

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebetol 200 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg ribavirint tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

40 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

Fehér, átlátszatlan, és kék színű festékkel van jelölve.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rebetol más gyógyszerekkel kombinációban a krónikus hepatitis C- (KHC) fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A Rebetol más gyógyszerekkel kombinációban a krónikus hepatitis C- (KHC) fertőzés kezelésére javallott olyan gyermekgyógyászati betegeknél (3 éves és idősebb gyermekek és serdülők), akik korábban nem részesültek kezelésben, és akiknek a májműködése nem dekompenzálódott (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a krónikus hepatitis C kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdenie és monitoroznia.

Adagolás

A Rebetolt kombinációs terápiában, a 4.1 pontban leírtak szerint kell alkalmazni!

Kérjük, vegye figyelembe a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírásában szereplő, az egyes készítmények felírásával kapcsolatos további információkat, valamint a Rebetollal történő együttadásra vonatkozó további adagolási javaslatokat.

A Rebetol kapszulákat szájon át, minden nap, két részletre osztva kell bevenni (reggel és este), étkezés közben.

Felnőttek

A Rebetol javasolt adagja és a kezelés időtartama függ a beteg testtömegétől és a kombinációban alkalmazott gyógyszertől. Kérjük, vegye figyelembe a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírását.

Olyan esetekben, amikor nincsenek specifikus adagolási előírások, az alábbi adagolás alkalmazandó:
A beteg testtömege: < 75 kg = 1000 mg és > 75 kg = 1200 mg.

Gyermekek és serdülők

Nincsenek rendelkezésre álló adatok 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

Figyelem: Olyan betegek esetében, akiknek testtömege < 47 kg, vagy akik nem tudják lenyelni a kapszulát, tanulmányozza a Rebetol 40 mg/ml belsőleges oldat Alkalmazási előírását.

A gyermekek és serdülők Rebetol adagját a beteg testtömege alapján kell meghatározni. A testtömeg alapú adagolást például az interferon alfa-2b-vel vagy a peginterferon alfa2-b-vel való együttadáskor alkalmazzák, mely az **1. táblázatban** található. Kérjük, vegye figyelembe a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírását, mivel némelyik kombinációs kezelési séma nem egyezik meg a Rebetolra vonatkozó, az **1. táblázatban** megadott adagolási útmutatással.

1. táblázat A Rebetol testtömeg alapján számított adagja gyermekgyógyászati betegeknél, interferon alfa-2b-vel vagy peginterferon alfa-2b-vel kombinációban alkalmazva		
A beteg testtömege (kg)	A Rebetol napi adagja	A 200 mg-os kapszulák száma
47 - 49	600 mg	3 kapszula ^a
50 - 65	800 mg	4 kapszula ^b
> 65	Lásd az ajánlott felnőtt adagolást	

a: 1 reggel, 2 este

b: 2 reggel, 2 este

Dózismódosítás mellékhatások miatt

Dózismódosítás felnőtteknél

A Rebetol adagjának csökkentése függ a Rebetol eredeti adagolásától, amely pedig függ a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszertől.

Ha egy betegnél olyan súlyos mellékhatás jelentkezik, amely potenciálisan a Rebetollal van összefüggésben, amennyiben erre szükség van, a mellékhatás megszűnéséig vagy súlyosságának csökkenéséig a Rebetol adagját módosítani kell, vagy a kezelést le kell állítani.

A **2. táblázat** a dózismódosításra és a kezelés leállítására vonatkozó irányelveket tartalmazza a beteg vérének haemoglobinszintje, kardiális állapota és indirekt bilirubin-koncentrációja alapján.

2. táblázat A mellékhatások kezelése		
Laboratóriumi értékek	A Rebetol adagját* csökkenteni kell, ha:	Le kell állítani a Rebetol kezelést, ha:
Haemoglobinszint szívbetegségben nem szenvedő betegeknél	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Haemoglobinszint azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében stabil szívbetegség szerepel	≥ 2 g/dl haemoglobinszint-csökkenés a kezelés bármely 4 hetes időszaka alatt (tartós adagcsökkentés)	< 12 g/dl még 4 hetes csökkentett adag után is
Bilirubin – indirekt	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (felnőttek)

* 1000 mg-os (< 75 kg) vagy 1200 mg-os (> 75 kg) adagot kapó betegeknél a Rebetol adagját napi 600 mg-ra kell csökkenteni (egy 200 mg-os kapszula alkalmazása reggel és két 200 mg-os kapszula alkalmazása este). Ha az eltérés rendeződik, a Rebetol adása újra kezdhető napi 600 mg-os adaggal, amelyet a kezelőorvos belátása szerint tovább emelhet napi 800 mg-ra. A magasabb adagokra való visszatérés azonban nem javasolt.

800 mg-os (< 65 kg), 1000 mg-os (65–80 kg), 1200 mg-os (81–105 kg) vagy 1400 mg-os (> 105 kg) adagot kapó betegeknél a Rebetol adagjának első csökkentése napi 200 mg-mal történik (kivéve a napi 1400 mg-ot kapó betegeknél, akiknél az adag csökkentése napi 400 mg legyen). Amennyiben

szükséges, a Rebetol adagjának másodszori csökkentése további 200 mg/nap legyen. Azok a betegek, akiknek Rebetol adagját napi 600 mg-ra csökkentették, reggel egy 200 mg-os kapszulát, este pedig két 200 mg-os kapszulát kapnak.

Amennyiben súlyos, a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerekkel potenciálisan összefüggő mellékhatás jelentkezik, olvassa el ezen gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírását, mivel némelyik kombinációs kezelési séma nem egyezik meg a Rebetol **2. táblázatban** szereplő adagolás módosítására és/vagy a kezelés leállításra vonatkozó útmutatásaival.

Dózismódosítás gyermekeknél

Szívbetegségben nem szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a haemoglobinszint tekintetében a dóziscsökkentés irányelvei azonosak a szívbetegségben nem szenvedő felnőttekre vonatkozóakkal (**2. táblázat**).

Nem állnak rendelkezésre szívbetegségben szenvedő gyermekekre vonatkozó adatok (lásd 4.4 pont).

A **3. táblázat** a kezelés leállítására vonatkozó irányelveket tartalmazza a beteg indirekt bilirubin-koncentrációja alapján.

3. táblázat A mellékhatások kezelése	
Laboratóriumi értékek	Le kell állítani a Rebetol-kezelést, ha:
Bilirubin – indirekt	> 5 mg/dl (> 4 hétig) (interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekek és serdülők), vagy ≥ 4 mg/dl (> 4 hétig) (peginterferon alfa-2b-vel kezelt gyermekek és serdülők)

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 éves kor)

A Rebetol farmakokinetikáját az életkor valószínűleg nem befolyásolja jelentős mértékben. A vesefunkciót azonban, a fiatalabb betegekhez hasonlóan, a Rebetol alkalmazása előtt meg kell határozni (lásd 5.2 pont).

Gyermekek (≥ 3 éves gyermekek és serdülők)

A Rebetol alkalmazható peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban (lásd 4.4 pont). A Rebetol gyógyszerformájának kiválasztása a beteg egyéni sajátosságaitól függ. A Rebetol biztonságosságát és hatásosságát még nem állapították meg közvetlenül ható vírusellenes szerekkel történő együttes alkalmazás esetén. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Kérjük, olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírásában az együttes alkalmazással kapcsolatos további adagolási javaslatokat.

Károsodott veseműködés

A Rebetol farmakokinetikája károsodott veseműködésű betegeknél a látszólagos kreatinin-clearance csökkenése következtében változik meg (lásd 5.2 pont). Ezért minden betegnél javasolt a veseműködés ellenőrzése a Rebetol-kezelés megkezdése előtt. A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél (kreatinin clearance 30-50 ml/perc) felváltva kell napi 200 mg-ot és 400 mg-ot kapniuk. A súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin clearance <30 ml/perc) felnőtt betegeknél, illetve a végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disease, ESRD) szenvedő vagy hemodializált betegeknél napi 200 mg Rebetolt kell kapniuk. A **4. táblázat** veseműködési zavarban szenvedő betegek dózisének módosítására vonatkozó irányelveket tartalmazza. A károsodott veseműködésű betegeket szorosabban kell monitorozni az anaemia kialakulását illetően. Nem állnak rendelkezésre vesekárosodásban szenvedő gyermekekre vonatkozó adatok.

4. táblázat Dózismódosítás vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél	
Kreatinin Clearance	A Rebetol adagja (naponta)
30 - 50 ml/perc	Váltakozó adagok, 200 mg illetve 400 mg másnaponként
Kevesebb mint 30 ml/perc	200 mg naponta
Hemodialízis (ESRD)	200 mg naponta

Károsodott májműködés

A Rebetol és a májműködés között farmakokinetikai interakció nem mutatkozik (lásd 5.2 pont). Dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél történő alkalmazás esetén olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírását.

Az alkalmazás módja

A Rebetolt szájon át kell adni, étellel együtt.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.4, 4.6 és 5.3 pont). Fogamzóképes korú nőknél a Rebetol alkalmazása nem kezdhető el mindaddig, ameddig rendelkezésre nem áll a kezelés előtt közvetlenül végzett, negatív eredményű terhességi teszt.
- Szoptatás.
- Az anamnézisben szereplő, korábban fennálló súlyos szívbetegségek, ideértve az instabil vagy kezeltetlen szívbetegség az előző hat hónapban (lásd 4.4 pont).
- Haemoglobinopathiák (pl. thalassaemia, sarlósejtes anaemia).

Kérjük, olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírásában az ezekre a készítményekre specifikus ellenjavallatokat.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Rebetolt más gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Kérjük, a kezelés megkezdése előtt olvassa el a (peg)interferon alfa Alkalmazási előírásában az alább felsorolt mellékhatások monitorozására és kezelésére vonatkozó részletes ajánlásokat, illetve a (peg)interferon alfával összefüggő egyéb óvintézkedéseket.

A Rebetol és a (peg)interferon alfa kombinációs terápiával összefüggésben számos súlyos mellékhatás fordul elő. Ezek közé tartozik:

- Súlyos pszichiatríai és központi idegrendszeri hatások (pl.: depresszió, öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet és agresszív viselkedés, stb.)
- Gátolt növekedés gyermekeknél és serdülőknél, amely néhány betegnél visszafordíthatatlan lehet
- Thyreoidea stimuláló hormonszint- (TSH) emelkedés gyermekeknél és serdülőknél
- Súlyos szemészeti rendellenességek
- Fog- és fogágy betegségek.

Gyermekek és serdülők

Amikor az a döntés születik, hogy nem halasztják el a peginterferon alfa-2b-vel vagy az interferon alfa-2b-vel történő kombinációs kezelést a felnőttkorig, fontos figyelembe venni, hogy ez a kombinációs terápia gátolt növekedést idézett elő, amely néhány beteg esetében irreverzibilis lehet. A kezelésről történő döntést minden beteg esetén egyénileg kell meghozni.

Hemolízis

A klinikai vizsgálatokban a haemoglobinszint 10 g/dl alá történő csökkenését észlelték Rebetol és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációjával kezelt felnőtt betegek legfeljebb 14%-ánál, illetve gyermekek és serdülők 7%-ánál. Bár a Rebetolnak nincs direkt szív-érrendszeri hatása, a Rebetol alkalmazásával összefüggésben kialakuló anaemia a szívfunkció romlását vagy a koszorúér-betegség tüneteinek súlyosbodását, illetve mindkettőt eredményezheti. Ezért a Rebetol csak elővigyázatossággal adható fennálló szívbetegség esetén (lásd 4.3 pont). A kardiális állapotot a kezelés kezdete előtt fel kell mérni, és a kezelés alatt klinikailag monitorozni kell; romlás jelentkezése esetén a kezelést le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Szív- és érrendszer

Azokat a felnőtt betegeket, akiknek az anamnézisében pangásos szívelégtelenség, szívizominfarktus és/vagy korábbi vagy jelenleg fennálló ritmuszavar szerepel, szorosan kell monitorozni. Azoknál a betegeknél, akiknek fennálló szívbetegsége van, a kezelés előtt és alatt elektrokardiogram készítése javasolt. A szívritmuszavarok (elsősorban a supraventricularis eredetűek) rendszerint jól reagálnak a szokásos kezelésre, de kezelés leállítása is szükséges lehet. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre vagy serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Teratogén kockázat

A Rebetollal történő kezelés megkezdése előtt az orvosnak részletesen tájékoztatnia kell a férfi- és nőbetegeket a Rebetol teratogén kockázatáról, a hatékony és folyamatos fogamzásgátlás szükségességéről, a fogamzásgátló módszerek esetleges sikertelenségéről, illetve a terhesség lehetséges következményeiről, ha az a Rebetollal történő kezelés alatt vagy azt követően fordul elő (lásd 4.6 pont). A terhesség laboratóriumi monitorozásával kapcsolatos információkat lásd a Laboratóriumi vizsgálatok részben.

Akut túlérzékenység

Ha akut túlérzékenységi reakció jelentkezik (pl. urticaria, angiooedema, bronchoconstrictio, anaphylaxia), a Rebetol alkalmazását azonnal le kell állítani, és megfelelő orvosi kezelést kell elkezdeni. Átmeneti bőrkiütések jelentkezése nem teszi szükségessé a kezelés megszakítását.

Májfunkció

Azokat a betegeket, akiknél a kezelés alatt jelentős májfunkció-eltérés alakul ki, szorosan kell monitorozni. Kérjük, olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek Alkalmazási előírásában a kezelés leállításáról és a dózismódosításról szóló ajánlásokat.

Károsodott veseműködés

A Rebetol farmakokinetikája károsodott veseműködésű betegeknél a látszólagos kreatinin-clearance csökkenése következtében változik meg. Ezért minden betegnél javasolt a veseműködés ellenőrzése a Rebetol-kezelés megkezdése előtt. A közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél jelentősen emelkedik a ribavirin plazmakoncentrációja, ezért javasolt a Rebetol adagjának módosítása, ha a felnőtt beteg kreatinin clearance-e 50 ml/percnél alacsonyabb. Nem állnak rendelkezésre vesekárosodásban szenvedő gyermekekre vonatkozó adatok (lásd 4.2 és 5.2 pont). A kezelés alatt szorosan monitorozni kell a haemoglobin koncentrációt és szükség esetén a korrekciójára irányuló intézkedéseket kell tenni (lásd 4.2 pont).

Immunszuppressziót fokozó képesség

Peginterferon és a Rebetol azatioprinnel történő együttadását követően a 3. és 7. hét között pancytopeniát és csontvelő-szuppresszió előfordulását ismertették az irodalomban. Ez a myelotoxicitás a HCV-antivirális terápia és azatioprin együttadásának felfüggesztése után 4-6 héten belül reverzibilis volt, és nem jelentkezett egyik terápia önálló újraadásakor sem (lásd 4.5 pont).

HCV/HIV-társfertőzés

Mitokondriális toxicitás és laktátacidózis:

Elővigyázatosság szükséges azoknál a HCV-vel egyidejűleg fertőződött HIV-pozitív betegeknél, akik nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor-(NRTI) (főleg ddI és d4T) kezelést és egyidejűleg interferon alfa/ribavirin-kezelést kapnak. Az NRTI kezelést kapó HIV-pozitív betegcsoportban az orvosnak gondosan kell monitoroznia a mitokondriális toxicitás markereit és a laktátacidózist Rebetol egyidejű alkalmazása esetén. További információkat lásd a 4.5 pontban.

Májdekompenzáció HCV/HIV-társfertőzésben és előrehaladott cirrhosisban szenvedő betegeknél

Társfertőzés esetén az előrehaladott cirrhosisban szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben („combined anti-retroviral treatment” = cART) részesülő betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálózásnak a kockázata. Egyéb, a májműködés dekompenzációjának fokozott veszélyével esetleg összefüggésbe hozható kiindulási tényezők társfertőzésben szenvedő betegeknél a didanozin-kezelés és az emelkedett szérumbilirubinszint.

A retrovírus elleni (ARV) és hepatitis elleni kezelésben egyaránt részesülő, társfertőzésben szenvedő betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani, meg kell határozni a Child-Pugh pontszámukat a kezelés alatt. Kérjük, olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek Alkalmazási előírásában a kezelés leállításáról vagy a dózismódosításról szóló ajánlásokat. A hepatitis elleni kezelést a májdekompenzáció irányában haladó betegeknél haladéktalanul le kell állítani, és az ARV-kezelést újra kell gondolni.

Hematológiai eltérések HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknél

HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő peginterferon alfa-2b/ribavirin-kezelésben és cART kezelésben részesülő betegeknél a hematológiai eltérések (neutropenia, thrombocytopenia és anaemia) kialakulásának a kockázata fokozott lehet a csak HCV-vel fertőzött betegekhez képest. Bár az eltérések nagyrésze dóziscsökkentéssel megoldható, a betegek e csoportja esetében javasolt a hematológiai paraméterek szoros ellenőrzése (lásd 4.2, alább: „Laboratóriumi vizsgálatok” és a 4.8 pont).

A Rebetollal és zidovudinnal kezelt betegeknél fokozott az anaemia kialakulásának kockázata, ezért a Rebetol és zidovudin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Alacsony CD4-sejtszámmal rendelkező betegek

A HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő betegek körében a 200 sejt/ μ l-nél alacsonyabb CD4-sejtszámmal rendelkező betegekkel kapcsolatosan a hatásosságot és biztonságosságot illetően a rendelkezésre álló adatok mennyisége korlátozott (N= 25). Az alacsony CD4-sejtszámú betegeknél ezért indokolt az elővigyázatosság.

Kérjük, olvassa el a HCV-kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus elleni készítmények vonatkozó Alkalmazási előírását a termékspecifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a Rebetollal esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

Laboratóriumi vizsgálatok

A kezelés megkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a standard hematológiai, vérkémiai vizsgálatokat (teljes vérsejtszám, minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, szérumkreatinin, májfunkciós vizsgálatok, húgysav) és a terhességi vizsgálatot. Irányelvként a Rebetol-kezelés előtt a következő kiindulási értékek fogadhatók el:

- Haemoglobin Felnőttek: ≥ 12 g/dl (nők); ≥ 13 g/dl (férfiak)
Gyermekek és serdülők: ≥ 11 g/dl (lányok); ≥ 12 g/dl (fiúk)

A laboratóriumi vizsgálatokat a kezelés 2. és 4. hetében, majd ezt követően a klinikai állapottól függően időszakosan meg kell ismételni. A HCV-RNS-t a kezelés alatt időszakosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

A hemolízis következtében a Rebetol-kezelés alatt a húgysavszint nőhet; ezért a köszvény kialakulásának lehetőségét a hajlamos betegeknél gondosan monitorozni kell.

Laktóz

A Rebetol kapszula 40 mg laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mml (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Emberi és patkánymáj-mikroszómapreparátumot is használó *in vitro* vizsgálatok eredményei nem igazolták a Rebetol citokróm P450 enzim által mediált metabolizmusát. A Rebetol nem gátolja a citokróm P450 enzimeket. A toxicitási vizsgálatokból nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a Rebetol indukálja a májenzimeket. Ezért minimális a P450 enzimre alapuló interakció lehetősége.

A Rebetol inozin-monofoszfát-dehidrogenázra gyakorolt inhibitor hatása gátolhatja az azatioprin metabolizmusát, amely a 6-metilinozin-monofoszfát (6-MTIMP) lehetséges felhalmozódásához vezethet, ami az azatioprinnel kezelt betegeknél myelotoxicitással társult. A pegilált alfa-interferonok és a Rebetol azatioprinnel történő együttadása kerülendő. Olyan egyedi esetekben, amikor a Rebetol azatioprinnel történő együttadásának előnye indokolja a lehetséges kockázat vállalását, akkor az azatioprin egyidejű alkalmazása alatt a myelotoxicitás jeleinek felismerése érdekében szoros hematológiai monitorozás szükséges, és amennyiben jelentkeznek, az ezekkel a gyógyszerekkel végzett kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek a Rebetollal és más gyógyszerekkel, kivéve a peginterferon alfa-2b-t, az interferon alfa-2b-t és az antacidákat.

Nem észleltek farmakokinetikai interakciókat a Rebetol és a peginterferon alfa-2b vagy az interferon alfa-2b között egy többszörös adagú farmakokinetikai vizsgálatban.

