferonom alfa-2b prvo smanjenje doze lijeka Rebetol je na 12 mg/kg/dan, a drugo smanjenje doze lijeka Rebetol je na 8 mg/kg/dan.

U djece i adolescenata koji se liječe lijekom Rebetol i interferonom alfa-2b smanjite dozu lijeka Rebetol na 7,5 mg/kg/dan.

U slučaju ozbiljne nuspojave koja bi mogla biti povezana s lijekovima koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol, molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove jer neki režimi kombiniranog liječenja ne podliježu smjernicama za prilagodbu doze i/ili prekid primjene lijeka Rebetol navedenima u **Tablici 2**.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici (djeca u dobi od 3 ili više godina i adolescenti)

Rebetol se može primjenjivati u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b (vidjeti dio 4.4). Odabir formulacije lijeka Rebetol ovisi o osobinama pojedinog bolesnika.

Sigurnost i djelotvornost ribavirina u kombinaciji s antivirusicima koji djeluju direktno nisu ustanovljene u tih bolesnika. Nema dostupnih podataka.

Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol za dodatne preporuke za doziranje kod njihove istodobne primjene.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lijeka Rebetol promijenjena je u bolesnika s disfunkcijom bubrega zbog smanjenog prividnog klirensa kreatinina u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Stoga se preporučuje provjeriti funkciju bubrega u svih bolesnika prije početka liječenja lijekom Rebetol. U odraslih bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina: 30 – 50 ml/min) treba naizmjenice primjenjivati dnevne doze od 200 mg i 400 mg. U odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina: <30 ml/min) i bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ili na hemodijalizi treba primjenjivati 200 mg lijeka Rebetol na dan. U **Tablici 3** navode se smjernice za prilagodbu doze u bolesnika s disfunkcijom bubrega. Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega moraju se pažljivije nadzirati zbog mogućeg razvoja anemije. Nema podataka o prilagodbi doze u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Klirens kreatinina	Doza lijeka Rebetol (dnevna)
30 do 50 ml/min	Naizmjenična primjena doze od 200 mg i 400 mg svaki drugi dan
Manje od 30 ml/min	200 mg na dan
Hemodijaliza (terminalna faza bubrežne bolesti)	200 mg na dan

Oštećenje funkcije jetre

Čini se da nema farmakokinetičke interakcije između lijeka Rebetol i funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Za primjenu u bolesnika s dekompenziranom cirozom pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol.

Način primjene

Rebetol se mora primijeniti peroralno, uz obrok.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.3). U žena reproduktivne dobi liječenje lijekom Rebetol ne smije se započeti dok se ne dobije negativan rezultat testa na trudnoću neposredno prije početka liječenja.
- Dojenje.
- Teška srčana bolest u anamnezi, uključujući nestabilnu ili nekontroliranu srčanu bolest u prethodnih 6 mjeseci (vidjeti dio 4.4).
- Hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih stanica).

Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol za kontraindikacije specifične za te lijekove.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rebetol se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Prije nego što započnete liječenje, molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za (peg)interferon alfa za više podataka o preporukama za praćenje i zbrinjavanje nuspojava navedenih u nastavku te drugim mjerama opreza povezanim s primjenom (peg)interferona alfa.

Kombinirana terapija lijekom Rebetol i (peg)interferonom alfa povezuje se s nekoliko ozbiljnih nuspojava. One uključuju:

- teške psihijatrijske učinke i teške učinke na središnji živčani sustav (poput depresije, suicidalnih misli, pokušaja samoubojstva i agresivnog ponašanja itd.)
- zastoj u rastu djece i adolescenata, koji u nekih bolesnika može biti ireverzibilan
- povišene vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) u djece i adolescenata
- teške očne poremećaje
- poremećaje zuba i parodonta

Pedijatrijska populacija

Prilikom donošenja odluke o tome da se liječenje u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b neće odgoditi do odrasle dobi, važno je uzeti u obzir da je takva kombinirana terapija dovela do zastoja u rastu, koji u nekih bolesnika može biti ireverzibilan. Odluku o liječenju potrebno je donijeti za svakog bolesnika pojedinačno.

Hemoliza

Sníženje koncentracije hemoglobina na <10 g/dl opaženo je u najviše 14% odraslih bolesnika i u 7% djece i adolescenata liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b u kliničkim ispitivanjima. Iako Rebetol nema izravnih kardiovaskularnih učinaka, anemija povezana s lijekom Rebetol može dovesti do slabljenja srčane funkcije ili pogoršanja simptoma koronarne bolesti, ili oboje. Stoga se Rebetol mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s od ranije postojećom srčanom bolešću (vidjeti dio 4.3). Srčani status mora se procijeniti prije početka liječenja i klinički pratiti tijekom liječenja; dođe li do bilo kakvog pogoršanja, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Kardiovaskularni sustav

Odrasle bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca ili infarktom miokarda u anamnezi i/ili prethodnim ili postojećim poremećajima srčanog ritma mora se pomno nadzirati. U bolesnika s već postojećim srčanim poremećajima preporučuje se snimiti elektrokardiogram prije i tijekom liječenja. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično dobro reagiraju na standardnu terapiju, ali mogu zahtijevati prekid terapije. Nema podataka u djece ili adolescenata sa srčanom bolešću u anamnezi.

Teratogeni rizik

Prije početka liječenja lijekom Rebetol, liječnik mora i bolesnicima i bolesnicama detaljno objasniti teratogeni rizik primjene lijeka Rebetol, potrebu za učinkovitom i kontinuiranom kontracepcijom, mogućnost neuspjeha kontracepcijskih metoda i moguće posljedice trudnoće ako ona nastupi tijekom ili nakon liječenja lijekom Rebetol (vidjeti dio 4.6). Za laboratorijsko praćenje trudnoće vidjeti odlomak "Laboratorijski nalazi".

Akutna preosjetljivost

Ako se razvije akutna reakcija preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija), odmah se mora prekinuti davanje lijeka Rebetol i započeti odgovarajuće liječenje. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

Funkcija jetre

Svaki bolesnik koji razvije značajne poremećaje funkcije jetre tijekom liječenja mora se strogo nadzirati. Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol za preporuke za prekid primjene ili prilagodbu doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lijeka Rebetol izmijenjena je u bolesnika s disfunkcijom bubrega zbog smanjenog prividnog klirensa u tih bolesnika. Stoga se prije početka liječenja lijekom Rebetol preporučuje ocijeniti funkciju bubrega u svih bolesnika. Zbog značajnih povećanja koncentracije ribavirina u plazmi u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, preporučuje se prilagoditi dozu lijeka Rebetol u odraslih bolesnika s klirensom kreatinina <50 ml/min. Nema podataka o prilagodbi doze u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Potrebno je pažljivo pratiti koncentracije hemoglobina tijekom liječenja i po potrebi poduzeti korektivne mjere (vidjeti dio 4.2).

Mogućnost pogoršanja imunosupresije

U literaturi je prijavljena pojava pancitopenije i supresije koštane srži unutar 3 do 7 tjedana nakon primjene peginterferona i lijeka Rebetol istodobno s azatioprinom. Ova je mijelotoksičnost bila reverzibilna u roku od 4 do 6 tjedana nakon ukidanja istodobne primjene antivirusne terapije protiv HCV-a i azatioprina i nije se ponovila nakon ponovnog uvođenja bilo koje od te dvije terapije zasebno (vidjeti dio 4.5).

Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om

Mitohondrijska toksičnost i laktacidoza:

Potreban je oprez u HIV-pozitivnih bolesnika istodobno zaraženih HCV-om koji uz liječenje interferonom alfa-2b/ribavirinom primaju i nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) (osobito ddI i d4T). U HIV-pozitivnoj populaciji koja prima režim s NRTI, liječnici moraju pažljivo nadzirati markere mitohondrijske toksičnosti i laktacidoze za vrijeme primjene lijeka Rebetol. Za više informacija vidjeti dio 4.5.

Dekompenzacija jetre u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om i uznapredovalom cirozom

Bolesnici s istodobnom infekcijom s uznapredovalom cirozom jetre koji primaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (engl. *combined anti-retroviral therapy*, cART) mogu biti izloženi povećanom riziku od dekompenzacije jetre i smrti. Ostali čimbenici prisutni na početku liječenja kod bolesnika s istodobnom infekcijom koji mogu biti povezani s povećanim rizikom od dekompenzacije jetre uključuju liječenje didanozinom i povećane koncentracije bilirubina u serumu.

Bolesnike s istodobnom infekcijom koji primaju i antiretrovirusne lijekove i terapiju za liječenje hepatitisa treba pažljivo nadzirati te im tijekom liječenja određivati Child-Pugh status. Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol za preporuke za prekid primjene ili prilagodbu doze. U bolesnika u kojih se razvija dekompenzacija jetre mora se odmah prekinuti primjenu lijekova protiv hepatitisa te ponovno razmotriti primjerenost antiretrovirusne terapije.

Hematološki poremećaji u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

U odnosu na bolesnike inficirane samo HCV-om, bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju peginterferon alfa-2b/ribavirin i cART mogu imati povećan rizik za razvoj hematoloških poremećaja (kao što su neutropenija, trombocitopenija i anemija). Premda se većina tih poremećaja može zbrinuti smanjivanjem doze, potrebno je pažljivo nadzirati hematološke parametre u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dio 4.2, "Laboratorijski nalazi" u nastavku te dio 4.8).

Bolesnici liječeni lijekom Rebetol i zidovudinom imaju povećan rizik za razvoj anemije; stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka Rebetol sa zidovudinom (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s malim brojem CD4 stanica

Među bolesnicima istodobno zaraženima HCV-om i HIV-om malo je podataka o djelotvornosti i sigurnosti (N=25) za ispitanike s brojem CD4 stanica manjim od 200 stanica/ μ l. Stoga se nalaže oprez u liječenju bolesnika s malim brojem CD4 stanica.

Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za antiretrovirusne lijekove koji će se uzimati istodobno s lijekovima za liječenje HCV-a kako biste saznali koji su toksični učinci specifični za svaki pojedini lijek, kako ih zbrinuti te kolika je mogućnost njihova preklapanja s toksičnim učincima lijeka Rebetol.

Laboratorijski nalazi

U svih se bolesnika prije početka liječenja moraju provesti standardne hematološke i biokemijske pretrage (kompletna krvna slika [KKS], diferencijalna krvna slika, broj trombocita, elektroliti, serumski kreatinin, testovi funkcije jetre, uratna kiselina) te testovi na trudnoću. Prihvatljive početne vrijednosti koje se mogu koristiti kao smjernice prije početka liječenja lijekom Rebetol u djece i adolescenata su:

- Hemoglobin ≥ 11 g/dl (djevojčice); ≥ 12 g/dl (dječaci)

Laboratorijske pretrage moraju se napraviti u 2. i 4. tjednu liječenja, a nakon toga periodički, prema kliničkoj procjeni. Periodički tijekom liječenja treba mjeriti razinu HCV-RNK (vidjeti dio 4.2).

Zbog hemolize uslijed uzimanja lijeka Rebetol može doći do povišenja koncentracije uratne kiseline; stoga se bolesnike s predispozicijom mora pažljivo promatrati zbog mogućeg razvoja gihta.

Benzilni alkohol

Benzilni alkohol može uzrokovati anafilaktoidne reakcije.

Velike količine benzilnog alkohola mogu uzrokovati metaboličku acidozu. Nužno je poduzeti posebne mjere opreza pri propisivanju lijeka Rebetol bolesnicima s bolešću jetre ili bubrega.

Natrij

Ovaj lijek sadrži do 23,8 mg natrija po dnevnoj dozi (vidjeti dio 4.2, Tablica 1), što odgovara 1,19% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Sorbitol

Sorbitol može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu. Sorbitol je izvor fruktoze; bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primiti ovaj lijek.

Saharoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Saharoza može štetiti zubima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Rezultati ispitivanja *in vitro* na preparatima ljudskih i štakorskih jetrenih mikrosoma pokazali su da enzimi citokroma P450 ne posreduju u metabolizmu lijeka Rebetol. Rebetol ne inhibira enzime

citokroma P450. Ispitivanja toksičnosti nisu pokazala da Rebetol inducira jetrene enzime. Stoga je potencijal razvoja interakcija vezanih uz citokrom P450 minimalan.

Rebetol svojim inhibicijskim učinkom na inozin monofosfat dehidrogenazu može interferirati s metabolizmom azatioprina, što može dovesti do nakupljanja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP), koje se u bolesnika liječenih azatioprinom povezuje s mijelotoksičnošću. Treba izbjegavati istodobnu primjenu pegiliranih alfa interferona i lijeka Rebetol s azatioprinom. U pojedinačnim slučajevima, kada korist od uzimanja lijeka Rebetol zajedno s azatioprinom opravdava mogući rizik, preporučuje se pomno nadzirati hematološke parametre za vrijeme istodobnog uzimanja azatioprina kako bi se otkrili znakovi mijelotoksičnosti, kada liječenje tim lijekovima treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka Rebetol s drugim lijekovima osim s interferonom alfa-2b i antacidima.

Nisu primjećene farmakokinetičke interakcije između lijeka Rebetol i interferona alfa-2b u farmakokinetičkom ispitivanju s primjenom višestrukih doza.

Antacidi

Bioraspoloživost doze lijeka Rebetol od 600 mg bila je smanjena prilikom istodobne primjene antacida koji sadrže magnezij, aluminij i simetikon; AUC_{0-t} se smanjio za 14%. Moguće je da je smanjena bioraspoloživost u ovom ispitivanju bila posljedica odgođenog tranzita lijeka Rebetol ili promijenjenog pH. Ova se interakcija ne smatra klinički značajnom.

Analozni nukleozidi

Primjena analoga nukleozida, samih ili u kombinaciji s drugim nukleozidima, izazvala je laktacidozu. Farmakološki, Rebetol dovodi do porasta fosforiliranih metabolita purinskih nukleozida *in vitro*. Takvo djelovanje može povećati rizik od nastanka laktacidoze prouzročene analogima purinskih nukleozida (npr. didanozinom ili abakavirom). Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Rebetol i didanozina. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske toksičnosti, osobito laktacidoze i pankreatitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Egzacerbacija anemije uzrokovana lijekom Rebetol prijavljena je kada je u režim liječenja HIV infekcije bio uključen zidovudin, iako točan mehanizam još treba razjasniti. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Rebetol i zidovudina zbog povećanog rizika za razvoj anemije (vidjeti dio 4.4). Ako je već uvedena kombinirana antiretrovirusna terapija, treba razmotriti zamjenu zidovudina drugim lijekom. To je osobito važno u bolesnika koji u anamnezi imaju anemiju uzrokovanu zidovudinom.

Zbog dugog poluvijeka ribavirina, mogućnost nastanka interakcija postoji u razdoblju od najdulje 2 mjeseca (5 poluvjekova lijeka Rebetol) nakon prestanka terapije lijekom Rebetol (vidjeti dio 5.2).

Nema dokaza o postojanju interakcija između lijeka Rebetol i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze ili inhibitora proteaze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Bolesnice

Trudnice ne smiju uzimati Rebetol (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3). Potrebno je strogo paziti da se izbjegne trudnoća u bolesnica (vidjeti dio 5.3). Liječenje lijekom Rebetol ne smije se započeti dok se ne dobije negativan rezultat testa na trudnoću neposredno prije početka liječenja. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme liječenja i još 9 mjeseci nakon završetka liječenja; svakog se mjeseca tijekom navedenog perioda moraju rutinski obavljati testovi na trudnoću. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja ili unutar 9 mjeseci po prestanku liječenja, mora biti obaviještena o značajnom teratogenom riziku lijeka Rebetol za fetus (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici i njihove partnerice

Potrebno je strogo paziti da se izbjegne trudnoća u žena čiji partneri uzimaju Rebetol (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.3). Rebetol se nakuplja unutar stanica i vrlo sporo se uklanja iz organizma. Nije poznato hoće li Rebetol sadržan u spermi iskazati potencijalno teratogene ili genotoksične učinke na ljudski embrij/fetus. Iako podaci prikupljeni prospektivnim praćenjem oko 300 trudnoća u kojima je otac primao Rebetol nisu pokazali povećan rizik od malformacija u usporedbi s općom populacijom niti ikakvu specifičnu vrstu malformacija, mora se savjetovati bolesnicima ili njihovim partnericama u reproduktivnoj dobi da koriste djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Rebetol i još 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Tijekom toga razdoblja moraju se rutinski provoditi mjesečni testovi na trudnoću. Muškarce čije su partnerice trudne mora se uputiti da koriste prezervativ kako bi se prijenos lijeka Rebetol u tijelo partnerice smanjio na najmanju moguću mjeru.

Trudnoća

Primjena lijeka Rebetol kontraindicirana je tijekom trudnoće. Pretklinička su ispitivanja pokazala da je Rebetol teratogen i genotoksičan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Rebetol u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti razvoja nuspojava u dojenčadi, dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja.

Plodnost

Pretklinički podaci

- Plodnost: u ispitivanjima na životinjama Rebetol je imao reverzibilne učinke na spermatogenezu (vidjeti dio 5.3).
- Teratogenost: Rebetol je pokazao značajan teratogeni i/ili embriocidni potencijal u svih životinjskih vrsta na kojima su provedena odgovarajuća ispitivanja, pri dozama koje su iznosile samo 1/20 doze koja se preporučuje u ljudi (vidjeti dio 5.3).
- Genotoksičnost: Rebetol inducira genotoksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rebetol ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, drugi lijekovi koji se primjenjuju u kombinaciji s ribavirinom mogu imati utjecaja. Stoga se bolesnike u kojih se pojavi umor, somnolencija ili konfuzija tijekom liječenja mora upozoriti da izbjegavaju vožnju ili rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najistaknutiji sigurnosni problem povezan s primjenom lijeka Rebetol je hemolitička anemija, koja se javlja tijekom prvih tjedana liječenja. Hemolitička anemija povezana s terapijom lijekom Rebetol može dovesti do slabljenja funkcije srca i/ili pogoršanja postojeće bolesti srca. U nekih su bolesnika primijećene i povišene vrijednosti uratne kiseline i indirektnog bilirubina povezane s hemolizom.

Nuspojave navedene u ovome dijelu prvenstveno proizlaze iz kliničkih ispitivanja i/ili su spontano prijavljene kao nuspojave lijeka kada se Rebetol primjenjivao u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b.

Molimo pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol za dodatne nuspojave prijavljene kod primjene tih lijekova.

Pedijatrijska populacija

U kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

U kliničkom ispitivanju sa 107 djece i adolescenata (3 do 17 godina) liječenih kombiniranom terapijom peginterferona alfa-2b i lijeka Rebetol bilo je potrebno prilagoditi dozu u 25% bolesnika, najčešće zbog anemije, neutropenije i gubitka tjelesne težine. Profil nuspojava u djece i adolescenata općenito je bio sličan onom zabilježenom u odraslih bolesnika, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu. Tijekom kombinirane terapije pegiliranim interferonom alfa-2b i lijekom Rebetol u razdoblju do 48 tjedana zabilježen je zastoj u rastu, koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom visinom (vidjeti dio 4.4). Gubitak težine i zastoj u rastu su tijekom liječenja bili vrlo česti (na kraju liječenja zabilježeno je prosječno smanjenje od 15 percentila na krivulji težine i 8 percentila na krivulji rasta u odnosu na početne vrijednosti), a brzina rasta je bila usporena (70% bolesnika < 3. percentile).

Na kraju 24-tjednog praćenja nakon završetka liječenja vrijednosti su još uvijek bile smanjene u odnosu na početak ispitivanja za prosječno 3 percentila na krivulji težine te za prosječno 7 percentila na krivulji rasta, dok je 20% djece i dalje imalo usporen rast (brzina rasta < 3. percentile). Devedeset i četiri od 107 djece uključeno je u 5-godišnje dugotrajno ispitivanje praćenja. Učinci na rast bili su manji u djece liječene 24 tjedna nego u one liječene 48 tjedana. Od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja, percentil visine za dob smanjio se za 1,3 percentila u djece liječene 24 tjedna odnosno za 9,0 percentila u djece liječene 48 tjedana. U 24% djece (11/46) liječene 24 tjedna i 40% djece (19/48) liječene 48 tjedana zabilježen je pad za >15 percentila na percentilnoj krivulji visine za dob od razdoblja prije početka liječenja do kraja 5-godišnjeg dugotrajnog praćenja u usporedbi s percentilima prije početka liječenja. Na kraju 5-godišnjeg dugotrajnog praćenja, u 11% djece (5/46) liječene 24 tjedna te 13% djece (6/48) liječene 48 tjedana primijećen je pad za >30 percentila na percentilnoj krivulji visine za dob u odnosu na vrijednost prije početka liječenja. Kada je u pitanju tjelesna težina, od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja percentili na percentilnoj krivulji težine za dob smanjili su se za 1,3 percentila u djece liječene 24 tjedna te za 5,5 percentila u djece liječene 48 tjedana. Kada je u pitanju indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), od razdoblja prije početka liječenja do završetka dugotrajnog praćenja percentili na percentilnoj krivulji indeksa tjelesne mase za dob smanjili su se za 1,8 percentila u djece liječene 24 tjedna te za 7,5 percentila u djece liječene 48 tjedana. Prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta nakon godinu dana dugoročnog praćenja bilo je najizraženije u djece prepubertetske dobi. Smanjenje Z-vrijednosti za visinu, tjelesnu težinu i BMI primijećeno tijekom razdoblja liječenja u usporedbi s normativnom populacijom nije se potpuno oporavilo do kraja razdoblja dugotrajnog praćenja u djece liječene 48 tjedana (vidjeti dio 4.4).

U fazi liječenja u sklopu ovoga ispitivanja nuspojave koje su se najčešće pojavljivale u svih ispitanika bile su pireksija (80%), glavobolja (62%), neutropenija (33%), umor (30%), anoreksija (29%) i eritem na mjestu injekcije (29%). Samo je jedan ispitanik prekinuo liječenje zbog nuspojave (trombocitopenija). Većina nuspojava prijavljenih u ispitivanju bile su blagog do umjerenog intenziteta. Teške nuspojave prijavljene su u 7% svih ispitanika (8/107) i uključivale su bol na mjestu injekcije (1%), bol u udovima (1%), glavobolju (1%), neutropeniju (1%) i pireksiju (4%). Važne nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja u ovoj populaciji bolesnika bile su nervoza (8%), agresivnost (3%), ljutnja (2%), depresija/depresivno raspoloženje (4%) i hipotireoza (3%), a pet je ispitanika uzimalo levotiroksin za liječenje hipotireoze/povišenih razina TSH-a.

U kombinaciji s interferonom alfa-2b

U kliničkim ispitivanjima sa 118 djece i adolescenata dobi od 3 do 16 godina koji su liječeni kombiniranom terapijom interferona alfa-2b i lijeka Rebetol, 6% bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojava. Profil nuspojava zabilježenih u malobrojnoj ispitivanoj populaciji djece i adolescenata općenito je bio sličan onome u odraslih, uz problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu, jer su tijekom liječenja zabilježena smanjenja percentila tjelesne visine (prosječno smanjenje za 9 percentila) i percentila tjelesne težine (prosječno smanjenje za 13 percentila). Tijekom petogodišnjeg praćenja nakon završetka liječenja djeca su imala prosječnu visinu na 44. percentilu, što je bilo niže od medijana vrijednosti normativne populacije i manje od prosjeka njihove visine na početku praćenja (48. percentila). Na kraju dugotrajnog praćenja (do

5 godina) je 20 od 97 djece (21%) imalo smanjenje na krivulji rasta za >15 percentila, a 10 od tih 20 smanjenje za >30 percentila u odnosu na početak liječenja. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te se pokazalo da njih 12 i dalje ima deficite rasta za >15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja. Za vrijeme kombinirane terapije interferonom alfa-2b i lijekom Rebetol u trajanju do 48 tjedana primijećen je zastoj u rastu, koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Treba naglasiti da je prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta od početka ispitivanja do kraja dugotrajnog praćenja bilo najizraženije u djece pretpubertetske dobi (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, suicidalne misli ili pokušaji samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju) (vidjeti dio 4.4). Osim toga, promjene na mjestu injekcije, pireksija, anoreksija, povraćanje i emocionalna labilnost javljali su se češće u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prilagodba doze bila je potrebna u 30% bolesnika, najčešće zbog anemije i neutropenije.

Tablični prikaz nuspojava u pedijatrijskoj populaciji

Prijavljene nuspojave navedene u **Tablici 4** temelje se na iskustvu iz dva multicentrična klinička ispitivanja u djece i adolescenata koji su uzimali Rebetol s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4 Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
vrlo često:	virusna infekcija, faringitis
često:	gljivična infekcija, bakterijska infekcija, plućna infekcija, nazofaringitis, streptokokni faringitis, upala srednjeg uha, sinusitis, apsces zuba, gripa, oralni herpes, herpes simplex, infekcija mokraćnih puteva, vaginitis, gastroenteritis
manje često:	pneumonija, askarijaza, enterobijaza, herpes zoster, celulitis
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
često:	nespecificirane novotvorine
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
vrlo često:	anemija, neutropenija
često:	trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrini poremećaji	
vrlo često:	hipotireoza
često:	hipertireoza, virilizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	
vrlo često:	anoreksija, pojačan tek, smanjen tek
često:	hipertrigliceridemija, hiperuricemija
Psihijatrijski poremećaji	
vrlo često:	depresija, nesanicna, emocionalna labilnost
često:	suicidalne misli, agresija, konfuzija, poremećaj afekta, poremećaj ponašanja, agitiranost, somnambulizam, anksioznost, promjena raspoloženja, nemir, nervoza, poremećaj spavanja, neuobičajeni snovi, apatija
manje često:	neuobičajeno ponašanje, depresivno raspoloženje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more

Tablica 4 Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	
vrlo često:	glavobolja, omaglica
često:	hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, narušena koncentracija, somnolencija, poremećaj pažnje, loša kvaliteta spavanja
manje često:	neuralgija, letargija, psihomotorička hiperaktivnost
Poremećaji oka	
često:	konjunktivitis, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde
manje često:	konjunktivalno krvarenje, pruritus oka, keratitis, zamagljen vid, fotofobija
Poremećaji uha i labirinta	
često:	vertoglavica
Srčani poremećaji	
često:	tahikardija, palpitacije
Krvožilni poremećaji	
često:	bljedilo, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
manje često:	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
često:	dispneja, tahipneja, epistaksa, kašalj, kongestija nosa, iritacija nosa, rinoreja, kihanje, faringolaringealna bol
manje često:	piskanje, nelagoda u nosu
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često:	bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, proljev, mučnina
često:	ulceracije u usnoj šupljini, ulcerozni stomatitis, stomatitis, aftozni stomatitis, dispepsija, heilitis, glositis, gastroezofagealni refluks, rektalni poremećaj, gastrointestinalni poremećaj, konstipacija, mekana stolica, zubobolja, poremećaj zuba, nelagoda u abdomenu, bol u ustima
manje često:	gingivitis
Poremećaji jetre i žući	
često:	abnormalna funkcija jetre
manje često:	hepatomegalija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često:	alopecija, osip
često:	pruritus, reakcija fotoosjetljivosti, makulopapularni osip, ekcem, hiperhidroza, akne, poremećaj kože, poremećaj noktiju, poremećaj pigmentacije kože, suha koža, eritem, modrice
manje često:	poremećaj pigmentacije, atopički dermatitis, ljuštenje kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
često:	bol u ekstremitetima, bol u leđima, mišićne kontraktуре
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često:	enureza, poremećaj mokrenja, urinarna inkontinencija, proteinurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
često:	<u>Žene</u> : amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, vaginalni poremećaj. <u>Muškarci</u> : bol u testisima
manje često:	<u>Žene</u> : dismenoreja

Tablica 4 Nuspojave prijavljene vrlo često, često ili manje često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
vrlo često:	umor, tresavica, pireksija, bolest nalik gripi, astenija, malaksalost, razdražljivost
često:	bol u prsištu, edem, bol, osjećaj hladnoće
manje često:	nelagoda u prsištu, bol u području lica
Pretrage	
vrlo često:	usporen rast (smanjenje tjelesne visine i/ili težine za dob)
često:	povišene vrijednosti TSH-a u krvi, povišene vrijednosti tiroglobulina
manje često:	pozitivna antitiroidna protutijela
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
često:	laceracija kože
manje često:	kontuzija

Promjene u laboratorijskim vrijednostima u kliničkom ispitivanju lijeka Rebetol/peginterferona alfa-2b bile su većinom blage ili umjerene. Smanjenje vrijednosti hemoglobina, broja bijelih krvnih stanica, trombocita i neutrofila te povišenje vrijednosti bilirubina mogu zahtijevati smanjenje doze ili trajan prekid liječenja (vidjeti dio 4.2). Iako su u nekih bolesnika liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b tijekom kliničkih ispitivanja opažene promjene laboratorijskih vrijednosti, te su se vrijednosti vratile na početnu razinu unutar nekoliko tjedana od prestanka liječenja.