Antacidák

A 600 mg Rebetol biohasznosulását a magnézium, alumínium és szimetikon tartalmú antacidákkal történő együttadás csökkentette; az AUC_{tr} 14%-kal csökkent. Lehetséges, hogy a biohasznosulás csökkenése ebben a vizsgálatban a Rebetol csökkent passzázsa vagy a megváltozott pH miatt következett be. Ez a kölcsönhatás nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Nukleozid-analógok

A nukleozid-analógok önmagukban vagy más nukleozidokkal kombinációban történő alkalmazása laktátacidózist eredményezett. Farmakológiailag a Rebetol emeli a purinnukleozidok foszforilált metabolitjainak mennyiségét *in vitro*. Ez az aktivitás fokozhatja a purinnukleozid-analógok (pl. didanozin vagy abakavir) által indukált laktátacidózis kockázatát. A Rebetol és a didanozin

együttadása nem javasolt. Mitokondriális toxicitást, főleg tejsavas acidózist és pancreatitist jelentettek, mely olykor halálos kimentelű volt (lásd 4.4 pont).

Az anaemia Rebetol hatására történő súlyosbodását jelentették, amikor a zidovudin a HIV-elleni kezelési séma részét képezte, azonban a pontos mechanizmus még nem tisztázott. A Rebetol és zidovudin együttes alkalmazása az anaemia kialakulásának fokozott kockázata miatt nem javasolt (lásd 4.4 pont). A már beállított retrovírus-elleni (ARV) kombinációs kezelés esetén a zidovudin helyettesítése megfontolandó. Ez főleg olyan betegeknél lenne fontos, akiknek az anamnézisében zidovudin kiváltotta anaemia szerepel.

A hosszú felezési idő miatt a Rebetol-kezelés leállítását követően két hónapig (a Rebetol ötszörös felezési idejéig) állhat fenn az interakciók lehetősége (lásd 5.2 pont).

Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a Rebetol kölcsönhatásba lép a nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal vagy a proteáz inhibitorokkal.

Ellentmondásos eredmények jelentek meg a szakirodalomban az abakavir és a Rebetol együttes alkalmazásával kapcsolatban. Néhány adat arra enged következtetni, hogy az abakavir tartalmú antiretrovirális kezelésben (ARV) részesülő, HIV/HCV-társfertőzésben szenvedő betegeknél fennállhat a veszélye annak, hogy a pegilált interferon/Rebetol-kezelésre adott válaszarányuk alacsonyabb lesz. E két gyógyszer együttes alkalmazása óvatosságot igényel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Nőbetegek

A Rebetolt terhes nők nem alkalmazhatják (lásd 4.3 és 5.3 pont). Mindent meg kell tenni nőknél a terhesség elkerülésére (lásd 5.3 pont). A Rebetol alkalmazása nem kezdhető el a kezelés előtt közvetlenül végzett, negatív eredményű terhességi tesztig. A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követően kilenc hónapig, és ez alatt az idő alatt havonta rutinszerűen terhességi tesztet kell végezni. Ha terhesség jön létre a kezelés alatt, vagy annak befejezését követő kilenc hónapban, a beteget tájékoztatni kell a Rebetol magzatra kifejtett jelentős teratogén veszélyéről (lásd 4.4 pont).

Férfi betegek és nőpartnereik

Mindent meg kell tenni a Rebetolt szedő férfi betegek partnereinél a terhesség elkerülésére (lásd 4.3, 4.4 és 5.3 pont). A Rebetol intracellulárisan akkumulálódik, és a szervezetből csak nagyon lassan ürül ki. Nem ismert, hogy a spermában levő Rebetol kifejti-e potenciális teratogén vagy genotoxikus hatásait a humán embrión/magzaton. Annak ellenére, hogy hozzávetőlegesen 300 olyan, prospektíven követett terhesség adatai, ahol az apa szedett Rebetolt, az átlagpopulációhoz képest nem mutatták a fejlődési rendellenesség fokozott kockázatát, sem semmilyen specifikus fejlődési rendellenességi mintázatot, a férfi betegeknek vagy fogamzóképes nőpartnereiknek tanácsolni kell, hogy használjanak hatásos fogamzásgátló módszert a Rebetol-kezelés alatt és a kezelést követő hat hónapig. Ez idő alatt havonta rutinszerű terhességi vizsgálatot kell végezni. Azoknak a férfiaknak, akiknek a partnere terhes, óvszert kell használniuk, hogy minimálisra csökkenjen a Rebetol átjutása a partnerbe.

Terhesség

A Rebetol alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt. Preklinikai vizsgálatokban a Rebetol teratogénnek és genotoxikusnak bizonyult (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Rebetol kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel fennáll a lehetősége, hogy a szoptatott csecsemőnél mellékhatások alakulnak ki, a szoptatást a kezelés elkezdése előtt abba kell hagyni.

Termékenység

Preklinikai adatok

- Fertilitás: Állatkísérletekben a Rebetol reverzibilis hatással volt a spermatogenezisre (lásd 5.3 pont).
- Teratogenitás: A Rebetol jelentős teratogén és/vagy embriotoxikus hatását észlelték minden olyan állatfajnál, amelynél megfelelő vizsgálatot folytattak, amely már a javasolt humán adag egy huszadánál jelentkezett (lásd 5.3 pont).
- Genotoxicitás: A Rebetol genotoxikus hatású (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rebetol nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket; azonban, a kombinációban használt egyéb gyógyszereknek lehet ilyen hatása. Ezért azokat a betegeket, akiknél a kezelés alatt fáradtság, aluszékonyság vagy zavartság alakul ki, figyelmeztetni kell, hogy kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rebetolnál a kiemelkedő biztonságossági kérdés a terápia első heteiben jelentkező haemolyticus anaemia. A Rebetol-kezeléssel összefüggő haemolyticus anaemia a kardiális funkció és/vagy a fennálló szívbetegség romlásához vezethet. Néhány betegnél a haemolysissel összefüggéső emelkedett húgysav- és indirekt bilirubinértékeket is megfigyeltek.

Az ebben a részben felsorolt mellékhatások elsősorban klinikai vizsgálatokból származnak és/vagy spontán jelentett gyógyszer mellékhatások a Rebetol és az interferon alfa-2b vagy a peginterferon alfa-2b kombinációs alkalmazásakor.

Ribavirin alkalmazása direkt antivirális szerekkel (DAA) kombinációban

DAA és ribavirin kombinációjával felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok elemzése alapján a ribavirinnel összefüggésben azonosított leggyakoribb mellékhatások az anaemia, a hányinger, a hányás, az asthenia, a fáradtságérzés, az álmatlanság, a köhögés, a dyspnoe, a pruritus és a bőrkiütés. Az anaemia kivételével e mellékhatások többsége nem volt súlyos, és a kezelés abbahagyása nélkül rendeződött.

Kérjük, olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírásában az ezeknél a készítményeknél jelentett további mellékhatásokat.

Felnőttek

Kettős kombináció peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel

A Rebetol kapszula biztonságosságát négy olyan klinikai vizsgálat adatai alapján értékelték, amelyekben a betegek korábban nem kaptak interferont (korábban interferonnal nem kezelt betegek): két vizsgálat a Rebetolt interferon alfa-2b-vel kombinációban vizsgálta, két vizsgálatban pedig a Rebetolt peginterferon alfa-2b-vel kombinálták.

Azoknál a betegeknél, akiket interferon-kezelést követő korábbi relapszus után kezelnek interferon alfa-2b-vel és Rebetollal, vagy akiket rövidebb ideig kezelnek, valószínűleg jobb a biztonságossági profil, mint az alább ismertetett.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása (felnőttek)

A **5. táblázatban** felsorolt mellékhatások az 1 éven keresztül kezelt felnőtt naiv betegekkel végzett klinikai vizsgálatokból szerzett, valamint a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokon alapulnak. Bizonyos mellékhatások, melyeket általánosságban az interferon-terápiának tulajdonítanak, de a hepatitis C terápiájával kapcsolatosan jelentettek (Rebetollal kombinációban), tájékoztatásul szintén felsorolásra kerültek a **5. táblázatban**. Az interferon monoterápiának tulajdonítható mellékhatásoknak a peginterferon alfa-2b és interferon alfa-2b Alkalmazási előírásában is utána lehet nézni. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\ 000$); nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követően a Rebetol és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel összefüggésben jelentett mellékhatások	
Szervrendszer	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori:	Vírusinfekció, pharyngitis
Gyakori:	Bakteriális fertőzés (a szepszist is beleértve), gombás fertőzés, influenza, légúti fertőzés, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rhinitis, húgyúti fertőzés
Nem gyakori:	Alsó légúti fertőzés
Ritka:	Pneumonia*
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Gyakori:	Nem meghatározott neoplazma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia, neutropenia
Gyakori:	Haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia
Nagyon ritka:	Aplasticus anaemia*
Nem ismert:	Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Gyógyszer-túlérzékenység
Ritka:	Sarcoidosis*, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó)
Nem ismert:	Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma, szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angio-oedemát, bronchospasmust, anafilaxiát
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypothyreosis, hyperthyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia
Gyakori:	Hyperglycaemia, hyperuricaemia, hypocalcaemia, dehydratio, fokozott étvágy
Nem gyakori:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia*
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori:	Depresszió, szorongás, érzelmi labilitás, álmatlanság

5. táblázat A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatal követően a Rebetol és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel összefüggésben jelentett mellékhatások	
Szervrendszer	Mellékhatások
Gyakori:	Öngyilkossági gondolatok, pszichózis, erőszakos viselkedés, zavartság, izgatottság, düh, hangulatváltozás, viselkedészavar, idegesség, alvászavar, libidócsökkenés, apathia, szokatlan álmok, sírás
Nem gyakori:	Öngyilkossági kísérlet, pánikroham, hallucináció
Ritka:	Bipoláris zavar*
Nagyon ritka:	Öngyilkosság*
Nem ismert:	Gyilkossági gondolatok*, mánia*, mentális status megváltozása
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés, szájszárazság, koncentrációs zavar
Gyakori:	Amnesia, memóriazavar, ájulás, migrén, ataxia, paraesthesia, dysphonia, ízérzés elvesztése, hypaesthesia, hyperaesthesia, hypertonia, aluszékonyság, figyelemzavar, tremor, ízérzés zavara
Nem gyakori:	Neuropathia, perifériás neuropathia
Ritka:	Konvulzió*
Nagyon ritka:	Cerebrovascularis vérzés*, cerebrovascularis ischaemia*, encephalopathia*, polyneuropathia*
Nem ismert:	Facialis paresis, mononeuropathiák
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Látászavar, homályos látás, conjunctivitis, szemirritáció, szemfájdalom, rendellenes látás, könnymirigy-rendellenesség, szemszárazság
Ritka:	Retinabevérzés*, retinopathia (beleértve a maculaoedemát)*, arteria retinae elzáródás*, vena retinae elzáródás*, látóideg-gyulladás*, papilloedema*, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés*, retinalis exudátumok
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Szédülés, halláskárosodás/-vesztés, tinnitus, fülfájás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Palpitatio, tachycardia
Nem gyakori:	Myocardialis infarctus
Ritka:	Cardiomyopathia, arrhythmia*
Nagyon ritka:	Cardialis ischaemia*
Nem ismert:	Pericardialis folyadékgyülem*, pericarditis*
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypotonia, hypertonia, kipirulás
Ritka:	Vasculitis
Nagyon ritka:	Perifériás ischaemia*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Dyspnoe, köhögés
Gyakori:	Orrvérzés, légzőszervi rendellenesség, légúti congestio, sinus congestio, nasalis congestio, rhinorrhea, fokozott felsőlégúti váladékozás, pharyngolaryngealis fájdalom, improduktív köhögés

5. táblázat A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatal követően a Rebetol és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel összefüggésben jelentett mellékhatások	
Szervrendszer	Mellékhatások
Nagyon ritka:	Tüdőinfiltrátumok*, pneumonitis*, interstitialis pneumonitis*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom
Gyakori:	Stomatitis ulcerosa, stomatitis, szájfekélyek, colitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, gastroesophagealis reflux*, glossitis, cheilitis, abdominalis distensio, fogínyvérzés, gingivitis, laza széklet, fogrendellenesség, székrekedés, flatulentia
Nem gyakori:	Pancreatitis, szájüregi fájdalom
Ritka:	Ischaemiás colitis
Nagyon ritka:	Colitis ulcerosa*
Nem ismert:	Fogágybetegségek, fogbetegségek, a nyelv pigmentációja
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Hepatomegalia, icterus, hyperbilirubinaemia*
Nagyon ritka:	Hepatotoxicitás (beleértve a halálos kimenetelt)*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, pruritus, bőrszárazság, bőrkiütés
Gyakori:	Psoriasis, súlyosbodó psoriasis, ekzema, fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, éjszakai izzadás, hyperhidrosis, dermatitis, acne, furunculosis, erythema, urticaria, bőrelváltozás, bevérvések, fokozott verejtékezés, rendellenes hajszerkezet, körömeltérések*
Ritka:	Cutan sarcoidosis
Nagyon ritka:	Stevens–Johnson-szindróma*, toxikus epidermalis necrolysis*, erythema multiforme*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Gyakori:	Arthritis, hátfájás, izomgörcsök, végtagfájdalom
Nem gyakori:	Csontfájdalom, izomgyengeség
Ritka:	Rhabdomyolysis*, myositis*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizelet, polyuria, kóros vizelet
Ritka:	Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció*
Nagyon ritka:	Nephrosis szindróma*
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	<u>Nők</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, dysmenorrhoea, emlőfájdalom, petefészek-rendellenesség, hüvely-rendellenesség. <u>Férfiak</u> : impotencia, prostatitis, erectilis dysfunctio. Szexuális zavarok (k.m.n.)*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Fáradtság, hidegrázás, lázas állapot, influenza-szerű megbetegedés, asthenia, ingerlékenység
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, mellkasi discomfort, perifériás oedema, rossz közérzet, abnormális érzés, szomjúság

5. táblázat A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követően a Rebetol és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel összefüggésben jelentett mellékhatások	
Szervrendszer	Mellékhatások
Nem gyakori:	Arcvizenyő
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Fogyás
Gyakori:	Szívzörej

* Tekintettel arra, hogy a Rebetolt mindig egy alfa- interferon készítménnyel együtt adták, s a fenti lista a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatásokat is tartalmazza, melyeknél a gyakoriság pontos meghatározása nem lehetséges, a megadott gyakoriság a Rebetol és (pegilált vagy nem pegilált) interferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatokból származik.

A kiválasztott mellékhatások leírása

A haemoglobin-koncentráció > 4 g/dl-es mértékű csökkenését a Rebetollal és peginterferon alfa-2b-vel kezelt betegek 30%-ánál, a Rebetol és interferon alfa-2b-vel kezelt betegek 37%-ánál észlelték. A haemoglobinszint a Rebetollal és peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban kezelt felnőtt betegek legfeljebb 14%-ánál, illetve gyermekek és serdülők 7%-ánál csökkent 10 g/dl alá.

A legtöbb esetben az anaemia, a neutropenia és a thrombocytopenia enyhe volt (WHO 1-es vagy 2-es fokozat). Néhány esetben súlyosabb neutropenia jelentkezett a Rebetollal és peginterferon alfa-2b-vel kombinációban kezelt betegeknél (WHO 3-as fokozat: 39 a 186 betegből [21%]; és WHO 4-es fokozat: 13 a 186 betegből [7%]); WHO 3-as fokozatú leukopeniát szintén jelentettek 7%-os gyakorisággal ebben a kezelési csoportban.

A hemolízissel összefüggésben a húgysav- és indirekt bilirubinértékek emelkedését figyelték meg néhány olyan betegnél, akiket Rebetol és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációjával kezelték klinikai vizsgálatokban, de ezek az értékek visszatértek a kiindulási értékre a kezelés befejezését követő négy héten belül. Azok között a kombinációval kezelt betegek között, akiknek a húgysavszintje emelkedett volt, nagyon kevéssé alakult ki köszvény, és egyikük esetében sem volt szükség a kezelés módosítására vagy a klinikai vizsgálat megszakítására.

HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő betegek

A Rebetol és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknél észlelt egyéb mellékhatások (melyeket az egyetlen kórokozóval való fertőzöttség esetén nem jelentettek), melyeket a vizsgálatokban több mint 5%-os gyakorisággal jelentettek a következők voltak: orális candidiasis (14%), szerzett lipodisztrófia (13%), csökkent CD4-limfocitaszám (8%), csökkent étvágy (8%), emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (9%), hátfájás (5%), emelkedett szérumamiláz (6%), emelkedett szérumtejsav (5%), citolitikus májgyulladás (6%), emelkedett lipáz (6%) és végtagfájdalom (6%).

Mitokondriális toxicitás

Mitokondriális toxicitást és tejsavas acidózist jelentettek NRTI-kezelésben részesülő HIV-pozitív betegeknél, akik a HCV-társfertőzés miatt Rebetol-kezelést is kaptak (lásd 4.4 pont).

HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő betegek laboratóriumi paraméterei

Bár a hematológiai toxicitás megnyilvánulásai, úgymint neutropenia, thrombocytopenia és anaemia a HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknél gyakrabban fordultak elő, ezek legtöbbször dózismódosítással kezelhető volt, és ritkán követelt idő előtti kezelés-megszakítást (lásd 4.4 pont). Hematológiai eltéréseket gyakrabban jelentettek Rebetol és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegeknél összehasonlítva a Rebetol és interferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegekkal. Az 1-es számú vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az abszolút neutrofilszám 500 sejt/mm³ alá csökkenését a betegek 4%-ánál (8/194) és a vérlemezkék 50 000/mm³ alá csökkenését a betegek 4%-ánál (8/194) figyelték meg a Rebetol és peginterferon alfa-2b kombinációs

kezelésben részesülő betegeknel. Az anaemiát (haemoglobin < 9,4 g/dl) a Rebetol és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesülő betegek 12%-ánál (23/194) jelentettek.

CD4 limfocitaszám csökkenése

A Rebetol és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelés összefüggésben állt a CD4+ sejtek abszolút számának a kezelés első 4 hetében történő csökkenésével, a CD4+ sejtek százalékarányának csökkenése nélkül. A CD4+ sejtek számának csökkenése dóziscsökkentéssel vagy a kezelés megszakításával visszafordítható volt. A Rebetol és peginterferon alfa-2b kombináció alkalmazása nem gyakorolt megfigyelhető negatív hatást a HIV vírémia kontrollálására a terápia alatt vagy az azt követő időszakban. A biztonságosságra vonatkozó adatok mennyisége a 200/μl-nél alacsonyabb CD4+ sejtszámmal rendelkező, társfertőzésben szenvedő betegek esetében korlátozott (N=25) (lásd a 4.4 pont).

Kérjük, olvassa el a HCV kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus-elleni készítmények vonatkozó Alkalmazási előírását a termékspecifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a Rebetol és egyéb gyógyszerek kombinációjával esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

Gyermekek és serdülők

Peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy peginterferon alfa-2b és Rebetol kombinációval kezelt, 107 gyermek és serdülő (3-tól 17 éves korig) végzett klinikai vizsgálat során a betegek 25%-ánál volt szükség a dózis módosítására, a leggyakrabban anaemia, neutropenia és fogyás miatt. Általánosságban, a gyermekeknel és serdülőknél a mellékhatásprofil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, bár kifejezetten a gyermekekre vonatkozóan felmerültek aggályok a növekedésgátlás tekintetében. A legfeljebb 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b-vel és Rebetollal végzett kombinációs kezelés során növekedésgátlást figyeltek meg, mely egyes betegek esetében alacsonyabb testmagasságot eredményezett (lásd 4.4 pont). A fogyás és a növekedésgátlás nagyon gyakori volt a kezelés alatt (a kezelés végére a testtömeg átlagos percentil csökkenése 15 percentil, a testmagasság átlagos percentil csökkenése 8 percentil volt a kiindulási értékhez képest), valamint gátolt volt a növekedés sebessége (a betegek 70%-ánál 3-as percentilis alatt).

A kezelés befejezése utáni követés 24. hetében a testtömeg, illetve a testmagasság percentilis-értékek átlagos változása a kiindulási értékhez képest még mindig 3 percentil, illetve 7 percentil volt, és a gyermekek 20%-ánál folytatódott a gátolt növekedés (növekedés sebessége < 3 percentilis). A 107 gyermekből 94-et választottak be az 5 évig tartó, hosszú távú követéses vizsgálatba. A növekedésre gyakorolt hatás a 24 héten át kezelt gyermekeknel kisebb mértékű volt, mint a 48 héten át kezeltknél. A kezelés előtti értékeket összehasonlítva a hosszú távú követés végén mért értékekkel, az életkorhoz viszonyított testmagasság percentilis-értéke a 24 héten át kezelt gyermekeknel 1,3-del, a 48 héten át kezelt gyermekeknel pedig 9,0-del csökkent. A kezelés előtti időszaktól az 5 évig tartó hosszú távú követés végéig a 24 héten át kezelt gyermekek 24%-ánál (11/46) és a 48 héten át kezelt gyermekek 40%-ánál (19/48) a kezelés előtti, kiindulási értékekhez képest egy 15 percentilis-értéket meghaladó, az életkoruknak megfelelő magassághoz viszonyított csökkenést mértek. A kezelés előtti időszaktól az 5 évig tartó hosszú távú követés végéig a 24 hétig kezelt gyermekek 11%-ánál (5/46) és a 48 hétig kezelt gyermekek 13%-ánál (6/48) a kezelés előtti, kiindulási értékekhez képest egy 30 percentilis-értéket meghaladó, az életkoruknak megfelelő magassághoz viszonyított csökkenést mértek. A testtömeg tekintetében a kezelés előtt mért és a hosszú távú követés végén mért életkorhoz viszonyított testtömeg percentilis-érték a 24 héten át kezelt gyermekeknel 1,3-del, a 48 héten át kezelt gyermekeknel 5,5-del csökkent. A testtömegindex (BMI) tekintetében a kezelés előtt mért és a hosszú távú követés végén mért életkorhoz viszonyított testtömegindex percentilis-érték a 24 héten át kezelt gyermekeknel 1,8-del, a 48 héten át kezelt gyermekeknel 7,5-del csökkent. Az átlagos magasság percentil-csökkenés a hosszú távú követés első évének végén különösen a pubertáskorú gyermekeknel volt a legjelentősebb. A testmagasság, testtömeg és testtömegindex Z-pontszámának kezelés alatt megfigyelt csökkenése a normál populációval összehasonlítva a 48 héten keresztül kezelt gyermekeknel nem teljesen állt helyre a hosszú távú követés végére (lásd 4.4 pont).

E vizsgálat kezelési fázisában a leggyakoribb mellékhatás az összes beteg vonatkozásában a lázas állapot (80%), a fejfájás (62%), a neutropenia (33%), a kimerültség (30%), az anorexia (29%) és az injekció beadásának helyén jelentkező erythema (29%) volt. Mindössze egyetlen beteg szakította meg a kezelést egy mellékhatás miatt (thrombocytopenia). A vizsgálat során jelentett mellékhatások többsége súlyosság tekintetében enyhe vagy közepes volt. Súlyos mellékhatásokat az esetek 7%-ában (8/107) jelentettek az összes beteg vonatkozásában, melyek közé a következők tartoztak: fájdalom az injekció beadásának helyén (1%), végtagfájdalom (1%), fejfájás (1%), neutropenia (1%), és lázas állapot (4%). Jelentős, kezeléssel összefüggő mellékhatások e betegcsoportban a következők voltak: idegesség (8%), agresszió (3%), düh (2%), depresszió/lehangoltság (4%) és hypothyreosis (3%), valamint 5 beteg részesült levotiroxin-kezelésben hypothyreosis/emelkedett TSH miatt.

Interferon alfa-2b-vel kombinációban

Több klinikai vizsgálatban, melyet 118, 3 és 16 év közötti interferon alfa-2b és Rebetol kombinációval kezelt gyermekek és serdülőn végeztek, a mellékhatások miatt a kezelést a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű, gyermekekből és serdülőkből álló populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekgyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság percentil (átlagos percentil-csökkenés 9) és a testtömeg percentil (átlagos percentil-csökkenés 13) csökkenését észlelték a kezelés alatt. A kezelést követő 5 éves követés során a gyermekek átlagos magassága 44 percentil volt, mely alacsonyabb, mint a normatív populáció középpértéke és alacsonyabb, mint amekkora az átlagos kiindulási magasságuk volt (48 percentil). A 97 gyermekből 20-nál (21%) > 15-tel csökkent a magasság percentil, 20-ból 10 gyermeknél > 30-cal csökkent a magasság percentil a kezelés kezdetétől a hosszú távú (legfeljebb 5 év) követés végéig. E gyermekek közül 14-nek állt rendelkezésre a végleges felnőttkori testmagasság adata, mely azt mutatja, hogy 10-12 évvel a kezelés befejezése után közülük 12-nél továbbra is fennáll a 15 percentilis-értéket meghaladó testmagasság deficit. A legfeljebb 48 hétig tartó interferon alfa-2b és Rebetol kombinációs kezelés során növekedésgátlást figyeltek meg, mely egyes betegeknél alacsonyabb végleges, felnőttkori testmagasságot eredményezett. A kiindulástól a hosszú távú követés végéig mért átlagos magasság percentil-csökkenés különösen a pubertás kori gyermekeknél volt a legjelentősebb (lásd 4.4 pont).

Továbbá öngyilkossági késztetést vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknél (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai mellékhatásokat (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyosság) (lásd 4.4 pont). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az injekció beadásának helyén, valamint lázas állapot, anorexia, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anaemia és neutropenia miatt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása (gyermekek és serdülők)

A **6. táblázatban** felsorolt mellékhatások a két, gyermekekkel és serdülőkkel végzett, interferon alfa-2b-t, vagy peginterferon alfa-2b-t és Rebetolt alkalmazó, multicentrikus klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

6. táblázat	A gyermekekkel és serdülőkkel, Rebetol és interferon alfa-2b, vagy peginterferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran, gyakran és nem gyakran jelentett mellékhatások
Szervrendszer	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis

6. táblázat	A gyermekekkel és serdülőkkel, Rebetol és interferon alfa-2b, vagy peginterferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran, gyakran és nem gyakran jelentett mellékhatások
Szervrendszer	Mellékhatások
Gyakori:	Gombás fertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, nasopharyngitis, Streptococcus okozta pharyngitis, otitis media, sinusitis, fogtályog, influenza, orális herpes, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Nem gyakori:	Pneumonia, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia, neutropenia
Gyakori:	Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hypothyreosis
Gyakori:	Hyperthyreosis, virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia, fokozott étvágy, csökkent étvágy
Gyakori:	Hypertriglyceridaemia, hyperurikaemia
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori:	Depresszió, álmatlanság, érzelmi labilitás
Gyakori:	Öngyilkossági gondolatok, agresszió, zavartság, érzelmi labilitás, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, hangulatingadozás, nyugtalanság, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Nem gyakori:	Abnormális viselkedés, lehangoltság, érzelmi zavar, félelem, rémálmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés
Gyakori:	Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság, figyelemzavar, rossz alvásminőség
Nem gyakori:	Neuralgia, lethargia, psychomotoros hiperaktivitás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Nem gyakori:	Conjunctivalis bevérzés, szemviszketés, keratitis, homályos látás, photophobia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Tachycardia, palpitatio
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Sápadtság, kipirulás
Nem gyakori:	Hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orrirritáció, rhinorrhoea, tüszögés, pharyngolaryngealis fájdalom
Nem gyakori:	Sípoló légzés, nasalis discomfort érzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	

6. táblázat A gyermekekkel és serdülőkkel, Rebetol és interferon alfa-2b, vagy peginterferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran, gyakran és nem gyakran jelentett mellékhatások	
Szervrendszer	Mellékhatások
Nagyon gyakori:	Hasi fájdalom, felhasi fájdalom, hányás, hasmenés, hányinger
Gyakori:	Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, stomatitis aphtosa, dyspepsia, cheilosis, glossitis, gastrooesophagealis reflux, végbélbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek, gyomortáji diszkomfort érzés, orális fájdalom
Nem gyakori:	Gingivitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Kóros májfunkció
Nem gyakori:	Hepatomegalia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, bőrkiütés
Gyakori:	Pruritus, fényérzékenység reakció, maculopapulosus bőrkiütés, ekzema, hyperhidrosis, acne, bőrelváltozás, körömtérés, bőrszíneződés, bőrszárazság, erythema, bevérzések
Nem gyakori:	Pigmentáció-zavar, atópiás dermatitis, hámlás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Gyakori:	Végtagfájdalom, hátfájás, izom contractura
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia, proteinuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	<u>Nők</u> : amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség, <u>Férfiak</u> : herefájdalom
Nem gyakori:	<u>Nők</u> : dysmenorrhoea
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Fáradtság, hidegrázás, lázas állapot, influenzaszerű megbetegedés, asthenia, rossz közérzet, ingerlékenység
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, ödéma, fájdalom, fázás
Nem gyakori:	Mellkasi diszkomfort, arcfájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest)
Gyakori:	Emelkedett szérum TSH-szint, emelkedett thyreoglobulin-szint
Nem gyakori:	Thyreoidea-elleni antitest pozitívitas
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Repedezett bőr
Nem gyakori:	Contusio

A Rebetol/peginterferon alfa-2b-t alkalmazó klinikai vizsgálatok során tapasztalt laboratóriumi értékekbeli változások legtöbbször enyhék vagy közepes mértékűek voltak. Haemoglobinszint-csökkenés, fehérvérsejtszám-csökkenés, thrombocytaszám-csökkenés, neutrophilszám-csökkenés és bilirubinszint-emelkedés esetén dóziscsökkentést, vagy a kezelés végleges leállítását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont). Bár a Rebetol és peginterferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során a laboratóriumi értékek változását figyelték meg egyes betegeknél, ezek az értékek néhány héttel a kezelés befejezése után visszatértek a kiindulási szintre.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinált Rebetollal végzett klinikai vizsgálatokban jelentett legnagyobb túlادagolás esetén 10 g Rebetolt (50 × 200 mg kapszula) és 39 millió NE interferon alfa-2b-t (13 db 3 millió NE-es subcutan injekció) vett be, illetve adott be egy beteg egy nap alatt öngyilkossági kísérlet során. A beteget két napig sürgősségi szobában figyelték meg, és ez alatt az idő alatt a túlادagolásból származó mellékhatást nem észleltek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, HCV-fertőzés elleni antivirális szerek, ATC-kód: J05AP01.

Hatásmechanizmus

A ribavirin (Rebetol) egy szintetikus nukleozid-analóg, amelynek *in vitro* aktivitása van bizonyos RNS- és DNS-vírusokkal szemben. Nem ismert, hogy milyen mechanizmuson keresztül fejti ki a hatását a HCV-vel szemben a Rebetol egyéb gyógyszerekkel kombinációban. A szájon át szedhető Rebetol-monoterápiát számos klinikai vizsgálatban vizsgálták a krónikus hepatitis C-fertőzés kezelésére. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredménye azt mutatta, hogy a Rebetol-monoterápia nem hatott a hepatitis vírus (HCV-RNS) eliminációjára, és nem javította a máj hisztológiáját 6–12 hónapos kezelés és 6 hónapos követés során.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Rebetol közvetlenül ható vírusellenes szerrel kombinációban:

Kérjük, vegye figyelembe az adott közvetlenül ható vírusellenes szer Alkalmazási előírását, amelyben megtalálható a klinikai adatok teljeskörű leírása ilyen kombináció esetén.

A jelenlegi Alkalmazási előírásban csak a Rebetol alkalmazásának eredeti, (peg)interferon alfa-2b-vel végzett fejlesztéséből származó leírása szerepel részletesen.

Kettős kombináció peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel:

A Rebetol peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban történő alkalmazását számos klinikai vizsgálatban értékelték. Ezekbe a vizsgálatokba azok a betegek kerültek be, akiknek krónikus hepatitis C fertőzésük volt, amit pozitív HCV-RNS polimerázláncreakció-assay (PCR) (> 30 NE/ml) erősített meg, a májbiopszia eredménye megfelelt a krónikus hepatitis szövettani diagnosztikájának a krónikus hepatitis egyéb oka nélkül, és az GPT(ALAT)-érték kóros volt.

Terápia-naiv betegek

Három vizsgálatban vizsgálták az interferon alkalmazását naiv betegeknél, kettőben Rebetol + interferon alfa-2b-vel (C95-132 és I95-143) és egyben Rebetol + peginterferon alfa-2b-vel (C/I98-580). Minden esetben egyéves kezelést végeztek, hat hónapos követéssel. A tartós válasz az követés végén szignifikánsan nőtt, ha a Rebetollal kiegészítették az interferon alfa-2b-t (41% vs 16%, $p < 0,001$).

A C95-132 és I95-143 klinikai vizsgálatokban a Rebetol + interferon alfa-2b kombinációs kezelés sokkal hatásosabbnak bizonyult, mint az interferon alfa-2b monoterápia (a tartós válasz megduplázódott). A kombinációs terápia a relapszusarányt is csökkentette. Ez minden HCV genotípusra igaz volt, de különösen az 1-es genotípusra, amely esetében a relapszusarány 30%-kal csökkent az interferon alfa-2b monoterápiával összehasonlítva.

A C/I98-580 klinikai vizsgálatban 1530, terápia-naiv beteget kezeltek egy évig a következő kombinációs sémák egyikével:

- Rebetol (800 mg/nap) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramm/ttkg/hét) (n = 511).
- Rebetol (1000/1200 mg/nap) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramm/ttkg/hét egy hónapig, majd 0,5 mikrogramm/ttkg/hét 11 hónapig) (n = 514).
- Rebetol (1000/1200 mg/nap) + interferon alfa-2b (3 millió NE hetente háromszor) (n = 505).

Ebben a vizsgálatban a Rebetol kombinálása peginterferon alfa-2b-vel (1,5 mikrogramm/ttkg/hét) jelentősen hatásosabb volt, mint a Rebetol és az interferon alfa-2b kombinálása, különösen azoknál a betegeknél, akik az 1-es genotípussal fertőződtek meg. A tartós választ a kezelés befejezése után hat hónappal észlelt válaszaránnyal állapították meg.

A HCV genotípus és a kiindulási vírusterhelés olyan prognosztikai tényezők, amelyek ismerten befolyásolják a válaszarányt. Azonban azt találták, hogy ebben a vizsgálatban a válaszarány a peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban adott Rebetol adagjától is függött. Azoknál a betegeknél, akik a Rebetolt > 10,6 mg/ttkg adagban kapták (800 mg-os adag egy átlagos 75 kg-os betegnek), függetlenül a genotípustól vagy vírusterheléstől, a válaszarány szignifikánsan nagyobb volt, mint azoknál a betegeknél, akik $\leq 10,6$ mg/ttkg Rebetolt kaptak (**7. táblázat**), míg azoknál a betegeknél, akik a Rebetolt > 13,2 mg/ttkg adagban kapták, a válaszarány még nagyobb volt.

HCV genotípus	Rebetol-adag (mg/ttkg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Minden genotípus	Összes	54%	47%	47%
	$\leq 10,6$	50%	41%	27%
	$> 10,6$	61%	48%	47%
1-es genotípus	Összes	42%	34%	33%
	$\leq 10,6$	38%	25%	20%
	$> 10,6$	48%	34%	34%
1-es genotípus $\leq 600\ 000$ NE/ml	Összes	73%	51%	45%
	$\leq 10,6$	74%	25%	33%
	$> 10,6$	71%	52%	45%
1-es genotípus $> 600\ 000$ NE/ml	Összes	30%	27%	29%
	$\leq 10,6$	27%	25%	17%
	$> 10,6$	37%	27%	29%
2-es és 3-as genotípus	Összes	82%	80%	79%
	$\leq 10,6$	79%	73%	50%
	$> 10,6$	88%	80%	80%

P1,5/R Rebetol (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramm/ttkg)
P0,5/R Rebetol (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 - 0,5 mikrogramm/ttkg)
I/R Rebetol (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 millió NE)

Egy másik vizsgálatban 224, 2-es vagy 3-as genotípusú beteg részesült hetente egyszer, 1,5 mikrogramm/ttkg dózisban, subcutan adott peginterferon alfa-2b és 800 – 1400 mg dózisban, per os adott ribavirin-kezelésben 6 hónapon keresztül (testtömeg alapján, összesen három, > 105 kg-os beteg kapott 1400 mg-os dózist) (**8. táblázat**). Huszonnégy százalékuk volt áthidaló fibrosisa vagy cirrhosisa (Knodell 3/4).

8. táblázat Virologiai válasz a kezelés végén, tartós virológiai válasz és relapszus a HCV-genotípus és a vírusterhelés függvényében*			
	800-1400 mg/nap Rebetol plusz 1,5 µg/ttkg peginterferon alfa-2b heti egyszer		
	Kezelés végi válasz	Tartós virológiai válasz	Relapszus
Minden beteg	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤ 600 000 NE/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
> 600 000 NE/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤ 600 000 NE/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
> 600 000 NE/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

* Bármely beteget, akinek a kimutathatósági szint alatt volt a HCV-RNS szintje a kezelést követő 12. héten, és hiányzott a kezelést követő 24. heti adata, tartós válasznak tekintették. Bármely beteget, akinek hiányzott az adata a kezelést követő 12. héten és ez után, nem tekintették válasznak a kezelést követő 24. héten.

A 6 hónapos kezelési időtartamot ebben a vizsgálatban jobban tolerálták, mint az egyéves kezelést a meghatározó jelentőségű kombinációs vizsgálatban; a kezelés felfüggesztése 5% volt szemben a 14%-kal, a dózismódosítás 18% volt szemben a 49%-kal.

Egy nem összehasonlító vizsgálatban 235, 1-es genotípussal fertőzött, alacsony vírusterhelésű (< 600 000 NE/ml) beteg kapott 1,5 mikrogramm/ttkg dózisban peginterferon alfa-2b-t subcutan és Rebetolt, testtömegnek megfelelően adagolva. Összességében a 24 hetes kezelési időtartamot követően a tartós válasz aránya 50% volt. A betegek negyvenegy százalékánál (97/235) a kezelés 4. és 24. hetében a plazma HCV-RNS-szint a kimutathatóság határa alatt volt. A betegek ezen alcsoportjánál a tartós virológiai válasz aránya 92% (89/97) volt. A betegek ezen csoportjában a tartós válasz magas arányát egy köztes analízis során állapították meg (n = 49), melyet prospektíven igazoltak (n = 48).

Korlátozott mértékű historikus adatok azt mutatják, hogy a 48 hetes kezelés nagyobb tartós válaszarányt (11/11) eredményezhet, és a relapszus kisebb kockázatával (0/11, míg a 24 hetes kezelést követően 7/96) járhat.

Egy nagy, randomizált klinikai vizsgálat a 48 hetes peginterferon-alfa-2b/Rebetol-kezelés kétféle adagolási sémájának biztonságosságát és hatásosságát hasonlította össze [heti egyszer, subcutan alkalmazott peginterferon alfa-2b 1,5 µg/ttkg és 1 µg/ttkg, mindkettő napi 800 és 1400 mg közötti mennyiségben p.o. alkalmazott Rebetollal kombinálva (két adagra osztva)], és heti egyszer 180 µg, subcutan alkalmazott peginterferon alfa-2a, napi 1000 és 1200 mg közötti mennyiségben p.o. alkalmazott rivavirinnel kombinálva (két adagra osztva) 3070, korábban ilyen szerekekkel nem kezelt (terápia-naiv), a hepatitis C-vírus 1-es genotípusa által okozott krónikus fertőzésben szenvedő betegeknél. A kezelésre adott választ a tartós virológiai válasz kialakulásával mérték, melynek definíciója a következő volt: a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya a kezelés befejezését követő 24. héten (lásd 9. táblázat).

9. táblázat A kezelésre adott virológiai válasz a 12. héten, a kezelés végén adott válasz és relapszus arány, valamint* a tartós virológiai válasz

Kezelési csoport	A betegek száma % (számszerűen)		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/ttkg + Rebetol	peginterferon alfa-2b 1 µg/ttkg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
A 12. héten a kimutathatósági határérték alatti HCV-RNS-szint	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
A kezelés végén adott válasz	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Relapszus	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Tartós virológiai válasz	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
Tartós virológiai válasz a 12. héten a kimutathatósági határérték alatti HCV-RNS-szinttel rendelkező betegeknél	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNS PCR vizsgálat, melynél a kimutathatóság alsó határa 27 NE/ml)

A kezelés megszakításának feltétele a kezelés 12. hetére a korai válasz elmaradása (kimutatható HCV-RNS, a kiindulási értékhez viszonyított < 2 log₁₀ csökkenés) volt.