Odrasli

Nuspojave koje su prijavljene s učestalošću >10% u odraslih bolesnika liječenih godinu dana lijekom Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili pegiliranim interferonom alfa-2b prijavljene su i u djece i adolescenata. Profil nuspojava bio je sličan i kod onih čija je učestalost bila manja.

Primjena ribavirina u kombinaciji s direktno djelujućim antiviroticima

Prema ocjeni sigurnosnih podataka iz kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih osoba liječenih direktno djelujućim antiviroticima u kombinaciji s ribavirinom, najčešće nuspojave za koje je utvrđeno da su povezane s ribavirinom bile su anemija, mučnina, povraćanje, astenija, umor, nesanica, kašalj, dispneja, pruritus i osip. Izuzev anemije, većina tih nuspojava nije bila ozbiljna te se povukla bez prekida liječenja.

Tablični prikaz nuspojava u odraslih

U **Tablici 5** su navedene nuspojave iz kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni interferonom, u kojih je liječenje trajalo godinu dana, te nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. U **Tablici 5** je za informaciju naveden i određen broj nuspojava koje se općenito pripisuju interferonskoj terapiji, ali su prijavljene u sklopu liječenja hepatitisa C (u kombinaciji s lijekom Rebetol). Također, vezano za nuspojave koje mogu biti povezane s monoterapijom interferonom pročitajte i sažetke opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa-2b i interferon alfa-2b. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i kategorijama učestalosti definiranim na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka Rebetol s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
vrlo često:	virusna infekcija, faringitis
često:	bakterijska infekcija (uključujući sepsu), gljivična infekcija, gripa, infekcija dišnih puteva, bronhitis, herpes simplex, sinusitis, upala srednjeg uha, rinitis, infekcija mokraćnih puteva
manje često:	infekcija donjih dišnih puteva
rijetko:	pneumonija*
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
često:	nespecificirane novotvorine
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
vrlo često:	anemija, neutropenija
često:	hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
vrlo rijetko:	aplastična anemija*
nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze, idioportska trombocitopenična purpura, trombotička trombocitopenična purpura
Poremećaji imunološkog sustava	
manje često:	preosjetljivost na lijek
rijetko:	sarkoidoza*, reumatoidni artritis (novootkriveni ili pogoršanje)
nepoznato:	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, sistemski lupus eritematosus, vaskulitis, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju, angioedem, bronhokonstrikciju, anafilaktičku reakciju
Endokrini poremećaji	
često:	hipotireoza, hipertireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	
vrlo često:	anoreksija
često:	hiperglikemija, hiperuricemija, hipokalcijemija, dehidracija, pojačan tek
manje često:	šećerna bolest, hipertrigliceridemija*
Psihijatrijski poremećaji	
vrlo često:	depresija, anksioznost, emocionalna labilnost, nesanic
često:	suicidalne misli, psihoza, agresivno ponašanje, konfuzija, agitiranost, ljutnja, promjene raspoloženja, neuobičajeno ponašanje, nervoza, poremećaj spavanja, oslabljen libido, apatija, neuobičajeni snovi, plač
manje često:	pokušaj samoubojstva, napad panike, halucinacija
rijetko:	bipolarni poremećaj*
vrlo rijetko:	samoubojstvo*
nepoznato:	homicidalne misli*, manija*, promjena psihičkog stanja
Poremećaji živčanog sustava	
vrlo često:	glavobolja, omaglica, suha usta, narušena koncentracija
često:	amnezija, poremećaj pamćenja, sinkopa, migrena, ataksija, parestezija, disfonija, gubitak osjeta okusa, hipoestezija, hiperestezija, hipertoničnost, somnolencija, poremećaj pažnje, tremor, disgeuzija
manje često:	neuropatija, periferna neuropatija
rijetko:	napadaji (konvulzije)
vrlo rijetko:	cerebrovaskularno krvarenje*, cerebrovaskularna ishemija*, encefalopatija*, polineuropatija*
nepoznato:	facijalna paraliza, mononeuropatije

Tablica 5 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka Rebetol s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Poremećaji oka	
često:	smetnje vida, zamagljen vid, konjunktivitis, iritacija oka, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde, suhoća oka
rijetko:	retinalno krvarenje*, retinopatije (uključujući makularni edem)*, okluzija retinalne arterije*, okluzija retinalne vene*, optički neuritis*, edem papile*, gubitak oštine vida ili vidnog polja*, retinalni eksudati
Poremećaji uha i labirinta	
često:	vertoglavica, oštećenje/gubitak sluha, tinitus, bol u uhu
Srčani poremećaji	
često:	palpitacije, tahikardija
manje često:	infarkt miokarda
rijetko:	kardiomiopatija, aritmija*
vrlo rijetko:	srčana ishemija*
nepoznato:	perikardijalni izljev*, perikarditis*
Krvožilni poremećaji	
često:	hipotenzija, hipertenzija, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti
rijetko:	vaskulitis
vrlo rijetko:	periferna ishemija*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
vrlo često:	dispneja, kašalj
često:	epistaksa, respiratorni poremećaj, kongestija dišnog sustava, kongestija sinusa, kongestija nosa, rinoreja, povećana sekrecija u gornjim dišnim putevima, faringolaringealna bol, neproduktivan kašalj
vrlo rijetko:	plućni infiltrati*, pneumonitis*, intersticijski pneumonitis*
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često:	proljevi, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
često:	ulcerozni stomatitis, stomatitis, ulceracije u usnoj šupljini, kolitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, dispepsija, gastroezofagealni refluks*, glositis, heilitis, distenzija abdomena, krvarenje iz desni, gingivitis, mekana stolica, poremećaj zuba, konstipacija, flatulencija
manje često:	pankreatitis, bol u ustima
rijetko:	ishemijski kolitis
vrlo rijetko:	ulcerozni kolitis*
nepoznato:	poremećaji parodonta, dentalni poremećaji, pigmentacija jezika
Poremećaji jetre i žuči	
često:	hepatomegalija, žutica, hiperbilirubinemija*
vrlo rijetko:	hepatotoksičnost (uključujući smrtne ishode)*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često:	alopecija, pruritus, suha koža, osip
često:	psorijaza, pogoršanje psorijaze, ekcem, reakcija fotosenzitivnosti, makulopapularni osip, eritematozni osip, noćno znojenje, hiperhidroza, dermatitis, akne, furunkul, eritem, urtikarija, poremećaj kože, modrice, pojačano znojenje, abnormalna tekstura kose, poremećaj noktiju*
rijetko:	kožna sarkoidoza
vrlo rijetko:	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, multififormni eritem*

Tablica 5 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka Rebetol s pegiliranim interferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b	
Organski sustav	Nuspojave
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
često:	artritis, bol u leđima, mišićni spazmi, bol u ekstremitetima
manje često:	bol u kostima, mišićna slabost
rijetko:	rabdomioliza*, miozitis*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često:	učestalo mokrenje, poliurija, abnormalnosti mokraće
rijetko:	zatajenje bubrega, insuficijencija bubrega*
vrlo rijetko:	nefrotski sindrom*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
često:	<u>Žene</u> : amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, dismenoreja, bol u dojkama, poremećaj jajnika, vaginalni poremećaj. <u>Muškarci</u> : impotencija, prostatitis, erekcijska disfunkcija. Seksualna disfunkcija (nije specificirano)*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
vrlo često:	umor, tresavica, pireksija, bolost nalik gripi, astenija, razdražljivost
često:	bol u prsištu, nelagoda u prsištu, periferni edemi, malaksalost, osjećaj drugačiji od uobičajenog, žeđ
manje često:	edem lica
Pretrage	
vrlo često:	smanjenje tjelesne težine
često:	šum na srcu

* Kako se Rebetol uvijek propisuje u kombinaciji s alfa interferonom te nije moguće točno kvantificirati navedene nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, gore prijavljena kategorija učestalosti predstavlja učestalost iz kliničkih ispitivanja u kojima se Rebetol primjenjivao u kombinaciji s interferonom alfa-2b (pegiliranim ili nepegiliranim).

Opis odabranih nuspojava

U nekih bolesnika liječenih lijekom Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b u kliničkim ispitivanjima primijećeno je povišenje vrijednosti mokraćne kiseline i indirektnog bilirubina povezano s hemolizom, no te su se vrijednosti vratile na početne najkasnije 4 tjedna po završetku liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima lijeka Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b najveće prijavljeno predoziranje iznosilo je ukupno 10 g Rebetol kapsula (50 kapsula od 200 mg) i 39 MIU interferona alfa-2b (13 supkutanih injekcija po 3 MIU) koje je bolesnik uzeo u jednom danu u pokušaju samoubojstva. Bolesnik je bio pod liječničkim nadzorom dva dana u jedinici intenzivne skrbi. Za to vrijeme nisu bile zabilježene nuspojave zbog predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija, antivirusici za liječenje HCV infekcija, ATK oznaka: J05AP01

Mehanizam djelovanja

Ribavirin (Rebetol) je sintetski analog nukleozida koji je pokazao aktivnost *in vitro* protiv nekih RNK i DNK virusa. Nije poznat mehanizam putem kojega Rebetol u kombinaciji s drugim lijekovima djeluje na HCV. Peroralni oblici lijeka Rebetol ispitivani su u nekoliko kliničkih ispitivanja kao monoterapija za kronični hepatitis C. Rezultati tih ispitivanja pokazali su da monoterapija lijekom Rebetol nije imala učinka na uklanjanje virusa hepatitisa (HCV-RNK) niti na poboljšanje histološkog stanja jetre nakon 6 do 12 mjeseci liječenja i 6 mjeseci naknadnog praćenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U trenutno odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka detaljno je opisana samo primjena lijeka Rebetol s (peg)interferonom alfa-2b tijekom njegova razvoja.

Pedijatrijska populacija

Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivom razinom HCV-RNK uključeni su u multicentrično ispitivanje i liječeni lijekom Rebetol u dozi od 15 mg/kg na dan i pegiliranim interferonom alfa-2b u dozi od 60 µg/m² jedanput na tjedan tijekom 24 ili 48 tjedana, ovisno o genotipu HCV-a i početnom virusnom opterećenju. Sve se bolesnike moralo pratiti 24 tjedna nakon završetka liječenja. Ukupno je liječeno 107 bolesnika, među kojima je bilo 52% ženskog spola, 89% bijelaca, 67% s HCV genotipom 1 i 63% mlađih od 12 godina. Populacija uključena u ispitivanje uglavnom se sastojala od djece s blagim do umjerenim hepatitisom C. Zbog nedostatka podataka u djece s ozbiljno progresivnom bolešću i mogućih nuspojava, omjer koristi i rizika kombinacije lijeka Rebetol i pegiliranog interferona alfa-2b u ovoj se populaciji mora pažljivo razmotriti (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8). Rezultati ispitivanja sažeti su u **Tablici 6**.

Tablica 6 Stope trajnog virološkog odgovora (n ^{a,b} (%)) u djece i adolescenata koji nisu bili prethodno liječeni, prema genotipu i trajanju liječenja – svi ispitanici n = 107		
	24 tjedna	48 tjedana
Svi genotipovi	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotip 1	-	38/72 (53%)
Genotip 2	14/15 (93%)	-
Genotip 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotip 4	-	4/5 (80%)

a: Odgovor na liječenje definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon liječenja, donja granica detekcije = 125 IU/ml

b: n = broj ispitanika koji su odgovorili na liječenje/broj ispitanika s određenim genotipom i dodijeljenim trajanjem liječenja.

c: Bolesnici s genotipom 3 i malim virusnim opterećenjem (<600 000 IU/ml) liječeni su 24 tjedna, a bolesnici s genotipom 3 i velikim virusnim opterećenjem (≥600 000 IU/ml) 48 tjedana.

Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 16 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivom razinom HCV-RNK (određenom u centralnom laboratoriju primjenom na istraživanju utemeljenog testa lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu, RT-PCR) uključeni su u dva multicentrična ispitivanja u kojima su godinu dana primali Rebetol u dozi od 15 mg/kg na dan i interferon alfa-2b u dozi od 3 MIU/m² triput na tjedan te su praćeni tijekom 6 mjeseci po završetku liječenja. Ukupno je uključeno 118 bolesnika: 57% muškog spola, 80% bijelaca i 78% s HCV genotipom 1, 64% u dobi od ≤ 12 godina. Populaciju uključenih bolesnika pretežno su činila djeca s blagim do umjerenom teškim

hepatitisom C. U ta su dva multicentrična ispitivanja stope trajnog virološkog odgovora u djece i adolescenata bile slične onima u odraslih (vidjeti **Tablicu 7**). Zbog nedostatka podataka iz ta dva klinička ispitivanja o djeci s teškom progresivnom bolešću i mogućih nuspojava, u ovoj populaciji treba pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika primjene kombinacije lijeka Rebetol i interferona alfa-2b (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8). Rezultati ispitivanja sažeti su u **Tablici 7**.

Tablica 7 Trajan virološki odgovor u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni	
	Rebetol 15 mg/kg/dan + interferon alfa-2b 3 MIU/m² triput na tjedan
Ukupan odgovor ^a (n = 118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n = 92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

* Broj (%) bolesnika.

^a Definiran je kao razina HCV-RNK ispod razine detekcije na kraju liječenja i tijekom razdoblja praćenja izmjerena pomoću RT-PCR testa utemeljenog na istraživanju.

Podaci o dugoročnoj djelotvornosti

Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

U 5-godišnje dugoročno opservacijsko ispitivanje praćenja uključena su 94 pedijatrijska bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja u multicentričnom ispitivanju. Šezdeset i troje njih imalo je trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 24-tjednog ili 48-tjednog liječenja peginterferonom alfa-2b i ribavirinom. Nakon 5 godina ispitivanje je završilo 85% (80/94) svih uključenih bolesnika te 86% (54/63) ispitanika s trajnim odgovorom. Tijekom 5 godina praćenja ni u jednog pedijatrijskog bolesnika s trajnim virološkim odgovorom nije došlo do relapsa.

Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b

U petogodišnju opservacijsku studiju praćenja uključeno je 97 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja u dva prethodno spomenuta multicentrična ispitivanja. 70% (68/97) svih uključenih ispitanika završilo je ovo ispitivanje, od kojih je 75% (42/56) imalo trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuirano negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 48-tjednog liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U svih pedijatrijskih ispitanika osim jednog održan je trajan virološki odgovor za vrijeme dugotrajnog praćenja nakon završetka liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 98% [95% CI: 95%, 100%] za pedijatrijske bolesnike liječene interferonom alfa-2b i ribavirinom. Nadalje, 98% bolesnika (51/52) s normalnim razinama ALT-a u 24. tjednu praćenja održalo je normalne razine ALT-a na zadnjoj posjeti.

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C nepegiliranim interferonom alfa-2b i lijekom Rebetol rezultira dugoročnom eliminacijom virusa, što omogućuje rezoluciju infekcije jetre i kliničko "ozdravljenje" od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

5.2 Farmakokinetička svojstva

U križnom ispitivanju jednokratnih doza ribavirina u zdravih odraslih bolesnika, utvrđeno je da su kapsule i oralna otopina bioekvivalentne.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jedne doze ribavirin se brzo apsorbira (prosječan T_{max} = 1,5 sati), nakon čega slijedi brza raspodjela i produljena faza eliminacije (nakon jedne doze poluvrijeme apsorpcije

iznosi 0,05 sati, poluvrijeme distribucije 3,73 sata, a poluvrijeme eliminacije 79 sati). Apsorpcija je opsežna, a oko 10% radioaktivno označene doze izlučuje se fecesom. Međutim, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 45%-65%, što je, čini se, posljedica metabolizma prvog prolaza. Odnos između doze i AUC_{tf} je linearan nakon primjene jednokratnih doza od 200 do 1200 mg ribavirina. Volumen distribucije iznosi oko 5000 l. Ribavirin se ne vezuje za proteine u plazmi.

Distribucija

Prijenos ribavirina u neplazmatske odjeljke najviše se istraživao na crvenim krvnim stanicama te je utvrđeno da se on odvija prvenstveno putem ekvibracijskog nukleozidnog prijenosnika e_s -tipa. Ovaj tip prijenosnika prisutan je na gotovo svim tipovima stanica i može objasniti velik volumen distribucije ribavirina. Omjer koncentracije ribavirina u krvi u odnosu na plazmu iznosi oko 60:1; postoji višak ribavirina u punoj krvi jer se nukleotidi ribavirina sekvstriraju u eritrocite.

Biotransformacija

Ribavirin ima dva metabolička puta: 1) put reverzibilne fosforilacije; 2) put razgradnje koji uključuje deribozilaciju i hidrolizu amida, u kojem nastaje metabolit triazol karboksilna kiselina. I ribavirin i njegovi metaboliti triazol karboksamid i triazol karboksilna kiselina izlučuju se putem bubrega.

Ribavirin iskazuje veliku interindividualnu i intraindividualnu farmakokinetičku varijabilnost nakon primjene jedne peroralne doze (intraindividualna varijabilnost iznosi približno 30% i za AUC i za C_{max}), što može biti posljedica opsežnog metaboliziranja prilikom prvog prolaza i prijelaza unutar i izvan krvnog odjeljka.

Eliminacija

Nakon primjene višekratnih doza ribavirin se znatno nakuplja u plazmi, pri čemu je AUC_{12hr} nakon višekratnih doza šesterostruko veći nego nakon jedne doze. Nakon peroralne primjene 600 mg dvaput na dan stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 4 tjedna, uz prosječnu koncentraciju u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže od oko 2200 ng/ml. Nakon prekida primjene poluvijek je iznosio oko 298 sati, vjerojatno zbog spore eliminacije iz neplazmatskih odjeljaka.

Prijenos u sjemenu tekućinu

Ispitivan je prijenos ribavirina u sjemenu tekućinu. Koncentracija ribavirina u sjemenjaku tekućini je približno dva puta veća u usporedbi s koncentracijom u serumu. Međutim, procijenjena je sistemska izloženost ribavirinu u partnerice nakon spolnog odnosa s liječenim bolesnikom, koja je i dalje iznimno mala u usporedbi s terapijskom koncentracijom ribavirina u plazmi.

Utjecaj hrane

Bioraspoloživost jedne peroralne doze ribavirina bila je povećana kod istodobne primjene punomasnog obroka (i AUC_{tf} i C_{max} su se povećali za 70%). Moguće je da je povećana bioraspoloživost u ovom ispitivanju bila posljedica odgođenog tranzita ribavirina ili promijenjenog pH. Kliničko značenje rezultata ovog ispitivanja s primjenom jedne doze nije poznato. U pivotalnom kliničkom ispitivanju djelotvornosti, bolesnicima se savjetovalo da uzimaju ribavirin s hranom kako bi se postigle maksimalne koncentracije ribavirina u plazmi.

Funkcija bubrega

Prema objavljenim podacima, farmakokinetika ribavirina nakon jedne doze bila je izmijenjena (povećani AUC_{tf} i C_{max}) u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (klirens kreatinina >90 ml/min). Srednja vrijednost AUC_{tf} bila je trostruko veća u ispitanika s klirensom kreatinina između 10 i 30 ml/min nego u kontrolnih ispitanika. U ispitanika s klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min AUC_{tf} bio je dvostruko veći nego u kontrolnih ispitanika. Čini se da je to posljedica smanjenog prividnog klirensa u tih bolesnika. Koncentracije ribavirina nisu se bitno promijenile hemodijalizom.

Funkcija jetre

Farmakokinetika jedne doze ribavirina u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B ili C) bila je slična onoj u ispitanika s normalnom funkcijom jetre.

Pedijatrijska populacija

Rebetol u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b

U kliničkom ispitivanju u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C procijenjena su farmakokinetička svojstva lijeka Rebetol i peginterferona alfa-2b nakon višestrukih doza. Predviđa se da će u djece i adolescenata koji primaju dozu peginterferona alfa-2b od 60 µg/m²/tjedan, prilagođenu prema tjelesnoj površini, logaritamski transformiran procijenjeni omjer izloženosti lijeku u intervalu doziranja biti 58% (90% CI: 141-177%) veći od onog zabilježenog u odraslih koji primaju dozu od 1,5 µg/kg/tjedan. Farmakokinetika lijeka Rebetol (normalizirana po dozi) u ovom je ispitivanju bila slična onoj iz prethodnog ispitivanja lijeka Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b u djece i adolescenata te slična farmakokinetici u odraslih bolesnika.

Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b

Farmakokinetička svojstva Rebetol kapsula i interferona alfa-2b nakon primjene višestrukih doza u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C u dobi između 5 i 16 godina prikazana su u **Tablici 8**. Farmakokinetika lijeka Rebetol i interferona alfa-2b (normalizirana po dozi) slična je u odraslih i djece ili adolescenata.

Tablica 8 Prosječne vrijednosti (% CV) farmakokinetičkih parametara nakon višestrukih doza interferona alfa-2b i Rebetol kapsula primijenjenih u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C		
PARAMETAR	Rebetol 15 mg/kg/dan u 2 podijeljene doze (n=17)	Interferon alfa-2b 3 MIU/m ² 3 puta na tjedan (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)
Prividni klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nije određivan

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ribavirin

Ribavirin je pokazao embriotoksične ili teratogene učinke, ili oboje, u svih životinjskih vrsta u kojih su provedena ispitivanja pri dozama koje su znatno niže od onih preporučenih za primjenu u ljudi. Zabilježene su malformacije lubanje, nepca, oka, čeljusti, udova, kostura i gastrointestinalnog trakta. Incidencija i težina teratogenih učinaka povećavale su se s povećanjem doze. Preživljenje fetusa i potomaka bilo je smanjeno.

U ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima, mladunci su primali ribavirin u dozi od 10, 25 i 50 mg/kg od 7. do 63. dana po okotu. Pokazalo se smanjenje ukupnog rasta koje je ovisilo o dozi, a koje se kasnije manifestiralo kao blago smanjenje tjelesne težine, dužine od tjemena do trtice i dužine kostiju. Na kraju razdoblja oporavka tibijalne i femoralne promjene bile su minimalne, premda u pravilu statistički značajne u odnosu na kontrole, pri svim primijenjenim dozama u mužjaka te pri dvije najviše doze u ženki. Nisu primijećeni histopatološki učinci na kost. Nije bilo učinaka ribavirina na neurološki ili reproduktivni razvoj. U mladim štakorima koncentracije u plazmi bile ispod koncentracija kakve se nalaze u ljudskoj plazmi pri terapijskim dozama.

U ispitivanjima na životinjama toksični su učinci ribavirina prvenstveno usmjereni na eritrocite. Anemija se razvija ubrzo nakon početka primjene, ali se brzo povlači nakon prekida liječenja.

U ispitivanjima učinaka ribavirina na testise i spermije u miševa u trajanju od 3 i 6 mjeseci, patološke su se promjene na spermijima dogodile pri dozama od 15 mg/kg i više. Ove doze u životinja dovode

do sustavne izloženosti znatno manje od one koja se postiže pri terapijskim dozama u ljudi. Nakon prestanka liječenja dolazi do zapravo potpunog oporavka od testikularne toksičnosti izazvane ribavirinom unutar jednog ili dva ciklusa spermatogeneze (vidjeti dio 4.6).

Ispitivanja genotoksičnosti pokazala su da ribavirin ima određeno genotoksično djelovanje. Ribavirin je bio aktivan u Balb/3T3 *in vitro* transformacijskom testu. Genotoksična aktivnost primijećena je u testu s mišjim limfomom te pri dozama od 20-200 mg/kg u mikronukleusnom testu na miševima. Dominantni letalni test u štakora je bio negativan, što znači da se mutacije, ako su se dogodile u štakora, nisu prenijele preko gameta mužjaka.

Konvencionalna ispitivanja kancerogenosti u glodavaca pri niskoj izloženosti u usporedbi s izloženošću ljudi u terapijskim uvjetima (faktor 0,1 u štakora i 1 u miševa) nisu pokazala tumorogeničnost ribavirina. Osim toga, u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na heterozigotnom mišjem modelu p53(+/-) ribavirin nije prouzročio tumore pri maksimalnoj podnošljivoj dozi od 300 mg/kg (faktor plazmatske izloženosti bio je oko 2,5 puta veći u usporedbi s izloženošću u ljudi). Ova ispitivanja ukazuju na to da kancerogeni potencijal ribavirina u ljudi nije vjerojatan.

Ribavirin uz interferon

Kada se primjenjivao u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b, ribavirin nije prouzročio učinke koji već nisu bili opaženi prilikom zasebne primjene tih djelatnih tvari. Glavna promjena povezana s liječenjem bila je reverzibilna blaga do umjerena anemija, čija je težina bila veća od one izazvane svakom od tih djelatnih tvari posebno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
citratna kiselina, bezvodna
natrijev benzoat (E 211)
glicerol
saharoza
sorbitol tekući (kristalizirajući) (E 420)
propilenglikol (E 1520)
voda, pročišćena
prirodna i umjetna aroma žvakaće gume koja sadržava benzilni alkohol (E 1519) i propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Lijek se mora upotrijebiti u roku od mjesec dana nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Rebetol oralna otopina od 100 ml pakirana je u smeđe staklene bočice od 118 ml (obojana staklo EP tipa IV, Ph. Eur.).

Sigurnosni zatvarač za djecu ima unutarnju i vanjsku polipropilensku ovojniciu.