A tartós virológiai válasz aránya mindhárom kezelési csoportnál hasonló volt. Az afro-amerikai származású betegeknél (akiknél az HCV-eradikáció ismerten rossz prognózisú), a peginterferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg)/Rebetol kombinációs kezelés a peginterferon-alfa-2b 1 µg/ttkg-os adaghoz viszonyítva magasabb tartós virológiai válaszarányt eredményezett. A peginterferon alfa-2b 1,5 µg/ttkg plusz Rebetol adagnál a tartós virológiai válasz aránya alacsonyabb volt a cirrhotikus betegek esetében, a normális GPT(ALT)-szinttel rendelkező betegeknél, a 600 000 NE/ml feletti vírusterheléssel rendelkező betegeknél, valamint a 40 évesnél idősebb betegeknél. A fehérbőrű betegek között magasabb volt a tartós virológiai válaszarány mint az afro-amerikaiak között. A kezelés végén a kimutathatósági határ alatti HCV-RNS-szinttel rendelkező betegek esetében a relapszus aránya 24% volt.

A tartós virológiai válasz előrejelezhetősége terápia-naiv betegek

A 12. hétre jelentkező virológiai válasz definíciója a vírusterheltség legalább 2 logos csökkenése vagy a HCV-RNS kimutathatóságának hiánya. A 4. hétre jelentkező virológiai válasz definíciója a vírusterheltség legalább 1 logos csökkenése vagy a HCV-RNS kimutathatóságának hiánya. Ezek az időpontok (4. hét és 12. hét) a tartós válasz előrejelzőjének bizonyultak (**10. táblázat**).

10. táblázat A kezelés alatt jelentkező virológiai válasz prediktív értéke peginterferon alfa-2b 1,5 µg/ttkg/Rebetol 800-1400 mg kombinációs kezelés során						
	Negatív			Pozitív		
	Az adott kezelési héten nem volt válasz	Nincs tartós válasz	Negatív prediktív érték	Az adott kezelési héten volt válasz	Tartós válasz	Pozitív prediktív érték
1-es genotípus*						
A 4. hétre*** (n=950)						
HCV-RNS-negatív	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNS-negatív vagy ≥ 1 logos vírusterheltség csökkenés	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
A 12. hétre *** (n=915)						
HCV-RNS-negatív	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNS-negatív vagy ≥ 2 logos vírusterheltség csökkenés	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
2-es, 3-as genotípus **						
A 12. hétre (n= 215)						
HCV-RNS-negatív vagy ≥ 2 logos vírusterheltség csökkenés	2		50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

*1-es genotípus 48 hetes kezelést kap

**2-es, 3-as genotípus 24 hetes kezelést kap

***A feltüntetett eredmények egyetlen időpontból származnak. Lehetséges, hogy egy beteg hiányzott, vagy eltérő eredménye volt a 4., vagy a 12. héten.

† Ezeket a kritériumokat alkalmazták a protokollban: Ha a 12. heti HCV-RNS-pozitív és < 2log₁₀-gal csökkent a kiindulási értékhez képest, a betegeknél abba kell hagyni a kezelést. Ha a 12. heti HCV-RNS-pozitív és ≥ 2log₁₀-gal csökkent a kiindulási értékhez képest, akkor a 24. héten újra el kell végezni a mérést, és ha akkor is pozitív, a betegeknél abba kell hagyni a kezelést.

HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő betegek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő betegeken. A kezelésre adott válasz mindkét tanulmányra vonatkozólag a **11. táblázatban** látható. Az 1-es számú vizsgálat (RIBAVIC; P01017) randomizált, multicentrikus vizsgálat volt, melybe 412, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött, felnőtt beteget vontak be. A betegek randomizált módon részesültek a 48 hétig tartó, Rebetol (800 mg/nap) és peginterferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét) vagy Rebetol (800 mg/nap) és interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 millió NE) terápiában, majd 6 hónapig követték őket. A 2-es számú vizsgálat (P02080) randomizált, egycentrumos vizsgálat volt, melybe 95, korábban nem kezelt, krónikus hepatitis C-ben szenvedő, HIV-vel társfertőzött felnőtt beteget vontak be. A betegek randomizált módon részesültek Rebetol (800-1200 mg/nap, testsúly alapján adott) és peginterferon alfa-2b (100–150 µg/hét, testsúly alapján adott) vagy Rebetol (800–1200 mg/nap, testsúly alapján adott) és interferon alfa-2b (hetente 3-szor

3 millió NE) terápiában. A kezelés időtartama 48 hét volt, 6 hónapos követési időszakkal, kivéve a 2-es, illetve 3-as genotípussal fertőzött és 800 000 NE/ml-nél (Amplacor) alacsonyabb vírusterhelésű betegeknél, akik 24 hétig kapták a kezelést, majd 6 hónapig követték őket.

11. táblázat Tartós virológiai válasz Rebetol és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelés után, HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknél, genotípus szerint						
	1-es számú vizsgálat¹			2-es számú vizsgálat²		
	Rebetol (800 mg/nap) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/ttkg/hét)	Rebetol (800 mg/nap) + interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 MNE)	p érték ^a	Rebetol (800-1200 mg/nap) ^d + peginterferon alfa-2b (100 vagy 150 ^c µg/hét)	Rebetol (800-1200 mg/nap) ^d + interferon alfa-2b (hetente 3-szor 3 MNE)	p érték ^b
Minden beteg	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
1-es és 4-es genotípus	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
2-es és 3-as genotípus	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MNE = millió nemzetközi egység

a: p-érték a Cochran-Mantel Haenszel khi-négyzet próba alapján.

b: p-érték a khi-négyzet próba alapján.

c: a 75 kg alatti betegek 100 µg/hét peginterferon alfa-2b-t kaptak, a 75 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek 150 µg/hét peginterferon alfa-2b-t kaptak.

d: a Rebetol adagja a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek 800 mg, a 60-75 kg közötti betegeknek 1000 mg, a 75 kg feletti betegeknek 1200 mg volt.

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.

Szövegtani válasz

Az 1-es számú vizsgálatban a kezelés előtt és után májbiopsziát végeztek, és ez a 412 betegből 210-nél (51%) állt rendelkezésre. Mind a Metavir-pontszám, mind az Ishak-fokozat csökkent a Rebetol és peginterferon alfa-2b kombinációs kezelésben részesült betegeknél. Ez a csökkenés jelentős volt a választ mutatóknál (-0,3 a Metavir esetén és -1,2 az Ishak esetén), és változatlan volt a választ nem mutatóknál (-0,1 a Metavir esetén és -0,2 az Ishak esetén). Az aktivitás tekintetében a tartós választ mutatók egyharmadánál jelentkezett javulás, és senkinél sem romlott az állapot. A fibrózis tekintetében ebben a vizsgálatban nem volt javulás tapasztalható. A steatosis a HCV 3-as genotípusával fertőzött betegek esetében jelentősen javult.

Korábban már kezelt betegek

- A korábban peginterferon alfa-2b és Rebetol kombinációjával sikertelenül kezelt betegek (relapszusos és választ nem mutató betegek) újbóli kezelése:

Egy nem összehasonlító vizsgálatban 2293, korábban alfa-interferon/ribavirin kombinációval sikertelenül kezelt, közepesen súlyos, illetve súlyos fibrózisban szenvedő beteg kapott ismételt kezelésként hetente egyszer 1,5 mikrogramm/ttkg dózisban peginterferon alfa-2b-t subcutan és Rebetolt, testtömegnek megfelelően adagolva. A korábbi kezelés sikertelenségének definíciója a relapszus és a válasz elmaradása volt (HCV-RNS pozitívitas a legalább 12 hetes kezelés végén).

A kezelés 12. hetére HCV-RNS-negatívvá vált betegek a terápiát 48 hétig folytatták, majd a kezelést követően 24 héten keresztül követték őket. A 12. héten mutatott válasz definíciója a következő volt: a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya 12 hét kezelés után. A tartós virológiai válasz definíciója a következő volt: a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya a kezelés befejezését követő 24. héten (**12. táblázat**).

12. táblázat Az újbóli kezelésre választ mutatók aránya korábban sikertelenül kezelt betegeknel					
	Betegek, akiknél a HCV-RNS nem mutatható ki a 12. héten és tartós virológiai választ mutattak az újbóli kezelés hatására				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Összesített populáció*
	Válasz 12. hét % (n/N)	Tartós virológiai válasz % (n/N) 99%-os CI	Válasz 12. hét % (n/N)	Tartós virológiai válasz % (n/N) 99%-os CI	Tartós virológiai válasz % (n/N) 99%-os CI
Összesített	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Korábbi válasz					
Relapszus	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
1-es és 4-es genotípus	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
2-es és 3-as genotípus	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
1-es és 4-es genotípus	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
2-es és 3-as genotípus	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
Genotípus					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
META VIR fibrózisponyszám					
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
Kezelés előtti vírusterhelés					
Magas vírusterhelés (≥ 600 000 NE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
Alacsony vírusterhelés (< 600 000 NE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: nem reagálók (választ nem mutatók) definíciója: a szérum/plazma-HCV-RNS a legalább 12 hétig tartó kezelés végén pozitív. A plazma HCV-RNS mérése egy központi laboratóriumban, kutatáshoz használt kvantitatív polimeráz-láncreakcióval történik

*A beválasztás szerinti populációba 7 olyan beteg is beletartozik, akiknél a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya a terápiát megelőző legalább 12 hétben nem volt igazolható.

Összességében a betegek körülbelül 36% (821/2286) százalékánál a kezelés 12. hetében a plazma HCV-RNS-szint, egy, kutatáshoz használt vizsgálattal mérve, a kimutathatóság határa alatt volt (kimutathatóság határa 125 NE/ml). Ebben az alcsoportban a tartós virológiai válasz aránya 56% (463/823) volt. A 12. héten negatívnak bizonyult, korábban nem-pegilált interferonnal vagy pegilált interferonnal sikertelenül kezelt betegek tartós virológiai válasz aránya 59% és 50% volt, az adott sorrendben. A 12. héten 2 log-nál nagyobb vírusszintcsökkenést mutató 480 beteg közül összesen 188 folytatta a kezelést. Ezeknél a betegeknél a tartós virológiai válasz aránya 12% volt.

A korábbi pegilált alfa-interferon/ribavirin-kezelésre választ nem mutató betegeknél az újbóli kezelésre való 12. heti válaszadás valószínűsége kisebb volt, mint a korábban nem-pegilált interferon alfa/ribavirin-kezelésre választ nem mutató betegek esetében (12,4% a 28,6%-hoz képest). Ha azonban a 12. heti válaszadás megtörtént, akkor a korábbi kezeléstől, illetve korábbi választól függetlenül a tartós virológiai válaszban kicsi volt a különbség.

- Relapszusos betegek újbóli kezelése Rebetol és peginterferon alfa-2b kombinációjával
Két vizsgálatban értékelték a Rebetol + interferon alfa-2b kombináció alkalmazását visszaeső betegeknél (C95-144 és I95-145); 345 krónikus hepatitisben szenvedő, korábbi interferon-kezelést követően visszaeső beteget kezeltek hat hónapig, további hat hónapos követéssel. A Rebetol + interferon alfa-2b-vel végzett kombinációs kezelés tízszer akkora tartós virológiai választ eredményezett, mint az interferon alfa-2b monoterápia (49% vs 5%, $p < 0,0001$). Ez az előny az interferon alfa-2b-re adott válasz standard prediktoraitól, pl. a vírusszinttől, HCV genotípustól és szövettani stádiumtól függetlenül megmaradt.

Hosszú távú hatásossági adatok - Felnőttek

Két, nagyszabású, hosszú távú követéses vizsgálatba 1071, illetve 567, olyan beteget vontak be akiket korábbi vizsgálatban nem pegilált interferon alfa-2b-vel (Rebetollal vagy anélkül), illetve pegilált interferon alfa-2b-vel (Rebetollal vagy anélkül) kezeltek. A vizsgálatok célja a tartós virológiai válasz időtartamának, valamint a folytonos vírusnegativitás klinikai kimenetelre gyakorolt hatásának felmérése volt. A kezelés utáni, hosszú távú, legalább 5 éves követési időtartamot 462, illetve 327 beteg teljesítette. A 492, tartós virológiai választ mutató beteg közül 12, illetve a 366, tartós virológiai választ mutató beteg közül mindössze 3 került relapszusba az egyes vizsgálatokban.

A folyamatos, tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése a nem pegilált interferon alfa-2b (Rebetollal vagy anélkül) kezelésben részesülő betegekre vonatkoztatva 97% (95%-os CI: 95-99%), a pegilált interferon alfa-2b (Rebetollal vagy a nélkül) kezelésben részesülő betegekre vonatkoztatva pedig 99% (95%-os CI: 98-100%) volt.

A krónikus HCV interferon alfa-2b-vel (pegilált, illetve nem pegilált, Rebetollal vagy a nélkül) történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV klinikai 'gyógyulását' jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

Gyermekek és serdülők

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rebetol peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy multicentrikus vizsgálatba 3 és 17 év közötti, kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeket és serdülőt választottak be, akiknél kimutatható volt a HCV-RNS, és naponta 15 mg/ttkg Rebetollal kezelték őket heti egyszeri 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pegilált interferon alfa-2b-vel kombinálva, a HCV genotípusától és a vírusterheléstől függően 24 vagy 48 héten keresztül. A kezelés befejezése után minden beteget 24 hétig követtek. Az összesen 107, kezelésben részesült beteg 52%-a lány, 89%-a

fehérbőrű, 67%-a 1-es HCV genotípusú és 63%-a 12 évesnél fiatalabb volt. A bevont betegpopuláció főleg enyhe, közepesen súlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A nemkívánatos mellékhatások lehetősége miatt, valamint mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, a Rebetol és peginterferon alfa-2b kombináció előny/kockázat arányát ebben a populációban gondosan mérlegelni kell (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pont). A vizsgálati eredményeket a **13. táblázat** foglalja össze.

13. táblázat Tartós virológiai válaszarány [n ^{a,b} (%)] a korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél genotípusonként és a kezelés időtartama szerint – Minden beteg n = 107		
	24 hét	48 hét
Minden genotípus	26/27 (96%)	44/80 (55%)
1-es genotípus	-	38/72 (53%)
2-es genotípus	14/15 (93%)	-
3-as genotípus ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
4-es genotípus	-	4/5 (80%)

a: A kezelésre adott válasz definíciója a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya volt a kezelés befejezését követő 24. héten, a kimutathatóság alsó határa = 125 NE/ml.

b: n = a kezelésre reagálók száma/az adott genotípussal rendelkező betegek száma, és a hozzárendelt kezelési időtartam.

c: Az alacsony vírusterheltséggel bíró (< 600 000 NE/ml), 3-as genotípusú betegeket 24 hétig kezelték, a magas vírusterheltséggel bírókat (≥ 600 000 NE/ml) pedig 48 hétig.

Rebetol interferon alfa-2b-vel kombinációban

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által). A betegek naponta 15 mg/ttkg Rebetolt és hetente három alkalommal 3 millió NE/m² interferon alfa-2b-t kaptak egy éven át, majd a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe, közepesen súlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A két multicentrikus vizsgálatban a tartós virológiai válasz aránya gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt, mint a felnőtteknél. A nemkívánatos mellékhatások lehetősége miatt, valamint mivel ebben a két multicentrikus vizsgálatban nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, a Rebetol és interferon alfa-2b kombináció előny/kockázat arányát ebben a populációban gondosan mérlegelni kell (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pont). A vizsgálati eredményeket a **14. táblázat** foglalja össze.

14. táblázat Tartós virológiai válasz korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél	
	Rebetol 15 mg/ttkg/nap + interferon alfa-2b 3 millió NE/m² hetente 3-szor
Összesített válaszarány ^a (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2-es, 3-as, 4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

a. Meghatározása: a HCV-RNS kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kimutathatósági szint alatt van a kezelés végén és az követési periódus során

Hosszú távú hatásossági adatok

Rebetol peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy 5 évig tartó, hosszú távú, megfigyelésen alapuló, követéses klinikai vizsgálatba 94, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekkorú beteget vontak be egy multicentrikus vizsgálatban végzett kezelés után. Közülük 63 mutatott tartós virológiai választ. A vizsgálat célja az volt, hogy évenként felmérjék a tartós virológiai válasz („sustained virologic response” SVR) időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását azoknál a betegeknél, akik a 24 hétig tartó, illetve a 48 hétig tartó interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés befejezése után 24 héttel tartós virológiai válasznak bizonyultak. Az 5. év végére az összes beválasztott beteg 85%-a (80/94), illetve a tartós virológiai választ mutatók 86%-a (54/63) fejezte be a vizsgálatot. A tartós virológiai választ mutató gyermekkorú betegek közül egyiknél sem jelentkezett relapszus az 5 évig tartó követés ideje alatt.

Rebetol peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy 5 évig tartó hosszú távú, megfigyelésen alapuló, követéses klinikai vizsgálatban 97 krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekgyógyászati beteget vontak be azt követően, hogy részt vettek a korábban említett két multicentrikus klinikai vizsgálatban. A bevont betegek 70%-a (68/97) fejezte be a vizsgálatot, akik közül 75% (42/56) tartós választ mutatónak bizonyult. A vizsgálat célja az volt, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását azoknál a betegeknél, akik a 48 hetes interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés 24. hete után tartós virológiai válasznak bizonyultak. Az interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés befejezése utáni hosszú távú követés során egy kivételével minden gyermekgyógyászati beteg tartós virológiai választ mutató maradt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az interferon alfa-2b és ribavirin-kezelésben részesült gyermekgyógyászati betegekre vonatkoztatva 98% [95%-os CI: 95%, 100%]. Ezen felül az követés 24. hetében normális GPT(ALAT)-szinttel rendelkezők 98%-ánál (51/52) fennmaradt a normális GPT(ALAT)-szint az utolsó vizitkor is.

A krónikus HCV-fertőzés nem pegilált interferon alfa-2b-vel és Rebetollal történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV-fertőzés klinikai „gyógyulását” jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egy egészséges felnőtt alanyokon egyszeri dózisu ribavirinnel végzett, keresztezett vizsgálatban a kapszulás és a belsőleges oldatos kiszerelési forma bioekvivalensnek bizonyult.

Felszívódás

A ribavirin egyetlen adag orális adását követően gyorsan felszívódik (átlagos T_{max} = 1,5 óra), amit gyors megoszlás és elnyújtott eliminációs fázis követ (egyetlen adag abszorpció, megoszlási és eliminációs felezési ideje rendre 0,05, 3,73, illetve 79 óra). Az abszorpció kiterjedt, a radioizotóppal jelölt adag körülbelül 10%-a választódik ki a széklettel. Az abszolút biohasznosulás azonban körülbelül 45%-65%, ami valószínűleg a first pass metabolizmus következménye. Lineáris kapcsolat van az adag és az $AUC_{0-\infty}$ között egyszeri 200-1200 mg közötti ribavirin-adagot adva. A megoszlási térfogat körülbelül 5000 l. A ribavirin nem kötődik plazmafehérjékhez.

Eloszlás

A ribavirin nem plazma kompartmentekbe történő transzportját a legkiterjedtebben vörösvértestekben vizsgálták, és kimutatták, hogy elsődlegesen egy e_s -típusú ekvibratív nukleozid-transzporternek köszönhető. Ez a típusú transzporter gyakorlatilag minden sejttípuson jelen van, és ez lehet felelős a ribavirin nagy megoszlási térfogatáért. A teljes vér: plazma ribavirin-koncentráció aránya körülbelül 60:1; a ribavirin nagy része a teljes vérben erythrocytákban szekvesztrálódott ribavirin-nukleotidok formájában van jelen.

Biotranszformáció

A ribavirinnek két fő anyagcsereútja van: 1) egy reverzibilis foszforilációs út; 2) egy lebomlási út, amihez hozzátartozik a deriboziláció és az amidhidrolízis, amelynek eredménye egy triazol karboxisav metabolit. Mind a ribavirin és triazol karboxamidja, mind a triazol karboxilsav metabolitok a vesén keresztül választódnak ki.

Kimutatták, hogy a ribavirin farmakokinetikája jelentős egyének közötti és egyénen belüli variabilitást mutat egyetlen orális adag adását követően (az egyénen belüli variabilitás körülbelül 30% az AUC és a C_{max} esetében is), ami valószínűleg a jelentős first pass metabolizmus és a vérkompartmentek közötti és azokból kifelé irányuló transzfer következménye.

Elimináció

Több adag alkalmazását követően a ribavirin jelentős mértékben kumulálódik a plazmában, a több adaghoz tartozó $AUC_{12óra}$ hatszorosa az egy adaghoz tartozónak. Napi kétszeri 600 mg-os orális adagolást követően az egyensúlyi állapot körülbelül négy hét múlva alakul ki, az átlagos egyensúlyi plazmakoncentráció pedig körülbelül 2200 ng/ml. Az adagolás leállítását követő felezési idő körülbelül 298 óra volt, ami feltehetően a nem plazma kompartmentekből származó lassú eliminációra utal.