Štrcaljka za usta od 10 ml sastoji se od tijela od prirodnog polietilena i bijelog polistirenskog klipa. Ima oznake svakih 0,5 ml, u rasponu od 1,5 ml do 10 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/107/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. siječnja 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet za tvrde kapsule

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet za oralnu otopinu

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Rebetol - 84, 112, 140, 168 tvrdih kapsula

1. NAZIV LIJEKA

Rebetol 200 mg tvrde kapsule
ribavirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 200 mg ribavirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 tvrde kapsule
112 tvrdih kapsula
140 tvrdih kapsula
168 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/107/001 (84 tvrde kapsule)
EU/1/99/107/005 (112 tvrdih kapsula)
EU/1/99/107/002 (140 tvrdih kapsula)
EU/1/99/107/003 (168 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rebetol 200 mg kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Unutarnje pakiranje (blister folija)

1. NAZIV LIJEKA

Rebetol 200 mg kapsule
ribavirin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Rebetol oralna otopina 40 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA

Rebetol 40 mg/ml oralna otopina
ribavirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 40 mg ribavirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži benzilni alkohol, propilenglikol, natrijev benzoat, natrij, tekući sorbitol (kristalizirajući), saharozu.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

oralna otopina

1 bočica od 100 ml

dozirna štrcaljka za primjenu kroz usta od 10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/107/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rebetol 40 mg/ml oralna otopina

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTRANJEM PAKIRANJU

Rebetol oralna otopina 40 mg/ml

1. NAZIV LIJEKA

Rebetol 40 mg/ml oralna otopina
ribavirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 40 mg ribavirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži benzilni alkohol, propilenglikol, natrijev benzoat, natrij, tekući sorbitol (kristalizirajući), saharozu.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

oralna otopina
100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/107/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rebetol 200 mg tvrde kapsule ribavirin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rebetol i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rebetol
3. Kako uzimati Rebetol
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rebetol
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rebetol i za što se koristi

Rebetol sadrži djelatnu tvar ribavirin. Ovaj lijek zaustavlja umnožavanje virusa hepatitisa C. Rebetol se ne smije uzimati sam.

Ovisno o genotipu virusa hepatitisa C koji imate, Vaš liječnik može odlučiti liječiti Vas kombinacijom ovog lijeka s drugim lijekovima. Mogu postojati i dodatna ograničenja za liječenje, ovisno o tome jeste li prethodno liječeni zbog kroničnog hepatitisa C ili niste. Liječnik će Vam preporučiti optimalnu terapiju.

Kombinacija lijeka Rebetol i drugih lijekova koristi se za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C (HCV).

Rebetol se može koristiti u pedijatrijskih bolesnika (djece u dobi od 3 ili više godina i adolescenata) koji prethodno nisu bili liječeni i nemaju tešku bolest jetre.

Za pedijatrijske bolesnike (djecu i adolescente) tjelesne težine manje od 47 kg ovaj je lijek dostupan u obliku oralne otopine.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rebetol

Nemojte uzimati Rebetol

Nemojte uzimati Rebetol ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili dijete o kojem skrbite.

Ako niste sigurni, **obratite se svom liječniku ili ljekarniku** prije nego uzmete Rebetol.

- ako ste **alergični** na ribavirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste **trudni ili planirate trudnoću** (pogledajte dio "Trudnoća i dojenje").
- ako **dojite**.
- ako ste imali ozbiljnih **srčanih** tegoba tijekom proteklih 6 mjeseci.

- ako imate neki **poremećaj krvne slike**, kao što su anemija (malen broj crvenih krvnih stanica), talasemija, anemija srpastih stanica.

Podsjetnik: Molimo pročitajte i dio "Nemojte uzimati" u uputi o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ovim lijekom.

Upozorenja i mjere opreza

Kombinirana terapija ribavirinom i (peg)interferonom alfa povezuje se s nekoliko ozbiljnih nuspojava.

One uključuju:

- psihijatrijske učinke i učinke na središnji živčani sustav (poput depresije, razmišljanja o samoubojstvu, pokušaja samoubojstva i agresivnog ponašanja itd.). Obavezno potražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite da postajete depresivni ili razmišljate o samoubojstvu ili ako primijetite promjene u svom ponašanju. Razmotrite mogućnost da zamolite člana obitelji ili bliskog prijatelja da Vas upozore na znakove depresije ili promjene u ponašanju.
- teške poremećaje oka
- poremećaje zuba i parodonta: u bolesnika koji su primali Rebetol u kombinaciji s (peg)interferonom alfa-2b prijavljeni su poremećaji zuba i desni. Zube morate temeljito prati dvaput dnevno i redovito obavljati stomatološke preglede. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. Ako povratite, obavezno nakon toga temeljito isperite usta.
- nesposobnost postizanja pune visine za odraslu dob se može pojaviti u neke djece i adolescenata
- povišene vrijednosti hormona povezanih s Vašom štitnjačom (TSH) u djece i adolescenata

Pedijatrijska populacija

Ako skrbite za dijete i Vaš liječnik odluči da se liječenje u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b neće odgoditi do odrasle dobi, važno je da razumijete da ova kombinirana terapija uzrokuje zastoj u rastu, koji u nekih bolesnika može biti trajan.

Osim toga slijedeći događaji su se javljali u bolesnika koji su uzimali Rebetol:

Hemoliza: Rebetol može uzrokovati raspad crvenih krvnih stanica uzrokujući anemiju koja može oštetiti funkciju srca ili pogoršati simptome bolesti srca.

Pancitopenija: Rebetol može uzrokovati smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica kada se koristi u kombinaciji s peginterferonom.

Standardnim pretragama krvi provjerit će se krvna slika, funkcija bubrega i jetre.

- Krvne pretrage će se obavljati redovito kako bi liječnik znao djeluje li ovo liječenje.
- Ovisno o rezultatima tih pretraga, liječnik može promijeniti/prilagoditi broj tvrdih kapsula koje uzimate Vi ili dijete o kojem skrbite, propisati drugu veličinu pakiranja ovog lijeka i/ili promijeniti duljinu trajanja liječenja.
- Ako imate ili razvijete teške tegobe s bubrezima ili jetrom, ovo liječenje će se prekinuti.

Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete simptome teške alergijske reakcije (kao što je otežano disanje, piskanje pri disanju ili koprivnjača) dok uzimate ovaj lijek.

Obavijestite liječnika ako ste Vi ili dijete o kojem skrbite:

- žena u **reproduktivnoj** dobi (pogledajte dio "Trudnoća i dojenje").
- **muškarac**, a Vaša partnerica je u reproduktivnoj dobi (pogledajte dio "Trudnoća i dojenje").
- ranije imali **srčanih** tegoba ili imate srčanu bolest.
- uz infekciju virusom hepatitisa C imate još neku **jetrenu** tegobu.
- imate tegoba s **bubrezima**.
- imate **HIV** (virus humane imunodefijencije) ili ste nekada imali nekih drugih tegoba s imunološkim sustavom.

Molimo pročitajte uputu o lijeku za (peg)interferon alfa za detaljnije informacije o tim sigurnosnim problemima.

Podsjetnik: Molimo pročitajte i dio "Upozorenja i mjere opreza" u Uputi o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol prije nego započnete kombinirano liječenje.

Primjena u djece i adolescenata

Ako dijete teži manje od 47 kg ili ako ne može gutati, dostupna je i Rebetol oralna otopina.

Drugi lijekovi i Rebetol

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete o kojem skrbite uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti:

- azatioprin, lijek koji suprimira Vaš imunološki sustav, čija primjena u kombinaciji s lijekom Rebetol može povećati rizik od razvoja teških poremećaja krvi.
- lijekove protiv virusa humane imunodeficijencije (HIV) [nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI) i/ili kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (cART)]:
 - Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji s alfa interferonom i lijekom protiv HIV-a može povećati rizik od laktacidoze, zatajenja jetre i razvoja poremećaja krvne slike (smanjenja broja crvenih krvnih stanica koje prenose kisik, određenih bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije i krvnih pločica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi).
 - Kod primjene sa **zidovudinom** ili **stavudinom** nije sigurno hoće li ovaj lijek promijeniti djelovanje tih lijekova. Stoga će Vam redovito obavljati krvne pretrage kako bi se potvrdilo da se HIV infekcija ne pogoršava. Ako se infekcija pogoršava, liječnik će odlučiti treba li promijeniti liječenje lijekom Rebetol ili ne. Osim toga, bolesnici koji se liječe **zidovudinom** i **ribavirinom** u kombinaciji s **alfa interferonima** mogu imati povećan rizik za razvoj anemije (mali broj crvenih krvnih stanica). Stoga se ne preporučuje primjena zidovudina i ribavirina u kombinaciji s alfa interferonima.
 - Zbog rizika od laktacidoze (nakupljanje mliječne kiseline u tijelu) i upale gušterače, ne preporučuje se istodobna primjena **ribavirina i didanozina**, a istodobnu primjenu **ribavirina i stavudina** treba izbjegavati.
 - Bolesnici s istodobnom infekcijom HIV-om i HCV-om koji imaju uznapredovalu bolest jetre i primaju cART mogu imati povećan rizik od pogoršanja funkcije jetre. Dodavanje liječenja alfa interferonom, samim ili u kombinaciji s ribavirinom, može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika.

Podsjetnik: Molimo pročitajte i dio "Drugi lijekovi" u uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol prije nego započnete kombinirano liječenje s ovim lijekom.

Trudnoća i dojenje

Ako ste **trudni**, ne smijete uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek može biti vrlo štetan za Vaše nerođeno dijete (embrij).

I ženski i muški bolesnici moraju poduzeti **posebne mjere opreza** pri seksualnoj aktivnosti ako postoji ikakva mogućnost za trudnoću:

- **Djevojke ili žene** u reproduktivnoj dobi:
Morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec tijekom liječenja i tijekom 9 mjeseci nakon prestanka liječenja. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme svog liječenja i još 9 mjeseci nakon zadnje doze. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom.
- **Muškarci:**
Ne smijete imati spolne odnose s trudnicom bez **uporabe prezervativa**. To će umanjiti mogućnost da ribavirin ostane u ženinom tijelu.
Ako Vaša partnerica nije trudna, ali je u reproduktivnoj dobi, mora napraviti test na trudnoću svaki mjesec za vrijeme Vašeg liječenja te tijekom 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.
Vi ili Vaša partnerica morate koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme Vašeg liječenja lijekom Rebetol i još 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom (pogledajte dio "Nemojte uzimati Rebetol").

Ako ste **dojilja**, ne smijete uzimati ovaj lijek. Prekinite dojenje prije početka uzimanja ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima, međutim, drugi lijekovi koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Stoga, nemojte voziti niti rukovati strojevima ako postanete umorni, pospani ili smeteni od ovog liječenja.

Rebetol sadrži laktozu

Svaka kapsula sadrži malu količinu **laktoze**.

Ako Vam je liječnik rekao da **ne podnosite neke šećere**, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Rebetol sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Rebetol

Opće informacije o uzimanju ovog lijeka:

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Nemojte uzeti više od preporučene doze i uzimajte lijek onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

Liječnik je odredio točnu dozu ovog lijeka na temelju Vaše tjelesne težine odnosno tjelesne težine djeteta o kojem skrbite.

Odrasli

Preporučena doza i trajanje liječenja lijekom Rebetol ovise o tjelesnoj težini bolesnika i lijekovima s kojima se uzima u kombinaciji.

Primjena u djece i adolescenata

Doziranje u djece starije od 3 godine i adolescenata ovisi o tjelesnoj težini bolesnika i lijekovima koji se uzimaju u kombinaciji. Preporučena doza lijeka Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b navedena je u tablici u nastavku.

Doza lijeka Rebetol određena na temelju tjelesne težine kad se kombinira s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b u djece starije od 3 godine i adolescenata		
Tjelesna težina djeteta/adolescenta (kg)	Uobičajena dnevna doza lijeka Rebetol	Broj kapsula od 200 mg
47-49	600 mg	1 kapsula ujutro i 2 kapsule navečer
50-65	800 mg	2 kapsule ujutro i 2 kapsule navečer
>65	Vidjeti dozu za odrasle	

Uzmite propisanu dozu lijeka kroz usta, uz čašu vode, tijekom obroka. Nemojte žvakati tvrde kapsule. Za djecu ili adolescente koji ne mogu progutati tvrdu kapsulu, ovaj je lijek dostupan u obliku oralne otopine.

Podsjetnik: Ovaj lijek se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje infekcije virusom hepatitisa C. Za potpunu informaciju obavezno pročitajte i dio "Kako uzimati" u uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol.

Ako uzmete više Rebetol kapsula nego što ste trebali

Što prije obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili uzeti Rebetol

Uzmite/primijenite propuštenu dozu što prije istoga dana. Ako je prošao cijeli dan, provjerite s liječnikom što učiniti. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek koji se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Premda se ne moraju pojaviti sve ove nuspojave, ako se pojave, možda će Vam biti potrebna liječnička pomoć.

Nuspojave navedene u ovom dijelu prvenstveno su opažene kod primjene ribavirina u kombinaciji s lijekovima koji sadrže interferon.

Kad se ovaj lijek primjenjivao u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje hepatitisa C (poznatima i kao direktno djelujući antivirusici) u kliničkim ispitivanjima provedenima u odraslih, najčešće prijavljene nuspojave povezane s ovim lijekom bile su anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica), mučnina, povraćanje, umor, iscrpljenost, nesanic (poteškoće sa spavanjem), kašalj, nedostatak zraka, svrbež i osip.

Za informacije o nuspojavama drugih lijekova koji se koriste u kombinaciji s ribavirinom pogledajte njihove upute o lijeku.

Ako se za vrijeme uzimanja kombinirane terapije s drugim lijekovima pojavi neka od sljedećih nuspojava, **odmah se javite svom liječniku:**

- bol u prsištu ili uporan kašalj; promjene načina otkucaja srca, nesvjestice,
- smetenost, depresivnost; razmišljanje o samoubojstvu ili agresivno ponašanje, pokušaj samoubojstva, razmišljanje o ugrožavanju života drugih ljudi,
- osjećaj utrnulosti ili trnci,
- poteškoće sa spavanjem, razmišljanjem ili koncentriranjem,
- jaki bolovi u trbuhu, crna ili katranasta stolica, krv u stolici ili mokraći, bol u leđima ili slabinama,
- bolno ili otežano mokrenje,
- jako krvarenja iz nosa,
- vrućica ili zimica koje se pojave nakon nekoliko tjedana liječenja,
- problemi s vidom ili sluhom,
- teški osip ili crvenilo kože.

Sljedeće su nuspojave prijavljene kod primjene kombinacije tvrdih kapsula ovog lijeka s alfa interferonima **u odraslih:**

Vrlo često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (to može uzrokovati umor, nedostatak daha, omaglicu), smanjenje broja neutrofila (zbog čega možete biti osjetljiviji na razne infekcije),
- poteškoće s koncentracijom, osjećaj tjeskobe ili nervoze, promjene raspoloženja, depresivnost ili razdražljivost, umor, poteškoće s uspavlivanjem ili održavanjem sna,
- kašalj, suha usta, faringitis (upala grla),
- proljev, omaglica, vrućica, simptomi nalik gripi, glavobolja, mučnina, tresavica zbog zimice, virusna infekcija, povraćanje, slabost,
- gubitak teka, gubitak tjelesne težine, bol u trbuhu,
- suha koža, iritacija, gubitak kose, svrbež, bol u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, osip.

Često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) koje sudjeluju u zgrušavanju krvi, što može imati za posljedicu lako nastajanje modrica i spontano krvarenje, smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti, koje pomažu u borbi protiv infekcije, smanjenje aktivnosti

- štitnjače (zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno te biti osjetljiviji na hladnoću ili imati druge simptome), povišena razina šećera ili mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), niska razina kalcija u krvi, teška anemija,
- gljivične ili bakterijske infekcije, plačljivost, agitiranost, gubitak pamćenja, poremećaj pamćenja, nervoza, neuobičajeno ponašanje, agresivno ponašanje, ljutnja, zbunjenost, manjak interesa, mentalni poremećaj, promjene raspoloženja, neuobičajeni snovi, želja za samoozljeđivanjem, pospanost, poteškoće sa spavanjem, gubitak spolnog nagona ili impotencija, vrtoglavica (osjećaj vrtnje),
 - zamagljen vid ili poremećaj vida, iritacija, bol ili infekcija oka, suhe ili suzne oči, promjene sluha ili glasa, zvonjenje u ušima, infekcija uha, bol u uhu, pojava herpetičnih mjehurića (herpes simpleks), promjene osjeta okusa, gubitak osjeta okusa, krvarenje iz desni ili ranice u ustima, osjećaj pečenja na jeziku, ranice na jeziku, upaljene desni, problemi sa zubima, migrena, infekcije dišnog sustava, upala sinusa, krvarenje iz nosa, neproduktivan kašalj, brzo ili otežano disanje, začepljen nos ili curenje iz nosa, žeđ, promjene na zubima,
 - šum na srcu (neuobičajeni zvuk kucanja srca), bol ili osjećaj nelagode u prsištu, osjećaj nesvjestice, opće loše osjećanje, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, pojačano znojenje, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, nizak ili visok krvni tlak, palpitacije (lupanje srca), ubrzano kucanje srca,
 - nadutost, zatvor, loša probava, crijevni plinovi (vjetrovi), pojačan tek, iritacija debelog crijeva, iritacija prostate, žutica (žuta koža), mekana stolica, bol pod desnim rebrenim lukom, povećana jetra, želučane smetnje, česta potreba za mokrenjem, obilnije mokrenje, infekcija mokraćnih puteva, promjena mokraće,
 - teške, neredovite mjesečnice ili gubitak mjesečnice, neuobičajeno obilne i dugotrajne mjesečnice, bolne mjesečnice, poremećaj jajnika ili rodnice, bol u dojčkama, tegobe s erekcijom,
 - promijenjena kvaliteta kose, akne, artritis, stvaranje modrica, ekcem (upaljena, crvena i suha koža koja svrbi, ponekad s ranicama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), koprivnjača, pojačana ili smanjena osjetljivost na dodir, promjene na noktima, grčevi mišića, osjećaj utrnutosti ili trnaca, bol u udovima, bol u zglobovima, drhtanje ruku, psorijaza, otečene ili nabrekle šake i gležnjevi, osjetljivost na sunčevu svjetlost, osip s mjestimičnim uzdignućima, crvenilo kože ili promjene na koži, otečeno lice, otečene žlijezde (oteceni limfni čvorovi), napetost mišića, tumor (nespecificiran), nesigurnost pri hodanju, narušena ravnoteža vode u organizmu.

Manje često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- opažanje zvukova ili predmeta koji nisu stvarni,
- srčani udar, napad panike,
- reakcija preosjetljivosti na lijek,
- upala gušterače, bol u kostima, šećerna bolest,
- mišićna slabost.

Rijetko prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- napadaji (konvulzije),
- upala pluća,
- reumatoidni artritis, tegobe s bubrezima,
- tamne ili krvave stolice, jaka bol u trbuhu,
- sarkoidoza (bolest koju prati stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i povećanje limfnih čvorova),
- vaskulitis.

Vrlo rijetko prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- samoubojstvo,
- moždani udar (cerebrovaskularni događaji).

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- misli o ugrožavanju života drugih,
- manija (pretjerano ili bezrazložno ushićenje),

- perikarditis (upala srčane ovojnice), perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između srčane ovojnice i samog srca),
- promjena boje jezika.

Nuspojave u djece i adolescenata

Sljedeće su nuspojave prijavljene tijekom liječenja kombinacijom ovog lijeka i interferona alfa-2b u djece i adolescenata:

Vrlo često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (koje može uzrokovati umor, nedostatak zraka, omaglicu), smanjenje broja neutrofila (zbog čega možete biti osjetljiviji na razne infekcije),
- smanjenje aktivnosti štitnjače (zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno te biti osjetljiviji na hladnoću ili imati druge simptome),
- depresivnost ili razdražljivost, osjećaj mučnine u želucu, opće loše osjećanje, promjene raspoloženja, umor, poteškoće s uspjavanjem ili održavanjem sna, virusna infekcija, slabost,
- proljev, omaglica, vrućica, simptomi nalik gripi, glavobolja, gubitak ili povećanje teka, gubitak tjelesne težine, smanjenje brzine rasta (visina i težina), bol pod desnim rebrenim lukom, faringitis (upala grla), zimica i drhtavica, bol u trbuhu, povraćanje,
- suha koža, gubitak kose, iritacija, svrbež, bol u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, osip.

Često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) koje sudjeluju u zgrušavanju krvi (što može imati za posljedicu lako nastajanje modrica i spontano krvarenje),
- povišena razina triglicerida u krvi, povišena razina mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), povećana aktivnost štitnjače (što može uzrokovati nervozu, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, gubitak tjelesne težine, lupanje srca, drhtanje),
- agitiranost, ljutnja, agresivno ponašanje, poremećaj ponašanja, poteškoće s koncentracijom, emocionalna nestabilnost, nesvjestica, tjeskoba ili nervoza, osjećaj hladnoće, smetenost, nemir, pospanost, gubitak interesa ili pažnje, promjene raspoloženja, bol, slaba kvaliteta sna, mjesečarenje, pokušaj samoubojstva, poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, želja za samoozljeđivanjem,
- bakterijske infekcije, obična prehlada, gljivične infekcije, poremećaj vida, suhe ili suzne oči, infekcija uha, iritacija, bol ili infekcija oka, promjena osjeta okusa, promjene u glasu, herpetični mjehurići, kašalj, upaljene desni, krvarenje iz nosa, iritacija nosa, bol u ustima, faringitis (upala grla), ubrzano disanje, infekcije dišnih puteva, ljuštenje usana i pucanje kutova usana, nedostatak zraka, upala sinusa, kihanje, ranice u usnoj šupljini, ranice na jeziku, začepljen nos ili curenje iz nosa, bol u grlu, zubobolja, apsces zuba, promjene na zubima, vrtoglavica (osjećaj vrtnje), slabost,
- bol u prsištu, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, palpitacije (lupanje srca), ubrzano kucanje srca,
- poremećena funkcija jetre,
- povrat (refluks) želučane kiseline, bol u leđima, mokrenje u krevet, zatvor, poremećaj jednjaka i želuca ili poremećaj rektuma, inkontinencija, pojačan tek, upala želučane i crijevne sluznice, želučane smetnje, mekana stolica,
- poremećaji mokrenja, infekcija mokraćnih puteva,
- teške, neredovite mjesečnice ili gubitak mjesečnice, obilne i dugotrajne mjesečnice, poremećaji rodnice, upala rodnice, bol u testisima, razvoj muških obilježja na tijelu,
- akne, stvaranje modrica, ekcem (upaljena, crvena i suha koža koja svrbi, ponekad s ranicama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), povećana ili smanjena osjetljivost na dodir, pojačano znojenje, pojačani pokreti mišića, napetost mišića, bol u udovima, promjene na noktima, utrnulost ili trnci, blijeda koža, osip s točkastim uzdignućima, drhtanje šaka, crvenilo kože ili kožne promjene, promjena boje kože, koža osjetljiva na sunčevu svjetlost, rana na koži, oticanje zbog prekomjernog nakupljanja vode, otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), nevoljno drhtanje, tumor (nespecificiran).

Manje često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- neuobičajeno ponašanje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more,
- krvarenje iz sluznice koja oblaže unutarnju površinu kapaka, zamagljen vid, pospanost, nepodnošenje svjetla, svrbež očiju, bol lica, upaljene desni,
- osjećaj nelagode u prsištu, otežano disanje, infekcija pluća, osjećaj nelagode u nosu, upala pluća, piskanje u plućima,
- nizak krvni tlak,
- povećana jetra,
- bolne mjesečnice,
- svrbež analnog područja (dječje gliste ili askaridi), mjehuričasti pojasasti osip (herpes zoster), smanjena osjetljivost na dodir, grčevi mišića, bol u koži, bljedilo, ljuštenje kože, crvenilo, otekline.

U odraslih bolesnika, djece i adolescenata prijavljen je i pokušaj samoozljeđivanja.

Ovaj lijek u kombinaciji s interferonom alfa također može prouzročiti:

- aplastičnu anemiju, izoliranu aplaziju crvene krvne loze (stanje u kojem organizam prestaje proizvoditi ili smanjeno proizvodi crvene krvne stanice); to uzrokuje tešku anemiju čiji simptomi uključuju neuobičajeni umor i manjak energije,
- deluzije (umišljanje netočnih stvari),
- infekciju gornjih i donjih dišnih puteva,
- upalu gušterače,
- teške osipe koji mogu biti popraćeni mjehurima u ustima, nosu, očima i drugim sluznicama (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom), toksičnu epidermalnu nekrolizu (mjehurići i ljuštenje gornjeg sloja kože).

Kada se ovaj lijek uzimao u kombinaciji s alfa interferonom, prijavljene su i sljedeće ostale nuspojave:

- neuobičajene misli, opažanje zvukova ili slika koji nisu stvarni, promjena psihičkog stanja, dezorijentiranost,
- angioedem (oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, što može uzrokovati poteškoće pri gutanju ili disanju),
- sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (autoimuni upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu te ušne, moždane i ovojnice kraljeznične moždine),
- bronhokonstrikcija i anafilaksija (teška alergijska reakcija cijelog organizma), uporan kašalj,
- tegobe s očima koje uključuju oštećenje mrežnice, opstrukciju mrežnične arterije, upalu očnog živca, oticanje oka i pamučasta krvarenja u mrežnici (bijeke nakupine na mrežnici),
- povećan trbuh, žgaravica, poteškoće kod pražnjenja crijeva ili bolno pražnjenje crijeva,
- akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju (koprivnjaču), modrice, jaka bol u udovima, bol u nozi ili bedru, smanjen opseg pokreta, ukočenost, sarkoidoza (bolest koju prati stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i oticanje limfnih čvorova).

Ovaj lijek u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b također može prouzročiti:

- tamnu, zamućenu ili neuobičajeno obojenu mokraću,
- otežano disanje, promjene srčanog ritma, bol u prsištu, bol duž lijeve ruke, bol u čeljusti,
- gubitak svijesti,
- gubitak odnosno smanjenje funkcije ili snage mišića lica, gubitak osjeta,
- gubitak vida.

Ako imate neki od tih simptoma, Vi ili osoba koja skrbi o Vama morate odmah nazvati liječnika.

Ako ste **odrasli bolesnik koji je istodobno zaražen HCV-om i HIV-om i uzimate lijekove protiv HIV-a**, dodavanje ovog lijeka i peginterferona alfa može povećati rizik od pogoršanja funkcije jetre (kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (cART)) i povećati rizik od laktacidoze, zatajenja jetre i razvoja poremećaja krvne slike (smanjenja broja crvenih krvnih stanica koje prenose kisik, određenih bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije i krvnih pločica koje se zovu trombociti i odgovorne su za zgrušavanje krvi) (NRTI).

U bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om koji primaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (cART) i kombiniranu terapiju Rebetol tvrdim kapsulama i peginterferonom alfa-2b, javile su se i sljedeće nuspojave (koje nisu prethodno navedene među nuspojavama u odraslih bolesnika):

- oslabljen tek,
- bol u leđima,
- smanjen broj CD4 limfocita,
- narušen metabolizam masti,
- hepatitis,
- bol u udovima,
- oralna kandidijaza (gljivična upala sluznice u ustima),
- različita odstupanja laboratorijskih krvnih nalaza.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rebetol

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nemojte koristiti ovaj lijek bez savjetovanja s liječnikom ili ljekarnikom ako primijetite bilo kakvu promjenu u izgledu tvrdih kapsula.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rebetol sadrži

- Djelatna tvar je ribavirin, 200 mg.
- Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat (40 mg), umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat. Ovojnica kapsule sadrži želatinu, titanijev dioksid (E 171). Oznake otisnute na kapsuli sadrže šelak, propilenglikol (E 1520), amonijev hidroksid i boju (E 132).

Kako Rebetol izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je bijela, neprozirna tvrda kapsula s oznakama otisnutima plavom bojom.

Ovaj lijek je dostupan u različitim veličinama pakiranja koja sadrže 84, 112, 140 ili 168 kapsula od 200 mg, koje treba progutati.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Liječnik će propisati veličinu pakiranja koja je najbolja za Vas.

Nositelj odobrenja:

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

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rebetol 40 mg/ml oralna otopina ribavirin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rebetol i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rebetol
3. Kako uzimati Rebetol
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rebetol
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Ova uputa o lijeku sadrži informacije za pedijatrijske bolesnike (djecu i adolescente u dobi od 3 do 17 godina), odnosno za njihove roditelje ili skrbnike.

1. Što je Rebetol i za što se koristi

Rebetol sadrži djelatnu tvar ribavirin. Ovaj lijek zaustavlja umnožavanje virusa hepatitisa C. Rebetol se ne smije uzimati sam.

Kombinacija lijeka Rebetol i drugih lijekova koristi se za liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C (HCV).

Rebetol se može koristiti u pedijatrijskih bolesnika (djece u dobi od 3 ili više godina i adolescenata) koji prethodno nisu bili liječeni i nemaju tešku bolest jetre.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rebetol

Nemojte uzimati Rebetol

Nemojte uzimati Rebetol ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili dijete o kojem skrbite.

Ako niste sigurni, **obratite se svom liječniku ili ljekarniku** prije nego uzmete Rebetol.

- ako ste **alergični** na ribavirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste **trudni ili planirate trudnoću** (pogledajte dio "Trudnoća i dojenje").
- ako **dojite**.
- ako ste imali ozbiljnih **srčanih** tegoba tijekom proteklih 6 mjeseci.
- ako imate neki **poremećaj krvne slike**, kao što su anemija (malen broj crvenih krvnih stanica), talasemija, anemija srpastih stanica.

Podsjetnik: Molimo pročitajte i dio "Nemojte uzimati" u uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s ovim lijekom.

Upozorenja i mjere opreza

Kombinirana terapija ribavirinom i (peg)interferonom alfa povezuje se s nekoliko ozbiljnih nuspojava. One uključuju:

- psihijatrijske učinke i učinke na središnji živčani sustav (poput depresije, razmišljanja o samoubojstvu, pokušaja samoubojstva i agresivnog ponašanja itd.). Obavezno potražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite da postajete depresivni ili razmišljate o samoubojstvu ili ako primijetite promjene u svom ponašanju. Razmotrite mogućnost da zamolite člana obitelji ili bliskog prijatelja da Vas upozore na znakove depresije ili promjene u ponašanju.
- teške poremećaje oka
- poremećaje zuba i parodonta: u bolesnika koji su primali Rebetol u kombinaciji s (peg)interferonom alfa-2b prijavljeni su poremećaji zuba i desni. Zube morate temeljito prati dvaput dnevno i redovito obavljati stomatološke preglede. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. Ako povratite, obavezno nakon toga temeljito isperite usta.
- nesposobnost postizanja pune visine za odraslu dob se može pojaviti u neke djece i adolescenata
- povišene vrijednosti hormona povezanih s Vašom štitnjačom (TSH) u djece i adolescenata

Pedijatrijska populacija

Ako skrbite za dijete i Vaš liječnik odluči da se liječenje u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b neće odgoditi do odrasle dobi, važno je da razumijete da ova kombinirana terapija uzrokuje zastoj u rastu, koji u nekih bolesnika može biti trajan.

Osim toga slijedeći događaji su se javljali u bolesnika koji su uzimali Rebetol:

Hemoliza: Rebetol može uzrokovati raspad crvenih krvnih stanica uzrokujući anemiju koja može oštetiti funkciju srca ili pogoršati simptome bolesti srca.

Pancitopenija: Rebetol može uzrokovati smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica kada se koristi u kombinaciji s peginterferonom.

Standardnim pretragama krvi provjerit će se krvna slika, funkcija bubrega i jetre.

- Krvne pretrage će se obavljati redovito kako bi liječnik znao djeluje li ovo liječenje.
- Ovisno o rezultatima tih pretraga, liječnik može promijeniti/prilagoditi broj tvrdih kapsula koje uzimate Vi ili dijete o kojem skrbite, propisati drugu veličinu pakiranja ovog lijeka i/ili promijeniti duljinu trajanja liječenja.
- Ako imate ili razvijete teške tegobe s bubrezima ili jetrom, ovo liječenje će se prekinuti.

Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete simptome teške alergijske reakcije (kao što je otežano disanje, piskanje pri disanju ili koprivnjača) dok uzimate ovaj lijek.

Obavijestite liječnika ako ste Vi ili dijete o kojem skrbite:

- žena u **reproduktivnoj** dobi (pogledajte dio "Trudnoća i dojenje").
- **muškarac**, a Vaša partnerica je u reproduktivnoj dobi (pogledajte dio "Trudnoća i dojenje").
- ranije imali **srčanih** tegoba ili imate srčanu bolest.
- uz infekciju virusom hepatitisa C imate još neku **jetrenu** tegobu.
- imate tegoba s **bubrezima**.
- imate **HIV** (virus humane imunodeficijencije) ili ste nekada imali nekih drugih tegoba s imunološkim sustavom

Molimo pročitajte uputu o lijeku za (peg)interferon alfa za detaljnije informacije o tim sigurnosnim problemima.

Podsjetnik: Molimo pročitajte i dio "Upozorenja i mjere opreza" u uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol prije nego započnete kombinirano liječenje.

Drugi lijekovi i Rebetol

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete o kojem skrbite uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti:

- azatioprin, lijek koji suprimira Vaš imunološki sustav, čija primjena u kombinaciji s lijekom Rebetol može povećati rizik od razvoja teških poremećaja krvi.
- lijekove protiv virusa humane imunodeficiencije (HIV) [nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (**NRTI**) i/ili kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (**cART**)]:
 - Uzimanje ovog lijeka u kombinaciji s alfa interferonom i lijekom protiv HIV-a može povećati rizik od laktacidoze, zatajenja jetre i razvoja poremećaja krvne slike (smanjenja broja crvenih krvnih stanica koje prenose kisik, određenih bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije i krvnih pločica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi).
 - Kod primjene sa **zidovudinom** ili **stavudinom** nije sigurno hoće li ovaj lijek promijeniti djelovanje tih lijekova. Stoga će Vam redovito obavljati krvne pretrage kako bi se potvrdilo da se HIV infekcija ne pogoršava. Ako se infekcija pogoršava, liječnik će odlučiti treba li promijeniti liječenje lijekom Rebetol ili ne. Osim toga, bolesnici koji se liječe **zidovudinom** i **ribavirinom** u kombinaciji s **alfa interferonima** mogu imati povećan rizik za razvoj anemije (mali broj crvenih krvnih stanica). Stoga se ne preporučuje primjena zidovudina i ribavirina u kombinaciji s alfa interferonima.
 - Zbog rizika od laktacidoze (nakupljanje mliječne kiseline u tijelu) i upale gušterače, ne preporučuje se istodobna primjena **ribavirina** i **didanozina**, a istodobnu primjenu **ribavirina** i **stavudina** treba izbjegavati.
 - Bolesnici s istodobnom infekcijom HIV-om i HCV-om koji imaju uznapredovalu bolest jetre i primaju cART mogu imati povećan rizik od pogoršanja funkcije jetre. Dodavanje liječenja alfa interferonom samim ili u kombinaciji s ribavirinom može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika.

Podsjetnik: Molimo pročitajte i dio "Drugi lijekovi" u uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol prije nego započnete kombinirano liječenje s ovim lijekom.

Trudnoća i dojenje

Ako ste **trudni**, ne smijete uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek može biti vrlo štetan za Vaše nerođeno dijete (embrij).

I ženski i muški bolesnici moraju poduzeti **posebne mjere opreza** pri seksualnoj aktivnosti ako postoji ikakva mogućnost za trudnoću:

- **Djevojke** ili **žene** u reproduktivnoj dobi:
Morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec tijekom liječenja i tijekom 9 mjeseci nakon prestanka liječenja. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme svog liječenja i još 9 mjeseci nakon zadnje doze. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom.
- **Muškarci**:
Ne smijete imati spolne odnose s trudnicom bez **uporabe prezervativa**. To će umanjiti mogućnost da ribavirin ostane u ženinom tijelu.
Ako Vaša partnerica nije trudna, ali je u reproduktivnoj dobi, mora napraviti test na trudnoću svaki mjesec za vrijeme Vašeg liječenja te tijekom 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.
Vi ili Vaša partnerica morate koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme Vašeg liječenja lijekom Rebetol i još 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome morate razgovarati sa svojim liječnikom (pogledajte dio "Nemojte uzimati Rebetol").

Ako ste **dojilja**, ne smijete uzimati ovaj lijek. Prekinite dojenje prije početka uzimanja ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima, međutim, drugi lijekovi koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Stoga, nemojte voziti niti rukovati strojevima ako postanete umorni, pospani ili smeteni od ovog liječenja.

Rebetol sadrži benzilni alkohol (E 1519)

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg benzilnog alkohola po ml.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet ako imate bolest jetre ili bubrega, jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zване „metabolička acidoza“).

Rebetol sadrži propilenglikol (E 1520)

Ovaj lijek sadrži 100,3 mg propilenglikola u jednom ml.

Rebetol sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži do 23,8 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dnevnoj dozi. To odgovara 1,19% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Rebetol sadrži natrijev benzoat (E 211)

Ovaj lijek sadrži 1 mg natrijevog benzoata po ml.

Rebetol sadrži sorbitol (E 420)

Ovaj lijek sadrži 142 mg sorbitola u jednom ml. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite (podnosi) neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) uzmete (uzme) ili primite (primi) ovaj lijek.

Rebetol sadrži saharozu

Ako Vam je liječnik rekao da **ne podnosite neke šećere**, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Saharozu može štetiti zubima.

3. Kako uzimati RebetolOpće informacije o uzimanju ovog lijeka:

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Nemojte uzeti više od preporučene doze i uzimajte lijek onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

Liječnik je odredio točnu dozu ovog lijeka na temelju Vaše tjelesne težine odnosno tjelesne težine djeteta o kojem skrbite.

Primjena u djece i adolescenata

Doziranje u djece starije od 3 godine i adolescenata ovisi o tjelesnoj težini bolesnika i lijekovima koji se uzimaju u kombinaciji. Preporučena doza lijeka Rebetol u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b navedena je u tablici u nastavku.

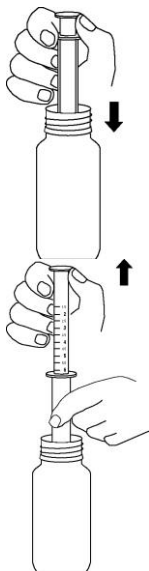
Rebetol oralna otopina- Uobičajene doze koje se primjenjuju u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b u djece starije od 3 godine i adolescenata		
Ako je tjelesna težina bolesnika (kg)	Odmjerite i primijenite ovu dozu	
	Jutarnja doza	Večernja doza
10-12	2 ml	2 ml
13-14	3 ml	2 ml
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

Rebetol oralna otopina- Uobičajene doze koje se primjenjuju u kombinaciji s interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2b u djece starije od 3 godine i adolescenata		
Ako je tjelesna težina bolesnika (kg)	Odmjerite i primijenite ovu dozu	
	Jutarnja doza	Večernja doza
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. Odmjeravanje doze:

Dozu možete odmjeriti pomoću štrcaljke za usta priložene u pakiranju.

Plastična štrcaljka za usta sastoji se od dva dijela, neprozirnog tijela i bijelog klipa koji ulazi u tijelo. Na klipu se nalaze oznake na svakih 0,5 ml, počevši od oznake za 1,5 ml (na samom vrhu klipa) pa sve do oznake za 10 ml.



A. Stavite sastavljenu štrcaljku u bočicu s Rebetol oralnom otopinom.

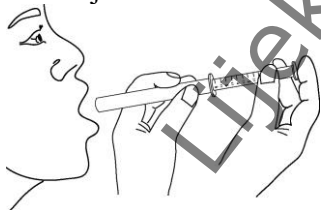
B. Držeći vrh štrcaljke unutar tekućine, izvlačite klip. Kako tekućina bude punila štrcaljku, na klipu će se pojavljivati sve veća brojka, npr. 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml itd.

Podsjetnik: Liječnik će možda promijeniti količinu lijeka na temelju najnovijih nalaza.

C. Izvlačite klip sve dok ne vidite točan broj mililitara za dozu koju odmjeravate.

D. Izvadite štrcaljku za usta iz bočice i provjerite da se na dnu štrcaljke nalazi točna količina lijeka. Ako ste izvukli previše ili premalo, pokušajte ponovno sve dok ne budete imali točnu količinu lijeka.