Bejutása az ondófoladékba

Vizsgálták a ribavirin ondófoladék útján történő átadását. A ribavirin koncentrációja az ondófoladékban körülbelül 2-szer magasabb, mint a szérumban. Mindazonáltal, felbecsülve a ribavirin nemi érintkezést követő szisztémás expozícióját kezelt betegek partnereiben, azt találták, hogy annak szintje messze elmaradt a ribavirin terápiás plazmakoncentrációjától.

Az étkezés hatása

A ribavirin egyetlen orális adagjának biohasznosulása nőtt, ha nagy zsírtartalmú élelmiszerrel alkalmazták (az AUC_{tr} és a C_{max} is 70%-kal nőtt). Lehetséges, hogy a biohasznosulás növekedése ebben a vizsgálatban a ribavirin passzázisának a csökkenése vagy a megváltozott pH miatt következett be. Az egyszeri adagokkal végzett vizsgálatok eredményeinek a klinikai jelentősége nem ismert. A kulcsfontosságú klinikai hatásossági vizsgálatban a betegeket utasították, hogy a ribavirint étkezés közben vegyék be, hogy maximális ribavirin-koncentrációt érjenek el.

Veseműködés

A közzétett adatok alapján a ribavirin egyadagos farmakokinetikája (az AUC_{tr} és C_{max} is nőtt) a károsodott veseműködésű betegeknél a kontroll vizsgálati személyekkel (kreatinin-clearance > 90 ml/perc) összehasonlítva megváltozott. A kontroll vizsgálati személyekkel összehasonlítva az átlag AUC_{tr} háromszoros volt azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknek a kreatinin clearance-e 10 és 30 ml/perc között volt. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknek a kreatinin clearance-e 30 és 50 ml/perc között volt, az AUC_{tr} kétszeres volt a kontroll vizsgálati személyekéhez képest. Ez valószínűleg a látszólagos clearance csökkenésének következménye ezeknél a betegeknél. A ribavirin-koncentrációit a hemodialízis nem változtatja meg alapvetően.

Májműködés

A ribavirin egyadagos farmakokinetikája enyhe, mérsékelt vagy súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknél (Child-Pugh klasszifikáció A, B vagy C) a normál kontrollloknál észleltekhöz hasonló.

Idős betegek (≥ 65 év)

Speciális, idősekre vonatkozó farmakokinetikai értékelést nem végeztek. Azonban, egy populációs farmakokinetikai vizsgálatban az életkor nem volt kulcstényező a ribavirin kinetikája szempontjából, a meghatározó a vesefunkció volt.

A populációs farmakokinetikai analízist négy kontrollált klinikai vizsgálatból származó ritkán vett szérumkoncentrációs értékekkel végeztek. A kialakított clearance modell azt mutatta, hogy a testsúly, a nem, az életkor és a szérumkreatinin-értékek a legfontosabb ko-variánsok. A férfiaknál a clearance

körülbelül 20%-kal magasabb volt, mint nőknél. A clearance a testsúllyal arányosan nőtt, és 40 éves életkor felett csökkent. Ezeknek a ko-variánsoknak a ribavirin clearance-ére kifejtett hatásainak valószínűleg korlátozott klinikai jelentősége van, mivel a modellben a jelentős reziduális variabilitást nem vették figyelembe.

Gyermekek és serdülők

Rebetol peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

A Rebetol és a peginterferon alfa-2b ismételt dózisának farmakokinetikai tulajdonságait krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél egy klinikai vizsgálat során értékelték. A testfelületre számított, 60 µg/m²/hét mennyiségű peginterferon alfa-2b dózist kapó gyermekeknél és serdülőknél az expozíció log-transzformált becslött aránya az adagolás ideje alatt várhatóan 58% (90% CI: 141-177%), magasabb, mint ami az 1,5 µg/ttkg/hét adagban részesülő felnőttek esetében volt megfigyelhető. A Rebetol farmakokinetikája (normalizált dózis mellett) ebben a vizsgálatban hasonló volt a korábbi, Rebetol és interferon alfa-2b kombinációval, gyermekek és serdülőkön végzett vizsgálatok esetén jelentettekhez.

Rebetol interferon alfa-2b-vel kombinációban

A Rebetol kapszula és interferon alfa-2b ismételt dózisának farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél, a **15. táblázat** foglalja össze. A Rebetol és interferon alfa-2b (normalizált dózis mellett) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

15. táblázat Krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknek adott Rebetol kapszula és interferon alfa-2b ismételt dózisának átlagos (% CV) farmakokinetikai paraméterei		
Paraméter	Rebetol 15 mg/ttkg/nap két részre osztva (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 millió NE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Látszólagos clearance l/óra/ttkg	0,27 (27)	Nem vizsgálták

*AUC₁₂ (ng óra/ml) a Rebetol esetében, AUC₀₋₂₄ (NE óra/ml) az interferon alfa-2b esetében

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ribavirin

A ribavirin embriotoxikus vagy teratogén vagy mindkettő, jóval a javasolt humán adagok alatti adagokban minden vizsgált állatfajban. A koponya, a szájpad, a szem, az állcsont, a végtagok, a csontváz és az emésztőrendszer fejlődési rendellenességeit észlelték. A teratogén hatások incidenciája és súlyossága a ribavirin adagjának emelésével nőtt. A magzatok és az utódok túlélése csökkent.

Egy juvenilis patkányokon végzett toxicitási vizsgálat során 7 napostól 63 napos korig 10, 25 és 50 mg/ttkg ribavirinnel kezelt patkánykölyköknél dózisfüggő növekedés-lassulást figyeltek meg, mely kis mértékű testsúly-, koponya-far távolság- és csont hosszúság-csökkenésben nyilvánult meg. A felépülési periódus végén a kontrollcsoporthoz viszonyítva, a hímeknél minden dózis esetén, a nőstényeknél pedig a két legmagasabb dózissal a tibia- és a femurméret-különbségek minimálisak, de statisztikailag szignifikánsak voltak. Hisztopatológiai csonteltéréseket nem figyeltek meg. Az idegrendszer- és a viselkedés, illetve a reprodukciós rendszer fejlődésére gyakorolt, ribavirin okozta hatásokat nem észlelték. A patkánykölyköknél elért plazmakoncentrációk a humán terápiás adaggal elért plazmakoncentrációk alatt voltak.

A vörösvértestek a ribavirin toxicitásának elsődleges célpontjai állatkísérletekben. Az anaemia röviddel az adagolás elkezdése után kialakul, de a kezelés leállítását követően gyorsan megszűnik.

Három és 6 hónapos, egereken végzett vizsgálatokban, amelyekben a ribavirin herére és spermiumokra kifejtett hatásait vizsgálták, a spermiumokban 15 mg/ttkg-os és e fölötti adagokban jelentkeztek rendellenességek. Ezek az adagok az állatoknál olyan szisztémás expozíciót okoznak, ami jóval az emberben kialakult alatt van terápiás adagok alkalmazása esetén. A kezelés leállítását követően, a ribavirin által kiváltott testicularis toxicitás egy vagy két spermatogenetikus ciklus után szűnt meg (lásd 4.6 pont).

A genotoxicitási vizsgálatok kimutatták, hogy a ribavirinnek van genotoxikus aktivitása. A ribavirin aktív volt a Balb/3T3 *in vitro* transzformációs assay-ben. A genotoxikus aktivitást megfigyelték egérlimfoma-assay-ben, és 20-200 mg/ttkg közötti adagokban egy egérmicronucleus-assay-ben is. Egy domináns letális assay patkányokban negatív volt, ami azt mutatja, hogy ha kialakult is mutáció patkányokban, azokat a hím gaméták nem vitték át.

A hagyományos karcinogenitási vizsgálatok rágcsálókban, amelyekben alacsony expozíciót hasonlítottak össze terápiás körülmények között kialakuló humán expozícióval (0,1-es faktor patkányoknál és 1-es egereknél), a ribavirin tumorképző hatását nem igazolták. Ezenkívül, egy 26 hetes karcinogenitási vizsgálatban, amelyben heterozigóta p53(+/-) egérmódellet használtak, a ribavirin nem okozott daganatokat a maximálisan tolerált 300 mg/ttkg-os adagban (a plazmaexpozíciós faktor körülbelül 2,5-szerese a humán expozíciónak). Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a ribavirinnek emberben valószínűleg nincs karcinogen potenciálja.

Ribavirin plusz interferon

Ha a ribavirint peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban alkalmazták, nem észleltek olyan hatást, amelyet korábban valamelyik hatóanyaggal kapcsolatban ne észleltek volna. A kezeléssel összefüggő legjelentősebb változás a reverzibilis, enyhe vagy mérsékelt anaemia volt, amely súlyosabb volt, mint amit a hatóanyagok önmagukban okoztak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatartalom

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin
Titán-dioxid (E 171)

Kapszula jelölése

Sellak
Propilén-glikol (E 1520)
Ammónium-hidroxid
Színezőanyag (E 132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Rebetol kapszulák csomagolása polivinil-klorid (PVC)/polietilén (PE)/polivinilidén-klorid (PVdC) buborékcsoomagolás.

84, 112, 140 és 168 kapszulas kiszerelések.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSÚLTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. május 7.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebetol 40 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges oldat milliliterenként 40 mg ribavirint tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag(ok)

A Rebetol 0,5 mg benzil-alkoholt (E 1519) tartalmaz milliliterenként.

A Rebetol 100,3 mg propilén-glikolt (E 1520) tartalmaz milliliterenként.

A Rebetol 1,4 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként.

A Rebetol 1 mg nátrium-benzoátot (E 211) tartalmaz milliliterenként.

A Rebetol 142 mg szorbitot (E 420) tartalmaz milliliterenként.

A Rebetol 300 mg szacharózt tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat

Átlátszó, színtelen, illetve halvány- vagy világossárga belsőleges oldat

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rebetol más gyógyszerekkel kombinációban azoknak a gyermekgyógyászati betegeknek (3 éves és idősebb gyermekek és serdülők) a kezelésére javallott, akiket korábban nem kezeltek és a májműködésük kompenzált (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a krónikus hepatitis C kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdenie és monitoroznia.

Adagolás

A Rebetolt kombinációs terápiában, a 4.1 pontban leírtak szerint kell alkalmazni!

Kérjük, olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírásában szereplő, az egyes készítmények felírásával kapcsolatos további információkat, valamint a Rebetollal történő együttadásra vonatkozó további adagolási javaslatokat.

A Rebetol belsőleges oldat 40 mg/ml koncentrációban kerül forgalomba.

A Rebetol belsőleges oldatot szájon át, naponta két részre osztva kell bevenni étkezés közben (reggel és este).

Gyermekek és serdülők

Nincsenek rendelkezésre álló adatok 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

A Rebetol adagjának meghatározása gyermekeknél és serdülőknél a beteg testtömege alapján történik. A testtömeg alapú adagolást például az interferon alfa-2b-vel vagy a peginterferon alfa-2-b-vel való együttadáskor alkalmazzák, mely az **1. táblázatban** található. Kérjük, vegye figyelembe a Rebetollal

kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírását, mivel némelyik kombinációs kezelési séma nem egyezik meg a Rebetolra vonatkozó, az **1. táblázatban** megadott adagolási útmutatással.

Ebben a populációban végzett klinikai vizsgálatokban a Rebetolt 15 mg/ttkg/nap adagban alkalmazták (**1. táblázat**).

1. táblázat Rebetol felsőleges oldat - adagolás gyermekeknél és serdülőknél interferon alfa-2b-vel vagy peginterferon alfa-2b-vel kombinációban alkalmazva	
Testtömeg (kg)	Kimért adag (Reggel / este)
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

Azok a betegek, akiknek testsúlya > 47 kg, és le tudják nyelni a kapszulát, szedhetik a ribavirin 200 mg kapszula ekvivalens adagját két részre osztva (Kérjük, olvassa el a Rebetol kapszula Alkalmazási előírását is).

Dózis módosítás mellékhatások miatt

A Rebetol adagjának csökkentése függ a Rebetol eredeti adagolásától, amely pedig függ a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszertől.

Ha egy betegnél olyan súlyos mellékhatás jelentkezik, amely potenciálisan a Rebetollal van összefüggésben, amennyire erre szükség van, a mellékhatás megszűnéséig vagy súlyosságának csökkenéséig a Rebetol adagját módosítani kell vagy a kezelést le kell állítani

A **2. táblázat** a dózismódosításra és a kezelés leállítására vonatkozó irányelveket tartalmazza a beteg vérének haemoglobín-koncentrációja és indirekt bilirubin-koncentrációja alapján.

Nem állnak rendelkezésre szívbetegségben szenvedő gyermekekre vonatkozó adatok (lásd 4.4 pont).

2. táblázat Mellékhatások kezelése		
Laboratóriumi értékek	A Rebetol adagját* csökkenteni kell, ha:	Le kell állítani a Rebetol kezelést, ha:
Haemoglobinszint szívbetegségben nem szenvedő betegeknél	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Bilirubin - indirekt	-	> 5 mg/dl (több mint 4 hétig) (interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekek és serdülők) vagy > 4 mg/dl (több mint 4 hétig) (peginterferon alfa-2b-vel kezelt gyermekek és serdülők)

* Rebetollal és peginterferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél és serdülőknél először 12 mg/ttkg/napra kell csökkenteni a Rebetol adagját, másodszer pedig 8 mg/ttkg/napra.

A Rebetollal és interferon alfa-2b-vel kezelt gyermekeknél és serdülőknél 7,5 mg/ttkg/napra kell csökkenteni a Rebetol adagját.

Amennyiben súlyos, a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerekkel potenciálisan összefüggő mellékhatás jelentkezik, kérjük olvassa el ezen gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírását, mivel némelyik kombinációs kezelési séma nem egyezik meg a Rebetol **2. táblázatban** szereplő adagolás módosításra és/vagy a kezelés leállításra vonatkozó útmutatásaival.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek (≥ 3 éves gyermekek és serdülők)

A Rebetol alkalmazható peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban (lásd 4.4 pont). A Rebetol gyógyszerformájának kiválasztása a beteg egyéni sajátosságaitól függ.

A ribavirin biztonságosságát és hatásosságát még nem állapították meg közvetlenül ható vírusellenes szerekkel történő együttes alkalmazás esetén. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Kérjük, olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírásában az együttes alkalmazással kapcsolatos további adagolási javaslatokat.

Károsodott veseműködés

A Rebetol farmakokinetikája károsodott veseműködésű betegeknél a látszólagos kreatinin-clearance csökkenése következtében változik meg (lásd 5.2 pont). Ezért minden betegnél javasolt a veseműködés ellenőrzése a Rebetol-kezelés megkezdése előtt. A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél (kreatinin clearance 30-50 ml/perc) felváltva kell napi 200 mg-ot és 400 mg-ot kapniuk. A súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin clearance <30 ml/perc) felnőtt betegeknél illetve a végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disease, ESRD) szenvedő vagy hemodializált betegeknél napi 200 mg Rebetolt kell kapniuk. A **3. táblázat** veseműködési zavarban szenvedő betegek dózisának módosítására vonatkozó irányelveket tartalmaz. A károsodott veseműködésű betegeket szorosabban kell monitorozni az anaemia kialakulását illetően. Nem állnak rendelkezésre vesekárosodásban szenvedő gyermekekre vonatkozó adatok.

3. táblázat Dózismódosítás vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél	
Kreatinin Clearance	A Rebetol adagja (naponta)
30 - 50 ml/perc	Váltakozó adagok, 200 mg illetve 400 mg másnapként
Kevesebb mint 30 ml/perc	200 mg naponta
Hemodialízis (ESRD)	200 mg naponta

Károsodott májműködés

A Rebetol és a májműködés között farmakokinetikai interakció nem mutatkozik (lásd 5.2 pont). Dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknel történő alkalmazás esetén olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírását.

Az alkalmazás módja

A Rebetolt szájon át kell adni étellel együtt.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.4, 4.6 és 5.3 pont). Fogamzóképes korú nőknél a Rebetol alkalmazása nem kezdhető el mindaddig, ameddig rendlekezésre nem áll a kezelés előtt közvetlenül végzett, negatív eredményű terhességi teszt.
- Szoptatás.
- Az anamnézisben szereplő, korábban fennálló súlyos szívbetegség, ideértve az instabil vagy kezeletlen szívbetegség az előző hat hónapban (lásd 4.4 pont).
- Haemoglobinopathiák (pl. thalassaemia, sarlósejtes anaemia).

Kérjük, olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírásában a készítményekre vonatkozó specifikus ellenjavallatokat.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Rebetolt más gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Kérjük, a kezelés megkezdése előtt olvassa el a (peg)interferon alfa Alkalmazási előírásában az alább felsorolt mellékhatások monitorozására és kezelésére vonatkozó ajánlásokat, illetve a (peg)interferon alfával összefüggő egyéb óvintézkedéseket.

A Rebetol és a (peg) interferon alfa kombinációs terápiával összefüggésben számos súlyos mellékhatás fordul elő. Ezek közé tartozik:

- Súlyos pszichiátriai és központi idegrendszeri hatások (pl.: depresszió, öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet és agresszív viselkedés, stb.)
- Gátolt növekedés gyermekeknel és serdülőknél, amely néhány betegnel visszafordíthatatlan lehet
- Thyreoidea stimuláló hormonszint- (TSH) emelkedés gyermekeknel és serdülőknél
- Súlyos szemészeti rendellenességek
- Fog- és fogágy betegségek.

Gyermekek és serdülők

Amikor az a döntés születik, hogy nem halasztják el a peginterferon alfa-2b-vel vagy az interferon alfa-2b-vel történő kombinációs kezelést a felnőttkorig, fontos figyelembe venni, hogy ez a kombinációs terápia gátolt növekedést idézett elő, amely néhány beteg esetében irreverzibilis lehet. A kezeléssel történő döntést minden beteg esetén egyénileg kell meghozni.

Hemolízis

A klinikai vizsgálatokban a haemoglobinszint 10 g/dl alá történő csökkenését észlelték Rebetol és peginterferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációjával kezelt felnőtt betegek legfeljebb 14%-ánál, illetve gyermekek és serdülők 7%-ánál. Bár a Rebetolnak nincs direkt szív-érrendszeri hatása, a Rebetol alkalmazásával összefüggésben kialakuló anaemia a szívfunkció romlását vagy a koszorúér-betegség tüneteinek súlyosbodását, illetve mindkettőt eredményezheti. Ezért a Rebetol csak elővigyázatossággal adható fennálló szívbetegség esetén (lásd 4.3 pont). A kardiális állapotot a kezelés

kezdete előtt fel kell mérni, és a kezelés alatt klinikailag monitorozni kell; romlás jelentkezése esetén a kezelést le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Szív-és érrendszer

Azokat a felnőtt betegeket, akiknek az anamnézisében pangásos szívelégtelenség, szívizominfarktus és/vagy korábbi vagy jelenleg fennálló ritmuszavar szerepel, szorosan kell monitorozni. Azoknál a betegeknél, akiknek fennálló szívbetegsége van, a kezelés előtt és alatt elektrokardiogram készítése javasolt. A szívritmuszavarok (elsősorban a supraventricularis eredetűek) rendszerint jól reagálnak a szokásos kezelésre, de a kezelés leállítása is szükséges lehet. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, melyek olyan gyermekekre vagy serdülőkre vonatkoznak, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel.

Teratogén kockázat

A Rebetollal történő kezelés megkezdése előtt az orvosnak részletesen tájékoztatnia kell a férfi- és nőbetegeket a Rebetol teratogén kockázatáról, a hatékony és folyamatos fogamzásgátlás szükségességéről, a fogamzásgátló módszerek esetleges sikertelenségéről, illetve a terhesség lehetséges következményeiről, ha az a Rebetollal történő kezelés alatt vagy azt követően fordul elő (lásd 4.6 pont). A terhesség laboratóriumi monitorozásával kapcsolatos információkat lásd a Laboratóriumi vizsgálatok részben.

Akut túlérzékenység

Ha akut túlérzékenységi reakció jelentkezik (pl. urticaria, angiooedema, bronchoconstrictio, anaphylaxia), a Rebetol alkalmazását azonnal le kell állítani, és megfelelő orvosi kezelést kell elkezdeni. Átmeneti bőrkiütések jelentkezése nem teszi szükségessé a kezelés megszakítását.