2. Primjena:

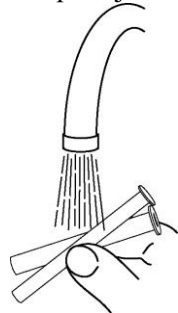


Pazite da štrcaljkom za usta ne dotaknete unutrašnjost usta.

Prinesite štrcaljku ustima i pritiskom na klip uštrcajte dozu u usta (sebi ili bolesniku za kojeg skrbite).

Progutajte lijek.

3. Ispiranje:



Ako ste štrcaljkom dotaknuli unutrašnjost usta, isperite je pod vodom prije nego što je ponovno stavite u bočicu.

Štrcaljku treba isprati vodom nakon svake uporabe da ne postane ljepljiva.

4. Uzmite cijelu količinu lijeka:

Propisanu dozu uzmete ili dajte bolesniku kroz usta, ujutro i navečer, uz obrok.

Podsjetnik: Ovaj lijek se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima u liječenju infekcije virusom hepatitisa C. Za potpunu informaciju obavezno pročitajte i dio "Kako uzimati" u Uputama o lijeku za druge lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Rebetol..

Ako uzmete više lijeka Rebetol nego što ste trebali

Što prije obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili uzeti Rebetol

Uzmete/primijenite propuštenu dozu što prije istoga dana. Ako je prošao cijeli dan, provjerite s liječnikom što učiniti. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek koji se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Premda se ne moraju pojaviti sve ove nuspojave, ako se pojave, možda će Vam biti potrebna liječnička pomoć.

Nuspojave navedene u ovom dijelu prvenstveno su opažene kod primjene ribavirina u kombinaciji s lijekovima koji sadrže interferon.

Za informacije o nuspojavama drugih lijekova koji se koriste u kombinaciji s ribavirinom pogledajte njihove upute o lijeku.

Ako se za vrijeme uzimanja kombinirane terapije s drugim lijekovima pojavi neka od sljedećih nuspojava, **odmah se javite svom liječniku:**

- bol u prsištu ili uporan kašalj; promjene načina otkucaja srca, nesvjestice,
- smetenost, depresivnost; razmišljanje o samoubojstvu ili agresivno ponašanje, pokušaj samoubojstva, razmišljanje o ugrožavanju života drugih ljudi,
- osjećaj utrnulosti ili trnci,
- poteškoće sa spavanjem, razmišljanjem ili koncentriranjem,
- jaki bolovi u trbuhu; crna ili katranasta stolica, krv u stolici ili mokraći, bol u leđima ili slabinama,
- bolno ili otežano mokrenje,
- jako krvarenja iz nosa,
- vrućica ili zimica koje se pojave nakon nekoliko tjedana liječenja,
- problemi s vidom ili sluhom,
- teški osip ili crvenilo kože.

Djeca i adolescenti

Sljedeće su nuspojave prijavljene tijekom liječenja kombinacijom ovog lijeka i interferona alfa-2b u **djece i adolescenata:**

Vrlo često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (koje može uzrokovati umor, nedostatak zraka, omaglicu), smanjenje broja neutrofila (zbog čega možete biti osjetljiviji na razne infekcije),
- smanjenje aktivnosti štitnjače (zbog čega se možete osjećati umorno, depresivno, te biti osjetljiviji na hladnoću ili imati druge simptome),
- depresivnost ili razdražljivost, osjećaj mučnine u želucu, opće loše osjećanje, promjene raspoloženja, umor, poteškoće s uspjavanjem ili održavanjem sna, virusna infekcija, slabost,
- proljev, omaglica, vrućica, simptomi nalik gripi, glavobolja, gubitak ili povećanje teka, gubitak tjelesne težine, smanjenje brzine rasta (visina i težina), bol pod desnim rebrenim lukom, faringitis (upala grla), zimica i drhtavica, bol u trbuhu, povraćanje,
- suha koža, gubitak kose, iritacija, svrbež, bol u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, osip.

Često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) koje sudjeluju u zgrušavanju krvi (što može imati za posljedicu lako nastajanje modrica i spontano krvarenje),
- povišena razina triglicerida u krvi, povišena razina mokraćne kiseline u krvi (kao kod gihta), povećana aktivnost štitnjače (što može uzrokovati nervozu, nepodnošenje topline i prekomjerno znojenje, gubitak tjelesne težine, lupanje srca, drhtanje),
- agitiranost, ljutnja, agresivno ponašanje, poremećaj ponašanja, poteškoće s koncentracijom, emocionalna nestabilnost, nesvjestica, tjeskoba ili nervoza, osjećaj hladnoće, smetenost, nemir, pospanost, gubitak interesa ili pažnje, promjene raspoloženja, bol, slaba kvaliteta sna, mjesečarenje, pokušaj samoubojstva, poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, želja za samoozljeđivanjem,
- bakterijske infekcije, obična prehlada, gljivične infekcije, poremećaj vida, suhe ili suzne oči, infekcija uha, iritacija, bol ili infekcija oka, promjena osjeta okusa, promjene u glasu, herpetični mjehurići, kašalj, upaljene desni, krvarenje iz nosa, iritacija nosa, bol u ustima, faringitis (upala grla), ubrzano disanje, infekcije dišnih puteva, ljuštenje usana i pucanje kutova usana, nedostatak zraka, upala sinusa, kihanje, ranice u usnoj šupljini, ranice na jeziku, začepljen nos ili curenje iz nosa, bol u grlu, zubobolja, apsces zuba, promjene na zubima, vrtoglavica (osjećaj vrtnje), slabost,
- bol u prsištu, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, palpitacije (lupanje srca), ubrzano kucanje srca,
- poremećena funkcija jetre,
- povrat (refluks) želučane kiseline, bol u leđima, mokrenje u krevet, zatvor, poremećaj jednjaka i želuca ili poremećaj rektuma, inkontinencija, pojačan tek, upala želučane i crijevne sluznice, želučane smetnje, mekana stolica,
- poremećaji mokrenja, infekcija mokraćnih puteva,
- teške, neredovite mjesečnice ili gubitak mjesečnice, obilne i dugotrajne mjesečnice, poremećaji rodnice, upala rodnice, bol u testisima, razvoj muških obilježja na tijelu,
- akne, modrice, ekcem (upaljena, crvena i suha koža koja svrbi, ponekad s ranicama iz kojih se cijedi tekući sadržaj), povećana ili smanjena osjetljivost na dodir, pojačano znojenje, pojačani pokreti mišića, napetost mišića, bol u udovima, promjene na noktima, utrnulost ili trnci, blijeda koža, osip s točkastim uzdignućima, drhtanje šaka, crvenilo kože ili kožne promjene, promjena boje kože, koža osjetljiva na sunčevu svjetlost, rana na koži, oticanje zbog prekomjernog nakupljanja vode, otečene žlijezde (otečeni limfni čvorovi), nevoljno drhtanje, tumor (nespecifiran).

Manje često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- neuobičajeno ponašanje, emocionalni poremećaj, strah, noćne more,
- krvarenje iz sluznice koja oblaže unutarnju površinu kapaka, zamagljen vid, pospanost, nepodnošenje svjetla, svrbež očiju, bol lica,
- osjećaj nelagodje u prsištu, otežano disanje, infekcija pluća, osjećaj nelagodje u nosu, upala pluća, piskanje u plućima,
- nizak krvni tlak,
- povećana jetra,
- bolne mjesečnice,
- svrbež analnog područja (dječje gliste ili askaridi), mjehuričasti pojasasti osip (herpes zoster), smanjena osjetljivost na dodir, grčevi mišića, bol u koži, bljedilo, ljuštenje kože, crvenilo, otekline.

Odrasli

Rebetol u kombinaciji s direktno djelujućim antiviruscima:

Kad se ovaj lijek primjenjivao u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje hepatitisa C (poznatima i kao direktno djelujući antivirusci) u kliničkim ispitivanjima provedenima u odraslih, najčešće prijavljene nuspojave povezane s ovim lijekom bile su anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica), mučnina, povraćanje, umor, iscrpljenost, nesаница (poteškoće sa spavanjem), kašalj, nedostatak zraka, svrbež i osip.

Sljedeće dodatne nuspojave nastupile su kod primjene ovog lijeka u kombinaciji s alfa interferonom u odraslih bolesnika, ali ne i u djece:

Često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti, koje pomažu u borbi protiv infekcije, povišena razina šećera u krvi, niska razina kalcija u krvi,
- gubitak pamćenja, plačljivost, krvarenje iz desni, osjećaj nesvjestice, ljutnja, poremećaj pamćenja, mentalni poremećaj,
- šum na srcu (neuobičajeni zvuk kucanja srca), otežano disanje, nizak ili visok krvni tlak,
- zamagljen vid, promjene sluha, zvonjenje u ušima, bol u uhu, nadutost, osjećaj pečenja na jeziku, promjene osjeta okusa, gubitak osjeta okusa, suha usta, migrena, neproduktivan kašalj, žeđ,
- promjena mokraće, obilnije mokrenje,
- iritacija debelog crijeva, iritacija prostate, crijevni plinovi (vjetrovi),
- žutica (žuta koža),
- poremećaj jajnika, bol u dojka, gubitak spolnog nagona ili impotencija, tegobe s erekcijom,
- promijenjena kvaliteta kose, artritis, psorijaza, grčevi mišića, otečene ili nabrekli šake i gležnjevi, otečeno lice, nesigurnost pri hodanju, narušena ravnoteža vode u organizmu.

Manje često prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- opažanje zvukova ili predmeta koji nisu stvarni,
- srčani udar, napad panike,
- reakcija preosjetljivosti na lijek,
- upala gušterače, bol u kostima, šećerna bolest,
- mišićna slabost.

Rijetko prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- napadaji (konvulzije),
- upala pluća,
- reumatoidni artritis, tegobe s bubrezima,
- tamne ili krvave stolice, jaka bol u trbuhu,
- sarkoidoza (bolest koju prati stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i povećanje limfnih čvorova),
- vaskulitis.

Vrlo rijetko prijavljene nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- samoubojstvo,
- moždani udar (cerebrovaskularni događaji).

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- misli o ugrožavanju života drugih,
- manija (pretjerano ili bezrazložno ushićenje),
- perikarditis (upala srčane ovojnice), perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između srčane ovojnice i samog srca),
- promjena boje jezika.

U odraslih bolesnika, djece i adolescenata prijavljen je i pokušaj samoozljeđivanja.

Ovaj lijek u kombinaciji s interferonom alfa također može prouzročiti:

- aplastičnu anemiju, izoliranu aplaziju crvene krvne loze (stanje u kojem organizam prestaje proizvoditi ili smanjeno proizvodi crvene krvne stanice); to uzrokuje tešku anemiju čiji simptomi uključuju neuobičajeni umor i manjak energije,
- deluzije (umišljanje netočnih stvari),
- infekciju gornjih i donjih dišnih puteva,

- upalu gušterače,
- teške osipe koji mogu biti popraćeni mjehurima u ustima, nosu, očima i drugim sluznicama (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (mjehurići i ljuštenje gornjeg sloja kože).

Kada se ovaj lijek uzimao u kombinaciji s alfa interferonom, prijavljene su i sljedeće ostale nuspojave:

- neuobičajene misli, opažanje zvukova i slika koji nisu stvarni, promjena psihičkog stanja, dezorijentiranost,
- angioedem (oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, što može uzrokovati poteškoće pri gutanju ili disanju),
- sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (autoimuni upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu te ušne, moždane i ovojnice kraljeznične moždine),
- bronhokonstrikcija i anafilaksija (teška alergijska reakcija cijelog organizma), uporan kašalj,
- tegobe s očima koje uključuju oštećenje mrežnice, opstrukciju mrežnične arterije, upalu ocnog živca, oticanje oka i pamučasta krvarenja u mrežnici (bijeke nakupine na mrežnici),
- povećan trbuh, žgaravica, poteškoće kod pražnjenja crijeva ili bolno pražnjenje crijeva,
- akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju (koprivnjaču), modrice, jaka bol u udovima, bol u nozi ili bedru, smanjen opseg pokreta, ukočenost, sarkoidoza (bolest koju prati stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i oticanje limfnih čvorova).

Ovaj lijek u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ili interferonom alfa-2b također može prouzročiti:

- tamnu, zamućenu ili neuobičajeno obojenu mokraću,
- otežano disanje, promjene srčanog ritma, bol u prsima, bol duž lijeve ruke, bol u čeljusti,
- gubitak svijesti,
- gubitak odnosno smanjenje funkcije ili snage mišića lica, gubitak osjeta,
- gubitak vida.

Ako imate neki od tih simptoma, Vi ili osoba koja skrbi o Vama morate odmah nazvati liječnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rebetol

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Nakon što je bočica otvorena, oralna otopina se može upotrebljavati tijekom 1 mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nemojte koristiti ovaj lijek bez savjetovanja s liječnikom ili ljekarnikom ako primijetite bilo kakvu promjenu u izgledu otopine.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rebetol sadrži

- Djelatna tvar je ribavirin, 40 mg/ml.
- Drugi sastojci su: natrijev citrat, bezvodna citratna kiselina, natrijev benzoat (E 211), glicerol, saharoza, tekući sorbitol (kristalizirajući) (E 420), propilenglikol (E 1520), pročišćena voda, prirodna i umjetna aroma žvakaće gume koja sadržava benzilni alkohol (E 1519) i propilenglikol.

Kako Rebetol izgleda i sadržaj pakiranja

Ova otopina pakirana je u smeđe staklene bočice od 118 ml, koje sadrže 100 ml oralne otopine. Za odmjeravanje doze priložena je štrcaljka za usta od 10 ml.

Nositelj odobrenja:

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

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.