Májfunkció

Azokat a betegeket, akiknél a kezelés alatt jelentős májfunkció-eltérés alakul ki, szorosan kell monitorozni. Kérjük, olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek Alkalmazási előírásában a kezelés leállításáról és a dózismódosításról szóló ajánlásokat.

Károsodott veseműködés

A Rebetol farmakokinetikája károsodott veseműködésű betegeknél a látszólagos kreatinin-clearance csökkenése következtében változik meg. Ezért minden betegnél javasolt a veseműködés ellenőrzése a Rebetol-kezelés megkezdése előtt. A közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél jelentősen emelkedik a Rebetol plazmakoncentrációja, ezért javasolt a Rebetol adagjának módosítása, ha a felnőtt beteg kreatinin clearance-e 50 ml/percnél alacsonyabb. Nem állnak rendelkezésre vesekárosodásban szenvedő gyermekekre vonatkozó adatok (lásd 4.2 és 5.2 pont). A kezelés alatt szorosan monitorozni kell a haemoglobinné koncentrációt, és szükség esetén a korrekciójára irányuló intézkedéseket kell tenni (lásd 4.2 pont).

Immunszuppressziót fokozó képesség

Peginterferon és Rebetol azatioprinnel történő együttadását követően a 3. és 7. hét között pancytopeniát és csontvelő-szuppresszió előfordulását ismertették az irodalomban. Ez a myelotoxicitás a HCV-antivirális terápia és azatioprin együttadásának felfüggesztése után 4-6 héten belül reverzibilis volt, és nem jelentkezett egyik terápia önálló újraadásakor sem (lásd 4.5 pont).

HCV/HIV-társfertőzés

Mitokondriális toxicitás és laktacidózis:

Elővigyázatosság szükséges azoknál a HCV-vel egyidejűleg fertőződött HIV-pozitív betegeknél, akik nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor-(NRTI) (főleg ddI és d4T) kezelést és egyidejűleg interferon alfa/ribavirin-kezelést kapnak. Az NRTI-kezelést kapó HIV-pozitív betegcsoportban az orvosnak gondosan kell monitoroznia a mitokondriális toxicitás markereit és a laktacidózist Rebetol egyidejű alkalmazása esetén. További információkat lásd a 4.5 pontban.

Májdekompenzáció HCV/HIV-társfertőzésben és előrehaladott cirrhosisban szenvedő betegeknél
Társfertőzés esetén az előrehaladott cirrhosisban szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben („combined anti-retroviral treatment” = cART) részesülő betegeknél fokozott lehet a májműködés dekompenzációjának és a halálzásnak a kockázata. Egyéb, a májműködés dekompenzációjának fokozott veszélyével esetleg összefüggésbe hozható kiindulási tényezők társfertőzésben szenvedő betegeknél a didanozin-kezelés és az emelkedett szérumbilirubinszint.

A retrovírus elleni (ARV) és hepatitis elleni kezelésben egyaránt részesülő, társfertőzésben szenvedő betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani, meg kell határozni a Child-Pugh pontszámukat a kezelés alatt. Kérjük, olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek Alkalmazási előírásában a kezelés leállításáról vagy a dózismódosításról szóló ajánlásokat. A hepatitis elleni kezelést a májdekompenzáció irányában haladó betegeknél haladéktalanul le kell állítani, és az ARV-kezelést újra kell gondolni.

Hematológiai eltérések HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknél

HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő peginterferon alfa-2b/ribavirin-kezelésben és cART kezelésben részesülő betegeknél a hematológiai eltérések (neutropenia, thrombocytopenia és anaemia) kialakulásának a kockázata fokozott lehet a csak HCV-vel fertőzött betegekhez képest. Bár az eltérések nagyrésze dóziscsökkentéssel megoldható, a betegek e csoportja esetében javasolt a hematológiai paraméterek szoros ellenőrzése (lásd 4.2, alább: „Laboratóriumi vizsgálatok” és a 4.8 pont).

A Rebetollal és zidovudinnal kezelt betegeknél fokozott az anaemia kialakulásának kockázata, ezért a Rebetol és zidovudin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Alacsony CD4-sejtszámmal rendelkező betegek

A HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő betegek körében a 200 sejt/ μ l-nél alacsonyabb CD4-sejtszámmal rendelkező betegekkel kapcsolatosan a hatásosságot és biztonságosságot illetően a rendelkezésre álló adatok mennyisége korlátozott (N= 25). Az alacsony CD4-sejtszámú betegeknél ezért indokolt az elővigyázatosság.

Kérjük, olvassa el a HCV-kezeléssel párhuzamosan szedett retrovírus elleni készítmények vonatkozó Alkalmazási előírását a termékspecifikus elővigyázatossági és toxicitás-kezelési eljárásokkal kapcsolatos tudnivalók, valamint a Rebetollal esetlegesen kialakuló átfedő toxicitás miatt.

Laboratóriumi vizsgálatok

A kezelés megkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a standard hematológiai, vérkémiai vizsgálatokat (teljes vérsejtszám, minőségi vérkép, thrombocytaszám, elektrolitok, szérumkreatinin, májfunkciós vizsgálatok, húgysav) és a terhességi vizsgálatot. A következő kiindulási értékek fogadhatók el irányelveként a Rebetol-kezelés gyermekek és serdülők esetében történő megkezdése előtt:

- Haemoglobin ≥ 11 g/dl (nők); ≥ 12 g/dl (férfiak)

A laboratóriumi vizsgálatokat a kezelés 2. és 4. hetében, majd ezt követően a klinikai állapottól függően időszakosan meg kell ismételni. A HCV-RNS-t a kezelés alatt időszakosan ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

A hemolízis következtében a Rebetol-kezelés alatt a húgysavszint nőhet; ezért a köszvény kialakulásának lehetőségét a hajlamos betegeknél gondosan monitorozni kell.

Benzil-alkohol

A benzil-alkohol anafilaktoid reakciót okozhat.

A nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol metabolikus acidózist okozhat. A Rebetol máj- vagy vesebetegségben szenvedő betegeknél történő felírásakor körültekintően kell eljárni.

Nátrium

Ez a gyógyszer legfeljebb 23,8 mg nátriumot tartalmaz napi adagonként (lásd 4.2 pont 1. táblázat), ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,19%-ának felnőtteknél.

Szorbit

A szorbit befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását. A szorbit fruktózforrás; örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható.

Szacharóz

Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető. A szacharóz fogkárosodást okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Emberi és patkánymáj-mikroszómapreparátumot is használó *in vitro* vizsgálatok eredményei nem igazolták a Rebetol citokróm P450 enzim által mediált metabolizmusát. A Rebetol nem gátolja a citokróm P450 enzimeket. A toxicitási vizsgálatokból nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a Rebetol indukálja a májenzimeket. Ezért minimális a P450 enzimen alapuló interakció lehetősége.

A Rebetol inozin-monofoszfát-dehidrogenázra gyakorolt inhibitor hatása gátolhatja az azatioprin metabolizmusát, amely a 6-metilinozin monofoszfát (6-MTIMP) lehetséges felhalmozódásához vezethet, ami az azatioprinnel kezelt betegeknél myelotoxicitással társult. A pegilált alfa-interferonok és Rebetol azatioprinnel történő együttadása kerülendő. Olyan egyedi esetekben, amikor a Rebetol azatioprinnel történő együttadásának előnye indokolja a lehetséges kockázat vállalását, akkor az azatioprin egyidejű alkalmazása alatt a myelotoxicitás jeleinek felismerése érdekében szoros hematológiai monitorozás szükséges, és amennyiben jelentkeznek, az ezekkel a gyógyszerekkel végzett kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek a Rebetollal és más gyógyszerekkel, kivéve az interferon alfa-2b-t és az antacidákat.

Nem észleltek farmakokinetikai interakciókat a Rebetol és az interferon alfa-2b között egy többszörös adagú farmakokinetikai vizsgálatban.

Antacidák

A 600 mg Rebetol biohasznosulását a magnézium-, alumínium- és szimetikon-tartalmú antacidákkal történő együttadás csökkentette; az AUC_{0-12} 14%-kal csökkent. Lehetséges, hogy a biohasznosulás csökkenése ebben a vizsgálatban a ribavirin csökkent passzázsa vagy a megváltozott pH miatt következett be. Ez a kölcsönhatás nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Nukleozid-analógok

A nukleozid-analógok önmagukban vagy más nukleozidokkal kombinációban történő alkalmazása laktacidózist eredményezett. Farmakológiailag, a Rebetol emeli a purinnukleozidok foszforilált metabolitjainak mennyiségét in vitro. Ez az aktivitás fokozhatja a purinnukleozid-analógok (pl. didanozin vagy abakavir) által indukált laktacidózis kockázatát. A Rebetol és a didanozin együttadása nem javasolt. Mitokondriális toxicitást, főleg tejsavas acidózist és pancreatitist jelentettek, mely olykor halálos kimentelű volt (lásd 4.4 pont).

Az anaemia Rebetol hatására történő súlyosbodását jelentették, amikor a zidovudin a HIV-elleni kezelési séma részét képezte, azonban a pontos mechanizmus még nem tisztázott. A Rebetol és zidovudin együttes alkalmazása az anaemia kialakulásának fokozott kockázata miatt nem javasolt (lásd 4.4 pont). A már beállított retrovírus-elleni (ARV) kombinációs kezelés esetén a zidovudin helyettesítése megfontolandó. Ez főleg olyan betegeknek lenne fontos, akiknek az anamnézisében zidovudin kiváltotta anaemia szerepel.

A hosszú felezési idő miatt a Rebetol-kezelés leállítását követően két hónapig (a Rebetol ötszörös felezési idejéig) állhat fenn az interakciók lehetősége (lásd 5.2 pont).

Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a Rebetol kölcsönhatásba lép a nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal vagy a proteáz inhibitorokkal.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Nőbetegek

A Rebetolt terhes nők nem alkalmazhatják (lásd 4.3 és 5.3 pont). Mindent meg kell tenni nőknél a terhesség elkerülésére (lásd 5.3 pont). A Rebetol alkalmazása nem kezdhető el a kezelés előtt közvetlenül végzett, negatív eredményű terhességi teszttel. A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követően kilenc hónapig, és ez alatt az idő alatt havonta rutinszerűen terhességi tesztet kell végezni. Ha terhesség jön létre a kezelés alatt, vagy annak befejezését követő kilenc hónapban, a beteget tájékoztatni kell a Rebetol magzatra kifejtett jelentős teratogén veszélyéről (lásd 4.4 pont).

Férfi betegek és nőpartnereik

Mindent meg kell tenni a Rebetolt szedő férfi betegek partnereinél a terhesség elkerülésére (lásd 4.3, 4.4 és 5.3 pont). A Rebetol intracellulárisan akkumulálódik, és a szervezetből csak nagyon lassan ürül ki. Nem ismert, hogy a spermában lévő Rebetol kifejti-e potenciális teratogén vagy genotoxikus hatásait a humán embrión/magzaton. Annak ellenére, hogy hozzávetőlegesen 300 olyan, prospektíven követett terhesség adatai, ahol az apa szedett Rebetolt, az átlagpopulációhoz képest nem mutatták a fejlődési rendellenesség fokozott kockázatát, sem semmilyen specifikus fejlődési rendellenességi mintázatot, a férfi betegeknek vagy fogamzóképes nőpartnereiknek tanácsolni kell, hogy használjanak hatásos fogamzásgátló módszert a Rebetol-kezelés alatt és a kezelést követő hat hónapig. Ez idő alatt havonta rutinszerű terhességi vizsgálatot kell végezni. Azoknak a férfiaknak, akiknek a partnere terhes, óvszert kell használniuk, hogy minimálisra csökkenjen a Rebetol átjutása a partnerbe.

Terhesség

A Rebetol alkalmazása a terhesség alatt ellenjavallt. Preklinikai vizsgálatokban a Rebetol teratogénnek és genotoxikusnak bizonyult (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Rebetol kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel fennáll a lehetősége, hogy a szoptatott csecsemőnél mellékhatások alakulnak ki, a szoptatást a kezelés elkezdése előtt abba kell hagyni.

Termékenység

Preklinikai adatok:

- Fertilitás: Állatkísérletekben a Rebetol reverzibilis hatással volt a spermatogenezisre (lásd 5.3 pont).
- Teratogenitás: A Rebetol jelentős teratogén és/vagy embriotoxikus hatását észlelték minden olyan állatfajnál, amelynél megfelelő vizsgálatot folytattak, amely már a javasolt humán adag egy huszadánál jelentkezett (lásd 5.3 pont).
- Genotoxicitás: A Rebetol genotoxikus hatású (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rebetol nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket; azonban a kombinációban használt egyéb gyógyszereknek lehet ilyen hatása. Ezért azokat a betegeket, akiknél a kezelés alatt fáradtság, aluszékonyság vagy zavartság alakul ki, figyelmeztetni kell, hogy kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rebetolnál a kiemelkedő biztonságossági kérdés a terápia első heteiben jelentkező haemolyticus anaemia. A Rebetol-kezeléssel összefüggő haemolyticus anaemia a kardiális funkció és/vagy a fennálló szívbetegség romlásához vezethet. Néhány betegnél a haemolysisel összefüggő emelkedett húgysav és indirekt bilirubin értékeket is megfigyeltek.

Az ebben a részben felsorolt mellékhatások elsősorban klinikai vizsgálatokból származnak és/vagy spontán jelentett gyógyszer mellékhatások a Rebetol és az interferon alfa-2b vagy a peginterferon alfa 2b kombinációs alkalmazásakor.

Kérjük, olvassa el a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek vonatkozó Alkalmazási előírásában az ezeknél a készítményeknél jelentett további mellékhatásokat.

Gyermekek és serdülők

Peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy peginterferon alfa-2b és Rebetol kombinációval kezelt, 107 gyermek és serdülő (3-tól 17 éves korig) végzett klinikai vizsgálat során a betegek 25%-ánál volt szükség a dózis módosítására, a leggyakrabban anaemia, neutropenia és fogyás miatt. Általánosságban, a gyermekeknél és serdülőknél a mellékhatásprofil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, bár kifejezetten a gyermekekre vonatkozóan felmerültek aggályok a növekedésgátlás tekintetében. A legfeljebb 48 hétig tartó, pegilált interferon alfa-2b-vel és Rebetollal végzett kombinációs kezelés során növekedésgátlást figyeltek meg, mely egyes betegek esetében alacsonyabb testmagasságot eredményezett (lásd 4.4 pont). A fogyás és a növekedésgátlás nagyon gyakori volt a kezelés alatt (a kezelés végére a testtömeg átlagos percentil csökkenése 15 percentil, a testmagasság átlagos percentil csökkenése 8 percentil volt a kiindulási értékhez képest), valamint gátolt volt a növekedés sebessége (a betegek 70%-ánál 3-as percentilis alatt).

A kezelés befejezése utáni követés 24. hetében a testtömeg, illetve a testmagasság percentilis-értékek átlagos változása a kiindulási értékhez képest még mindig 3 percentil, illetve 7 percentil volt, és a gyermekek 20%-ánál folytatódott a gátolt növekedés (növekedés sebessége < 3 percentilis). A 107 gyermekből 94-et választottak be az 5 évig tartó, hosszú távú követéses vizsgálatba. A növekedésre gyakorolt hatás a 24 héten át kezelt gyermekeknél kisebb mértékű volt, mint a 48 héten át kezeltéknél. A kezelés előtti értékeket összehasonlítva a hosszú távú követés végén mért értékekkel, az életkorhoz viszonyított testmagasság percentilis-értéke a 24 héten át kezelt gyermekeknél 1,3-del, a 48 héten át kezelt gyermekeknél pedig 9,0-del csökkent. A kezelés előtti időszaktól az 5 évig tartó

hosszú távú követés végéig a 24 héten át kezelt gyermekek 24%-ánál (11/46) és a 48 héten át kezelt gyermekek 40%-ánál (19/48) a kezelés előtti, kiindulási értékhez képest egy 15 percentilis-értéket meghaladó, az életkoruknak megfelelő magassághoz viszonyított csökkenést mértek. A kezelés előtti időszaktól az 5 évig tartó hosszú távú követés végéig a 24 hétig kezelt gyermekek 11%-ánál (5/46) és a 48 hétig kezelt gyermekek 13%-ánál (6/48) a kezelés előtti, kiindulási értékhez képest egy 30 percentilis-értéket meghaladó, az életkoruknak megfelelő magassághoz viszonyított csökkenést mértek. A testtömeg tekintetében a kezelés előtt mért és a hosszú távú követés végén mért életkorhoz viszonyított testtömeg percentilis-érték a 24 héten át kezelt gyermekeknél 1,3-del, a 48 héten át kezelt gyermekeknél 5,5-del csökkent. A testtömegindex (BMI) tekintetében a kezelés előtt mért és a hosszú távú követés végén mért életkorhoz viszonyított testtömegindex percentilis-érték a 24 héten át kezelt gyermekeknél 1,8-del, a 48 héten át kezelt gyermekeknél 7,5-del csökkent. Az átlagos magasság percentil-csökkenés a hosszú távú követés első évének végén különösen a pubertáskorú gyermekeknél volt a legjelentősebb. A testmagasság, testtömeg és testtömegindex Z-pontszámának kezelés alatt megfigyelt csökkenése a normál populációval összehasonlítva a 48 héten keresztül kezelt gyermekeknél nem teljesen állt helyre a hosszú távú követés végére (lásd 4.4 pont).

E vizsgálat kezelési fázisában a leggyakoribb mellékhatás az összes beteg vonatkozásában a lázas állapot (80%), a fejfájás (62%), a neutropenia (33%), a kimerültség (30%), az anorexia (29%) és az injekció beadásának helyén jelentkező erythema (29%) volt. Mindössze egyetlen beteg szakította meg a kezelést egy mellékhatás miatt (thrombocytopenia). A vizsgálat során jelentett mellékhatások többsége súlyosság tekintetében enyhe, vagy közepes volt. Súlyos mellékhatásokat az esetek 7%-ában (8/107) jelentettek az összes beteg vonatkozásában, melyek közé a következők tartoztak: fájdalom az injekció beadásának helyén (1%), végtagfájdalom (1%), fejfájás (1%), neutropenia (1%), és lázas állapot (4%). Jelentős, kezeléssel összefüggő mellékhatások a betegcsoportban a következők voltak: idegesség (8%), agresszió (3%), düh (2%), depresszió/depressziós hangulat (4%) és hypothyreosis (3%), valamint 5 beteg részesült levothyroxin-kezelésben hypothyreosis/emelkedett TSH miatt.

Interferon alfa-2b-vel kombinációban

Több klinikai vizsgálatban, melyet 118, 3 és 16 év közötti interferon alfa-2b és Rebetol kombinációval kezelt gyermekek és serdülőn végeztek, a mellékhatások miatt a kezelést a betegek 6%-a hagyta abba. Általánosságban, a mellékhatásprofil a vizsgált, korlátozott méretű, gyermekekből és serdülőkből álló populációban hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azonban van egy specifikus gyermekgyógyászati szempont a növekedés gátlására vonatkozóan, ugyanis a testmagasság percentil (átlagos percentil-csökkenés 9) és a testsúly percentil (átlagos percentil-csökkenés 13) csökkenését észlelték a kezelés alatt. A kezelést követő 5 éves követés során a gyermekek átlagos magassága 44 percentil volt, mely alacsonyabb, mint a normatív populáció középértéke és alacsonyabb, mint amekkora az átlagos kiindulási magasságuk volt (48 percentil). A 97 gyermekből 20-nál (21%) > 15-tel csökkent a magasság percentil, 20-ból 10 gyermeknél > 30-cal csökkent a magasság percentil a kezelés kezdetétől a hosszú távú (legfeljebb 5 év) követés végéig. E gyermekek közül 14-nek állt rendelkezésre a végleges felnőttkori testmagasság adata, mely azt mutatja, hogy 10-12 évvel a kezelés befejezése után közülük 12-nél továbbra is fennáll a 15 percentilis-értéket meghaladó testmagasság deficit. A legfeljebb 48 hétig tartó interferon alfa-2b és Rebetol kombinációs kezelés során növekedésgátlást figyeltek meg, mely egyes betegek esetében alacsonyabb végleges, felnőttkori testmagasságot eredményezett. A kiindulástól a hosszú távú követés végéig mért átlagos magasság percentil-csökkenés különösen a pubertáskorú gyermekeknél volt a legjelentősebb (lásd 4.4 pont).

Továbbá öngyilkossági készletet vagy kísérletet gyakrabban jelentettek, mint felnőtt betegeknek (2,4%, ill. 1%) a kezelés alatt és a kezelés utáni 6 hónapos követés során. A felnőtt betegekhez hasonlóan a gyermekek és serdülők is tapasztaltak egyéb pszichiátriai mellékhatásokat (pl. depresszió, érzelmi labilitás és aluszékonyság) (lásd 4.4 pont). Ezenkívül, a felnőtt betegekkel összehasonlítva gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkezett elváltozás az injekció beadásának helyén, valamint lázas állapot, anorexia, hányás és érzelmi labilitás. A dózis módosítására a betegek 30%-ánál volt szükség, leggyakrabban anaemia és neutropenia miatt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása (gyermekek és serdülők)

Az **4. táblázatban** felsorolt mellékhatások a két, gyermekekkel és serdülőkkel végzett, interferon alfa-2b-t, vagy peginterferon alfa-2b-t és Rebetolt alkalmazó, multicentrikus klinikai vizsgálatok során tapasztaltakon alapulnak. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat	
A gyermekekkel és serdülőkkel, Rebetol és interferon alfa-2b, vagy peginterferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran, gyakran és nem gyakran jelentett mellékhatások	
Szervrendszer	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori:	Vírusfertőzés, pharyngitis
Gyakori:	Gombás fertőzés, bakteriális fertőzés, pulmonalis fertőzés, nasopharyngitis, Streptococcus okozta pharyngitis, otitis media, sinusitis, fogtályog, influenza, oralis herpes, herpes simplex, húgyúti fertőzés, vaginitis, gastroenteritis
Nem gyakori:	Pneumonia, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Gyakori:	Neoplazma (nem meghatározott)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia, neutropenia
Gyakori:	Thrombocytopenia, lymphadenopathia
Endokrin betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hypothyreosis
Gyakori:	Hyperthyreosis, virilismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia, fokozott étvágy, csökkent étvágy
Gyakori:	Hypertriglyceridaemia, hyperurikaemia
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori:	Depresszió, álmatlanság, érzelmi labilitás
Gyakori:	Öngyilkossági gondolatok, agresszió, zavartság, érzelmi labilitás, viselkedési zavar, izgatottság, somnambulismus, szorongás, hangulatingadozás, nyugtalanság, idegesség, alvászavar, szokatlan álmok, apátia
Nem gyakori:	Abnormális viselkedés, lehangoltság, érzelmi zavar, szorongás, rémálmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés
Gyakori:	Hyperkinesis, tremor, dysphonia, paresthaesia, hypaesthesia, hyperaesthesia, koncentrációs zavar, aluszékonyság, figyelemzavar, rossz alvásminőség
Nem gyakori:	Neuralgia, lethargia, psychomotoros hiperaktivitás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Conjunctivitis, szemfájdalom, látászavar, könnymirigy-rendellenesség
Nem gyakori:	Conjunctivalis bevérzés, szemviszketés, keratitis, homályos látás, photophobia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Tachycardia, palpitatio

4. táblázat A gyermekekkel és serdülőkkel, Rebetol és interferon alfa-2b, vagy peginterferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran, gyakran és nem gyakran jelentett mellékhatások	
Szervrendszer	Mellékhatások
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Sápadtság, kipirulás
Nem gyakori:	Hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspnoe, tachypnoe, epistaxis, köhögés, orrdugulás, orriritáció, rhinorrhoea, tüszögés, pharyngolaryngealis fájdalom
Nem gyakori:	Sípoló légzés, nasalis discomfort érzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hasi fájdalom, fájdalom a has felső részében, hányás, hasmenés, hányinger
Gyakori:	Szájfekély, stomatitis ulcerosa, stomatitis, stomatitis aphtosa, dyspepsia, cheilitis, glossitis, gastrooesophagealis reflux, végbéltbetegségek, emésztőrendszeri zavarok, székrekedés, laza széklet, fogfájás, fogbetegségek, gyomortáji discomfort érzés, orális fájdalom
Nem gyakori:	Gingivitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Kóros májfunkció
Nem gyakori:	Hepatomegalia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, bőrküütés
Gyakori:	Pruritus, fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrküütés, ekzema, hyperhidrosis, acne, bőrelváltozás, körömmeltérés, bőrelszíneződés, bőrszárazság, erythema, bevérzések
Nem gyakori:	Pigmentáció-zavar, atópiás dermatitis, hámlás
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Gyakori:	Végtagfájdalom, hátfájás, izom contractura
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Enuresis, mictiós zavar, vizelet-inkontinencia, proteinuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	Lányok: amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavar, hüvelybetegség, Fiúk: herefájdalom
Nem gyakori:	Lányok: dysmenorrhoea
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Fáradtság, hidegrázás, lázas állapot, influenzaszerű megbetegedés, asthenia, rossz közérzet, ingerlékenység
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, ödéma, fázás
Nem gyakori:	Mellkasi discomfort, arcfájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Növekedés ütemének csökkenése (testmagasság- és/vagy testsúlycsökkenés korosztályhoz képest)
Gyakori:	Emelkedett szérum TSH-szint, emelkedett thyroglobulin-szint
Nem gyakori:	Thyroidea-elleni antitest pozitivitás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Repedezett bőr

4. táblázat	A gyermekekkel és serdülőkkel, Rebetol és interferon alfa-2b, vagy peginterferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során nagyon gyakran, gyakran és nem gyakran jelentett mellékhatások	
	Szervrendszer	Mellékhatások
	Nem gyakori:	Contusio

A Rebetol/peginterferon alfa-2b klinikai vizsgálatok során tapasztalt laboratóriumi értékekbeli változások legtöbbször enyhék, vagy közepes mértékűek voltak. Haemoglobinszint csökkenés, fehérvérsejtszám csökkenés, thrombocytaszám csökkenés, neutrophilszám csökkenés és bilirubinszint emelkedés esetén dóziscsökkentést, vagy a kezelés végleges leállítását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont). Míg a Rebetol és peginterferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során a laboratóriumi értékek változását figyelték meg egyes betegeknél, ezek az értékek néhány héttel a kezelés befejezése után visszatértek a kiindulási szintre.

Felnőttek

A Rebetol kapszula és interferon alfa-2b vagy pegilált interferon alfa-2b kombinációval egy évig kezelt felnőtt betegek esetében a 10%-nál nagyobb gyakorisággal jelentett mellékhatásokat a gyermekeknél és serdülőknél is észlelték. A mellékhatásprofil alacsonyabb gyakoriságok esetén is hasonló volt.

Ribavirin alkalmazása direkt antivirális szerekkel (DAA) kombinációban

DAA és ribavirin kombinációjával felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok elemzése alapján a ribavirinnel összefüggésben azonosított leggyakoribb mellékhatások az anaemia, a hányinger, a hányás, az asthenia, a fáradtságérzés, az álmatlanság, a köhögés, a dyspnoe, a pruritus és a bőrkiütés. Az anaemia kivételével e mellékhatások többsége nem volt súlyos, és a kezelés abbahagyása nélkül rendeződött.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása (felnőttek)

Az **5. táblázatban** felsorolt mellékhatások az 1 éven keresztül kezelt felnőtt naiv betegeknél végzett klinikai vizsgálatokból szerzett, valamint a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján. Bizonyos mellékhatások, melyeket általánosságban az interferon-terápiának tulajdonítanak, de a hepatitis C terápiájával kapcsolatosan jelentettek (Rebetollal kombinációban), tájékoztatásul szintén felsorolásra kerültek az **5. táblázatban**. Az interferon vagy peginterferon monoterápiának tulajdonítható mellékhatásoknak a peginterferon alfa-2b és interferon alfa-2b Alkalmazási előírásában is utána lehet nézni. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\,000$); nem ismert. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat	A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követően a Rebetol és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
	Szervrendszer	Mellékhatások
	Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
	Nagyon gyakori:	Vírusinfekció, pharyngitis
	Gyakori:	Bakteriális fertőzés (a szepszist is beleértve), gombás fertőzés, influenza, légúti fertőzés, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rhinitis, húgyúti fertőzés
	Nem gyakori:	Alsó légúti fertőzés
	Ritka:	Pneumonia*
	Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	

5. táblázat	A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatal követően a Rebetol és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel kapcsolatosan jelentett mellékhatások
Szervrendszer	Mellékhatások
Gyakori:	Nem meghatározott neoplazma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anaemia, neutropenia
Gyakori:	Haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphadenopathia, lymphopenia
Nagyon ritka:	Aplasticus anaemia*
Nem ismert:	Tiszta vörösvértest-aplasia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, thromboticus thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Gyógyszer-túlérzékenység
Ritka:	Sarcoidosis*, rheumatoid arthritis (új, illetve súlyosbodó)
Nem ismert:	Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma, szisztémás lupus erythematosus, vasculitis, akut túlérzékenységi reakciók, beleértve az urticariát, angio-oedemát, bronchospasmust, anafilaxiát
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypothyreosis, hyperthyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Anorexia
Gyakori:	Hyperglykaemia, hyperuricaemia, hypocalcaemia, dehydratio, fokozott étvágy
Nem gyakori:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia*
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori:	Depresszió, szorongás, érzelmi labilitás, álmatlanság
Gyakori:	Öngyilkossági gondolatok, pszichózis, erőszakos viselkedés, zavartság, izgatottság, düh, hangulatváltozás, viselkedészavar, idegesség, alvászavar, libidócsökkenés, apathia, szokatlan álmok, sírás
Nem gyakori:	Öngyilkossági kísérlet, pánikroham, hallucináció
Ritka:	Bipoláris zavar*
Nagyon ritka:	Öngyilkosság*
Nem ismert:	Gyilkos gondolatok*, mánia*, mentális status megváltozása
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás, szédülés, szájszárazság, koncentrációs zavar
Gyakori:	Amnesia, memóriazavar, ájulás, migrén, ataxia, paraesthesia, dysphonia, ízérzés elvesztése, hypaesthesia, hyperaesthesia, hypertonia, aluszékonyság, figyelemzavar, tremor, ízérzés zavara
Nem gyakori:	Neuropathia, perifériás neuropathia
Ritka:	Konvulzió
Nagyon ritka:	Cerebrovascularis vérzés*, cerebrovascularis ischaemia*, encephalopathia*, polyneuropathia*
Nem ismert:	Facialis paresis, mononeuropathiák
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Látászavar, homályos látás, conjunctivitis, szemirritáció, szemfájdalom, rendellenes látás, könnymirigy-rendellenesség, szemszárazság

5. táblázat A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követően a Rebetol és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszer	Mellékhatások
Ritka:	Retinabevérzés*, retinopathia (beleértve a maculaoedemát)*, arteria retinae elzáródás*, vena retinae elzáródás*, látóideg-gyulladás*, papillooedema*, látásélesség-csökkenés, ill. látótérkiesés*, retinalis exudátumok
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori:	Szédülés, halláskárosodás/-vesztés, tinnitus, fülfájás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Palpitatio, tachycardia
Nem gyakori:	Myocardialis infarctus
Ritka:	Cardiomyopathia, arrhythmia*
Nagyon ritka:	Cardialis ischaemia*
Nem ismert:	Pericardialis folyadékgyülem*, pericarditis*
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypotonia, hypertonia, kipirulás
Ritka:	Vasculitis
Nagyon ritka:	Perifériás ischaemia*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Dyspnoe, köhögés
Gyakori:	Orrvérzés, légzőszervi rendellenesség, légúti congestio, sinus congestio, nasalis congestio, rhinorrhea, fokozott felsőlégúti váladékozás, pharyngolaryngealis fájdalom, inproductív köhögés
Nagyon ritka:	Tüdőinfiltrátumok*, pneumonitis*, interstitialis pneumonitis*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom
Gyakori:	Stomatitis ulcerosa, stomatitis, szájfekélyek, colitis, fájdalom a has jobb felső negyedében, dyspepsia, gastroesophagealis reflux*, glossitis, cheilitis, abdominalis distensio, fogínyvérzés, gingivitis, laza széklet, fogrendellenesség, székrekedés, flatulentia
Nem gyakori:	Pancreatitis, szájüregi fájdalom
Ritka:	Ischaemiás colitis
Nagyon ritka:	Colitis ulcerosa*
Nem ismert:	Fogágybetegségek, fogbetegségek, a nyelv pigmentációja
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Hepatomegalia, icterus, hyperbilirubinaemia*
Nagyon ritka:	Hepatotoxicitás (beleértve a halálos kimenetelt)*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Alopecia, pruritus, bőrszárazság, bőrkiütés
Gyakori:	Psoriasis, súlyosbodó psoriasis, ekzema, fényérzékenységi reakció, maculopapulosus bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, éjszakai izzadás, hyperhidrosis, dermatitis, acne, furunculus, erythema, urticaria, bőrelváltozás, bevérvések, fokozott verejtékezés, rendellenes hajszerkezet, körömtérek*

5. táblázat A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követően a Rebetol és pegilált interferon alfa-2b vagy interferon alfa-2b kombinációs kezeléssel kapcsolatosan jelentett mellékhatások	
Szervrendszer	Mellékhatások
Ritka:	Cutan sarcoidosis
Nagyon ritka:	Stevens–Johnson-szindróma*, toxikus epidermalis necrolysis*, erythema multiforme*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia, mozgásszervi fájdalom
Gyakori:	Arthritis, hátfájás, izomgörcsök, végtagfájdalom
Nem gyakori:	Csontfájdalom, izomgyengeség
Ritka:	Rhabdomyolysis*, myositis*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Gyakori vizelés, polyuria, kóros vizelet
Ritka:	Veseelégtelenség, beszűkült vesefunkció*
Nagyon ritka:	Nephrosis szindróma*
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori:	<u>Nők:</u> amenorrhoea, menorrhagia, menstruációs zavarok, dysmenorrhoea, emlőfájdalom, petefészek-rendellenesség, hüvely-rendellenesség. <u>Férfiak:</u> impotencia, prostatitis, erectilis dysfunctio. Szexuális zavarok (k.m.n.)*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Fáradtság, hidegrázás, lázas állapot, influenza-szerű megbetegedés, asthenia, ingerlékenység
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, mellkasi discomfort, perifériás oedema, rossz közérzet, abnormális érzés, szomjúság
Nem gyakori:	Arcvizenyő
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Fogyás
Gyakori:	Szívzörej

* Tekintettel arra, hogy a Rebetolt mindig egy alfa-interferon készítménnyel együtt adták, s a fenti lista a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatásokat is tartalmazza, melyeknél a gyakoriság pontos meghatározása nem lehetséges, a megadott gyakoriság a Rebetol és (pegilált vagy nem pegilált) interferon alfa-2b kombinációval végzett klinikai vizsgálatokból származik.

A kiválasztott mellékhatások leírása

A hemolízissel összefüggésben a húgysav- és indirekt bilirubinértékek emelkedését figyelték meg néhány olyan betegnél, akiket Rebetol és interferon alfa-2b kombinációjával kezeltek klinikai vizsgálatokban, de ezek az értékek visszatértek a kiindulási értékre a kezelés befejezését követő négy héten belül.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az interferon alfa-2b-vel kombinált Rebetollal végzett klinikai vizsgálatokban jelentett legnagyobb túlادagolás esetén 10 g Rebetolt (50 × 200 mg kapszula) és 39 millió NE interferon alfa-2b-t (13 db

3 millió NE-es subcutan injekció) vett be, illetve adott be egy beteg egy nap alatt öngyilkossági kísérlet során. A beteget két napig sürgősségi szobában figyelték meg, és ez alatt az idő alatt a túlادagolásból származó mellékhatást nem észleltek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, HCV-fertőzés elleni antivirális szerek, ATC-kód: J05AP01.

Hatásmechanizmus

A ribavirin (Rebetol) egy szintetikus nukleozid-analóg, amelynek *in vitro* aktivitása van bizonyos RNS- és DNS-vírusokkal szemben. Nem ismert, hogy milyen mechanizmuson keresztül fejti ki a hatását a HCV-vel szemben a Rebetol egyéb gyógyszerekkel kombinációban. A szájon át szedhető Rebetol monoterápiát számos klinikai vizsgálatban vizsgálták a krónikus hepatitis C-fertőzés kezelésére. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredménye azt mutatta, hogy a Rebetol-monoterápia nem hatott a hepatitis vírus (HCV-RNS) eliminációjára, és nem javította a máj hisztológiáját 6-tól 42 hónapos kezelés és 6 hónapos követés során.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A jelenlegi Alkalmazási előírásban csak a Rebetol alkalmazásának eredeti, (peg)interferon alfa-2b-vel végzett fejlesztéséből származó leírása szerepel részletesen.

Gyermekek és serdülők

Rebetol peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy multicentrikus vizsgálatba 3 és 17 év közötti, kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeket és serdülőt választottak be, akiknél kimutatható volt a HCV-RNS, és naponta 15 mg/ttkg Rebetollal kezelték őket heti egyszeri 60 µg/m² pegilált interferon alfa-2b-vel kombinálva, a HCV genotípusától és a vírusterheléstől függően 24 vagy 48 héten keresztül. A kezelés befejezése után minden beteget 24 hétig követtek. Az összesen 107, kezelésben részesült beteg 52%-a lány, 89%-a fehérbőrű, 67%-a 1-es HCV genotípusú és 63%-a 12 évesnél fiatalabb volt. A bevont betegpopuláció főleg enyhe, közepesen súlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A nemkívánatos mellékhatások lehetősége miatt, valamint mivel nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, a Rebetol és peginterferon alfa-2b kombináció előny/kockázat arányát ebben a populációban gondosan mérlegelni kell. (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pont). A vizsgálati eredményeket a **6. táblázat** foglalja össze.

6. táblázat Tartós virológiai válaszarány (n ^{a,b} (%)) a korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél genotípusonként és a kezelés időtartama szerint – Minden beteg n = 107		
	24 hét	48 hét
Minden genotípus	26/27 (96%)	44/80 (55%)
1-es genotípus	-	38/72 (53%)
2-es genotípus	14/15 (93%)	-
3-as genotípus ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
4-es genotípus	-	4/5 (80%)

a: A kezelésre adott válasz definíciója a HCV-RNS-szint kimutathatóságának hiánya volt a kezelés befejezését követő 24. héten, a kimutathatóság alsó határa = 125 IU/ml.

b: n = a kezelésre reagálók száma/az adott genotípussal rendelkező betegek száma, és a hozzárendelt kezelési időtartam.

c: Az alacsony vírusterheltséggel bíró (< 600 000 NE/ml), 3-as genotípusú betegeket 24 hétig kezelték, a magas vírusterheltséggel bírókat (≥ 600 000 NE/ml) pedig 48 hétig.

Rebetol interferon alfa-2b-vel kombinációban

Olyan 3 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket vontak be két multicentrikus vizsgálatba, akik kompenzált krónikus hepatitis C-ben szenvedtek, és akiknél HCV-RNS volt kimutatható (kutatási RT-PCR-assay-t alkalmazó központi laboratórium által); a betegek naponta 15 mg/ttkg Rebetolt és hetente három alkalommal 3 millió NE/m² interferon alfa-2b-t kaptak egy éven át, majd a betegeket a kezelés után 6 hónapig követték. Összesen 118 beteget vontak be: 57% fiú, 80% fehér bőrű, 78% 1-es genotípusú és 64% ≤ 12 éves. A bevont betegpopuláció főleg enyhe illetve közepesen súlyos hepatitis C-ben szenvedő gyermekekből állt. A két multicentrikus vizsgálatban a tartós virológiai válasz aránya a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt, mint a felnőtteknél. (lásd 7. táblázat). A nemkívánatos mellékhatások lehetősége miatt, valamint mivel ebben a két multicentrikus vizsgálatban nem áll rendelkezésre adat olyan gyermekek esetében, akiknél a betegség progressziója súlyos, a ribavirin és interferon alfa-2b kombináció előny/kockázat arányát ebben a populációban gondosan mérlegelni kell (lásd 4.1, 4.4 és 4.8 pont). A vizsgálati eredményeket a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat Tartós virológiai válasz: korábban nem kezelt gyermekeknél és serdülőknél	
	Rebetol 15 mg/ttkg/nap + interferon alfa-2b 3 MNE/m² hetente háromszor
Összesített válaszarány ^a (n=118)	54 (46%)*
1-es genotípus (n=92)	33 (36%)*
2-es, 3-as, 4-es genotípus (n=26)	21 (81%)*

*A betegek száma (%)

a. Meghatározása: HCV-RNS kutatási RT-PCR-assay alkalmazásával a kimutathatósági szint alatt van a kezelés végén és az követési periódus során

Hosszú távú hatásossági adatok

Rebetol peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy 5 évig tartó hosszú távú, megfigyelésen alapuló, követéses klinikai vizsgálatba 94, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekkorú beteget vontak be egy multicentrikus vizsgálatban végzett kezelés után. Közülük 63 mutatott tartós virológiai választ. A vizsgálat célja az volt, hogy évenként felmérjék a tartós virológiai válasz („sustained virologic response” SVR) időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását azoknál a betegeknél, akik a 24 hétig tartó, illetve a 48 hétig tartó interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés befejezése után 24 héttel tartós virológiai válaszdónak bizonyultak. Az 5. év végére az összes bevásztott beteg 85%-a (80/94), illetve a tartós virológiai választ mutatók 86%-a (54/63) fejezte be a vizsgálatot. A tartós virológiai választ mutató gyermekkorú betegek közül egyiknél sem jelentkezett relapszus az 5 évig tartó követés ideje alatt.

Rebetol peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

Egy 5 évig tartó hosszú távú, megfigyelésen alapuló, követéses klinikai vizsgálatban 97 krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermekgyógyászati beteget vontak be azt követően, hogy részt vettek a korábban említett két multicentrikus klinikai vizsgálatban. A bevont betegek hetven százaléka (68/97) fejezte be a vizsgálatot, akik közül 75% (42/56) tartós választ mutatónak bizonyult. A vizsgálat célja az volt, hogy felmérjék a tartós virológiai válasz időtartamát, valamint a folytonos vírusnegativitásnak a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását azoknál a betegeknél, akik a 48 hetes interferon alfa-2b és ribavirin-kezelés 24. hete után tartós virológiai válaszdónak bizonyultak. Az interferon alfa-2b és

ribavirin-kezelés befejezése utáni hosszú távú követés során egy kivétellel minden gyermekgyógyászati beteg tartós virológiai választ mutató maradt.

A folyamatos tartós válasz 5 éves időtartamú meglétének Kaplan-Meier-féle becslése az interferon alfa-2b és ribavirin-kezelésben részesült gyermekgyógyászati betegekre vonatkoztatva 98% [95%-os CI: 95%, 100%]. Ezen felül az követés 24. hetében normális GPT(ALAT)-szinttel rendelkezők 98%-ánál (51/52) fennmaradt a normális GPT(ALAT)-szint az utolsó vizitkor is.

A krónikus HCV-fertőzés nem pegilált interferon alfa-2b-vel és Rebetollal történő kezelését követő tartós virológiai válasz a vírus hosszú távú eliminálását eredményezi, ami a hepaticus fertőzés megszűnését és a krónikus HCV-fertőzés klinikai „gyógyulását” jelenti. Ez azonban nem zárja ki hepaticus események kialakulását cirrhotikus betegek esetében (beleértve a hepatocarcinómát).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egy egészséges felnőtt alanyokon, egyszeri dózisu ribavirinnel végzett, keresztezett vizsgálatban a kapszula és a belsőleges oldatos kiszerelési forma bioekvivalensnek bizonyult.

Felszívódás

A ribavirin egyetlen adag orális adását követően gyorsan felszívódik (átlagos $T_{max} = 1,5$ óra), amit gyors megoszlás és elnyújtott eliminációs fázis követ (egyetlen adag abszorpció, megoszlási és eliminációs felezési ideje rendre 0,05, 3,73, illetve 79 óra). Az abszorpció kiterjedt, a radioizotóppal jelölt adag körülbelül 10%-a választódik ki a széklettel. Az abszolút biohasznosulás azonban körülbelül 45%-65%, ami valószínűleg a first pass metabolizmus következménye. Lineáris kapcsolat van az adag és az AUC_{0-t} között egyszeri 200-1200 mg közötti ribavirin-adagot adva. A megoszlási térfogat körülbelül 5000 l. A ribavirin nem kötődik plazmafehérjékhez.

Eloszlás

A ribavirin nem plazma kompartmentekbe történő transzportját a legkiterjedtebben vörösvértestekben vizsgálták, és kimutatták, hogy elsődlegesen egy e_s -típusú ekvibratív nukleozid-transzporternek köszönhető. Ez a típusú transzporter gyakorlatilag minden sejttípuson jelen van, és ez lehet felelős a ribavirin nagy megoszlási térfogatáért. A teljes vér: plazma ribavirin-koncentráció aránya körülbelül 60:1; a ribavirin nagy része a teljes vérben erythrocytákban szekvesztrálódott ribavirin-nukleotidok formájában van jelen.

Biotranszformáció

A ribavirinnek két fő anyagcsereútja van: 1) egy reverzibilis foszforilációs út; 2) egy lebomlási út, amihez hozzátartozik a deriboziláció és az amidhidrolízis, amelynek eredménye egy triazol karboxisav metabolit. Mind a ribavirin és triazol karboxamidja, mind a triazol karboxilsav metabolitok a vesén keresztül választódnak ki.

Kimutatták, hogy a ribavirin farmakokinetikája jelentős egyének közötti és egyénen belüli variabilitást mutat egyetlen orális adag adását követően (az egyénen belüli variabilitás körülbelül 30% az AUC és a C_{max} esetében is), ami valószínűleg a jelentős first pass metabolizmus és a vérkompartmentek közötti és azokból kifelé irányuló transzfer következménye.

Elimináció

Több adag alkalmazását követően a ribavirin jelentős mértékben kumulálódik a plazmában, a több adaghoz tartozó $AUC_{12óra}$ hatszorosa az egy adaghoz tartozónak. Napi kétszeri 600 mg-os orális adagolást követően az egyensúlyi állapot körülbelül négy hét múlva alakul ki, az átlagos egyensúlyi plazmakoncentráció pedig körülbelül 2200 ng/ml. Az adagolás leállítását követő felezési idő körülbelül 298 óra volt, ami feltehetően a nem plazma kompartmentekből származó lassú eliminációra utal.

Bejutása az ondófoliadékba

Vizsgálták a ribavirin ondófoliadék útján történő átadását. A ribavirin koncentrációja az ondófoliadékban körülbelül 2-szer magasabb, mint a szérumban. Mindazonáltal, felbecsülve a ribavirin nemi érintkezést követő szisztémás expozícióját kezelt betegek partnernőiben, azt találták, hogy annak szintje messze elmaradt a ribavirin terápiás plazmakoncentrációjától.

Az étkezés hatása

A ribavirin egyetlen orális adagjának biohasznosulása nőtt, ha nagy zsírtartalmú élelmiszerrel alkalmazták (az AUC_{tr} és a C_{max} is 70%-kal nőtt). Lehetséges, hogy a biohasznosulás növekedése ebben a vizsgálatban a ribavirin passzázásának a csökkenése vagy a megváltozott pH miatt következett be. Az egyszeri adagokkal végzett vizsgálatok eredményeinek a klinikai jelentősége nem ismert. A kulcsfontosságú klinikai hatásossági vizsgálatban a betegeket utasították, hogy a ribavirint étkezés közben vegyék be, hogy maximális ribavirin-koncentrációt érjenek el.

Veseműködés

A közzétett adatok alapján a ribavirin egyadagos farmakokinetikája (az AUC_{tr} és C_{max} is nőtt) a károsodott veseműködésű betegeknél a kontroll vizsgálati személyekkel (kreatinin clearance > 90 ml/perc) összehasonlítva megváltozott. A kontroll vizsgálati személyekkel összehasonlítva az átlag AUC_{tr} háromszoros volt azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknek a kreatinin clearance-e 10 és 30 ml/perc között volt. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknek a kreatinin clearance-e 30 és 50 ml/perc között volt, az AUC_{tr} kétszeres volt a kontroll vizsgálati személyekéhez képest. Ez valószínűleg a látszólagos clearance csökkenésének következménye ezeknél a betegeknél. A ribavirin-koncentrációt a hemodialízis nem változtatja meg alapvetően.

Májműködés

A ribavirin egyadagos farmakokinetikája enyhe, mérsékelt vagy súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknél (Child-Pugh klasszifikáció A, B vagy C) a normál kontrolloknál észleltekhöz hasonló.

Gyermekek és serdülők

Rebetol peginterferon alfa-2b-vel kombinációban

A Rebetol és a peginterferon alfa-2b ismételt dózisának farmakokinetikai tulajdonságait krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél egy klinikai vizsgálat során értékelték. A testfelületre számított, 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hét}$ mennyiségű peginterferon alfa-2b dózist kapó gyermekeknél és serdülőknél az expozíció log-transzformált becslt aránya az adagolás ideje alatt várhatóan 58% (90% CI: 141-177%), magasabb, mint ami az 1,5 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{hét}$ adagban részesülő felnőttek esetében volt megfigyelhető. A Rebetol farmakokinetikája (normalizált dózis mellett) ebben a vizsgálatban hasonló volt a korábbi, Rebetol és interferon alfa-2b kombinációval, gyermekeken és serdülőknél végzett vizsgálatok esetén jelentettekhez.

Rebetol interferon alfa-2b-vel kombinációban

A Rebetol kapszula és interferon alfa-2b többszörös dóziszú farmakokinetikai tulajdonságait 5-16 év közötti, krónikus hepatitis C-ben szenvedő gyermeknél és serdülőknél a **8. táblázat** foglalja össze. A Rebetol és interferon alfa-2b (normalizált dóziszú) farmakokinetikája felnőtteknél és gyermekeknél, illetve serdülőknél hasonló.

PARAMÉTER	Rebetol 15 mg/tkg/nap két részre osztva (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MNE/m ² hetente háromszor (n = 54)
T _{max} (óra)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)

Látszólagos clearance l/óra/ttkg	0,27 (27)	Nem vizsgálták
----------------------------------	-----------	----------------

*AUC₁₂ (ng óra/ml) a Rebetol esetében; AUC₀₋₂₄ (NE óra/ml) az interferon alfa-2b esetében

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ribavirin

A ribavirin embriotoxikus vagy teratogén vagy mindkettő, jóval a javasolt humán adagok alatti adagokban minden vizsgált állatfajban. A koponya, a szájpad, a szem, az állcsont, a végtagok, a csontváz és az emésztőrendszer fejlődési rendellenességeit észlelték. A teratogén hatások incidenciája és súlyossága a ribavirin adagjának emelésével nőtt. A magzatok és az utódok túlélése csökkent.

Egy juvenilis patkányokon végzett toxicitási vizsgálat során 7 napostól 63 napos korig 10, 25 és 50 mg/ttkg ribavirinnel kezelt patkánykölyköknél dóziszfüggő növekedés-lassulást figyeltek meg, mely kis mértékű testsúly-, koponya-far távolság- és csont hosszúság-csökkenésben nyilvánult meg. A felépülési periódus végén a kontrollcsoporthoz viszonyítva, a hímeknél minden dózis esetén, a nőstényeknél pedig a két legmagasabb dózissal a tibia- és a femurméret-különbségek minimálisak, de statisztikailag szignifikánsak voltak. Hisztopatológiai csonteltéréseket nem figyeltek meg. Az idegrendszer- és a viselkedés, illetve a reprodukciós rendszer fejlődésére gyakorolt, ribavirin okozta hatásokat nem észlelték. A patkánykölyköknél elért plazmakoncentrációk a humán terápiás adaggal elért plazmakoncentrációk alatt voltak.

A vörösvértettek a ribavirin toxicitásának elsődleges célpontjai állatkísérletekben. Az anaemia röviddel az adagolás elkezdése után kialakul, de a kezelés leállítását követően gyorsan megszűnik.

Három és 6 hónapos, egereken végzett vizsgálatokban, amelyekben a ribavirin herére és spermiumokra kifejtett hatását vizsgálták, a spermiumokban 15 mg/ttkg-os és e fölötti adagokban jelentkeztek rendellenességek. Ezek az adagok az állatoknál olyan szisztémás expozíciót okoznak, ami jóval az emberben kialakult alatt van terápiás adagok alkalmazása esetén. A kezelés leállítását követően, a ribavirin által kiváltott testicularis toxicitás egy vagy két spermatogenetikus ciklus után szűnt meg (lásd 4.6 pont).

A genotoxicitási vizsgálatok kimutatták, hogy a ribavirinnek van genotoxikus aktivitása. A ribavirin aktív volt a Balb/3T3 *in vitro* transzformációs assay-ben. A genotoxikus aktivitást megfigyelték egérlimfoma-assay-ben, és 20-200 mg/ttkg közötti adagokban egy egérmicronucleus-assay-ben is. Egy domináns letális assay patkányokban negatív volt, ami azt mutatja, hogy ha kialakult is mutáció patkányokban, azokat a hím gaméták nem vitték át.

A hagyományos karcinogénitási vizsgálatok rágcslókban, amelyekben alacsony expozíciót hasonlítottak össze terápiás körülmények között kialakuló humán expozícióval (0,1-es faktor patkányoknál és 1-es egereknél), a ribavirin tumorképző hatását nem igazolták. Ezenkívül, egy 26 hetes karcinogénitási vizsgálatban, amelyben heterozigóta p53(+/-) egérmodellt használtak, a ribavirin nem okozott daganatokat a maximálisan tolerált 300 mg/ttkg-os adagban (a plazmaexpozíciós faktor körülbelül 2,5-szerese a humán expozíciónak). Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a ribavirinnek emberben valószínűleg nincs karcinogén potenciálja.

Ribavirin plusz interferon

Ha a ribavirint peginterferon alfa-2b-vel, vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban alkalmazták, nem észlelték olyan hatást, amelyet korábban valamelyik hatóanyaggal kapcsolatban ne észleltek volna. A kezeléssel összefüggő legjelentősebb változás a reverzibilis, enyhe vagy mérsékelt anaemia volt, amely súlyosabb volt, mint amit a hatóanyagok önmagukban okoztak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-citrát

Vízmentes citromsav

Nátrium-benzoát (E 211)

Glicerín

Szaharóz

Szorbit-szirup (kristályosodó) (E 420)

Propilén-glikol (E 1520)

Tisztított víz

Benzil-alkohol (E 1519) és propilén-glikolt tartalmazó természetes és mesterséges rágógumi ízesítés.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Az első felnyitást követően a gyógyszert egy hónapon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A gyógyszer első felbontását követő tárolást lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A 100 ml-es Rebetol belsőleges oldat 118 ml-es borostyánszínű üvegben (IV. típusú színezett EP üveg, Ph.Eur.) kerül forgalomba.

A gyermekbiztos kupaknak kívül és belül polipropilén borítása van.

A 10 ml-es adagoló szájfecskendő természetes polietilénből készült hengerből és fehér polisztrén dugattyúrúdból áll. A skála beosztása 0,5 ml-es az 1,5 ml és a 10 ml között jelölve.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/107/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. január 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A kemény kapszulák gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

A belsőleges oldat gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYES FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszerkészítmény forgalombahozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

REBETOL – 84, 112, 140, 168 kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebetol 200 mg kemény kapszula
ribavirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg ribavirin kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért lásd a Betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

84 kemény kapszula
112 kemény kapszula
140 kemény kapszula
168 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NÉVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rebetol 200 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Közvetlen csomagolás (buborékfólia)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebetol 200 mg kapszula
ribavirin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Rebetol belsőleges oldat 40 mg/ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebetol 40 mg/ml belsőleges oldat
ribavirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges oldat egy millilitere 40 mg ribavirint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Benzil-alkoholt, propilén-glikolt, nátrium-benzoátot, nátriumot, szorbit-szirupot (kristályosodó), szacharózt tartalmaz.

További információért lásd a Betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

belsőleges oldat

1 db 100-ml-es üveg

10 ml-es adagoló szájfecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NÉVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/107/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rebetol 40 mg/ml belseleges oldat

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Rebetol 40 mg/ml belsőleges oldat

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebetol 40 mg/ml belsőleges oldat
ribavirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges oldat milliliterenként 40 mg ribavirint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Benzil-alkoholt, propilén-glikolt, nátrium-benzoátot, nátriumot, szorbit-szirupot (kristályosodó), szacharózt tartalmaz.

További információért lásd a Betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

belsőleges oldat
100 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(D)

EU/1/99/107/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rebetol 200 mg kemény kapszula ribavirin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebetol és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rebetol szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rebetolt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rebetolt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebetol és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rebetol hatóanyaga a ribavirin. Ez a gyógyszer a hepatitisz C-vírus szaporodását gátolja. A Rebetol önmagában nem alkalmazható.

Attól függően, hogy Önnek milyen genotípusú hepatitisz C-vírus-fertőzése van, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Önt ennek a gyógyszernek és egyéb gyógyszereknek a kombinációjával kezeli. Kezelésében további korlátozásokat jelenthet, ha Önt már kezelték, illetve még nem kezelték krónikus hepatitisz C fertőzéssel. Kezelőorvosa a legmegfelelőbb kezelést fogja választani.

A Rebetol és egyéb gyógyszerek kombinációja krónikus hepatitisz C-ben (HCV) szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál.

A Rebetol alkalmazható olyan gyermekgyógyászati betegeknél (3 éves és idősebb gyermekek és serdülők), akik korábban nem kaptak kezelést és akik nem szenvednek súlyos májbetegségben.

A 47 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekgyógyászati betegek (gyermekek és serdülők) számára az oldatos gyógyszerforma áll rendelkezésre.

Ha további kérdései vannak a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

2. Tudnivalók a Rebetol szedése előtt

Ne szedje a Rebetolt

Ne alkalmazza a Rebetolt, amennyiben az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre, vagy az Ön által gondozott gyermekekre.

Ha nem biztos ebben, a Rebetol alkalmazása előtt **beszéljen kezelőorvosával** vagy gyógyszerészével, ha:

- **allergiás** a ribavirinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **terhes, vagy terhességet tervez** (lásd „Terhesség, szoptatás” fejezetet).
- **szoptat**.
- súlyos **szív**problémája volt az elmúlt hat hónapban.
- **vérével problémák** vannak, mint például anémia (alacsony vörösvértestszám), talasszémia és sarlósejtes anémia.

Emlékeztető: Kérjük, olvassa el a „Ne szedje ...” című fejezetet az e gyógyszerrel kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek Betegtájékoztatójában is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A ribavirin és a (peg)interferon alfa kombinációs terápiával számos súlyos mellékhatást hoztak összefüggésbe. Ezek közé tartozik:

- Pszichiátriai és központi idegrendszeri hatások (pl.: depresszió, öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet és agresszív viselkedés, stb.). Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat
- Súlyos szemészeti rendellenességek
- Fog- és fogágy betegségek: Fog- és fogínybetegségeket jelentettek Rebetolt és kombinációban (peg)interferon alfa-2b-t kapó betegeknél. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját.
- Néhány gyermeknél és serdülőnél előfordulhat, hogy nem éri el a felnőttkori teljes magasságot.
- A pajzsmiriggyel kapcsolatos hormonszint- (TSH) emelkedés gyermekeknél és serdülőknél

Gyermekek és serdülők

Ha Ön gyermeket gondoz és a kezelőorvos úgy dönt, hogy nem halasztja el a peginterferon alfa-2b-vel vagy az interferon alfa-2b-vel történő kombinációs kezelést felnőttkorig, fontos figyelembe venni, hogy ez a kombinációs terápia gátolt növekedést idéz elő, amely néhány beteg esetében visszafordíthatatlan lehet.

Ezenkívül az alábbi események fordultak elő Rebetolt szedő betegeknél:

Hemolízis: A Rebetol a vörösvértestek szétesését okozhatja, ami vérszegénységet idéz elő, amely károsíthatja a szívműködését és súlyosbíthatja szívbetegségét.

Pancitopénia: A Rebetol peginterferonnal együtt alkalmazva vérlemezkéi, vörösvértestjei és fehérvérsejtjei számának csökkenését okozhatja.

Szokásos vérvizsgálatokat fognak végezni, hogy ellenőrizzék a véret, vese- és májfunkcióját.

- A vérvizsgálatokat rendszeresen fogják elvégezni, hogy kezelőorvosa megtudja hat-e a kezelés.
- Ezeknek a vizsgálatoknak az eredménye alapján kezelőorvosa megváltoztathatja/módosíthatja az Ön, illetve az Ön által gondozott gyermek által szedett kemény kapszulák számát, a gyógyszert másik kiszerelésben írhatja fel Önnek, és/vagy módosíthatja a kezelés időtartamát.
- Ha Önnek súlyos vese- vagy májbetegsége van, vagy időközben kialakul, a kezelést leállítják.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha súlyos allergiás reakció tünetei jelentkeznek Önnél (ilyenek a nehézlégzés, sípoló légzés vagy csalánkiütés) a gyógyszer szedése alatt.

Beszéljen kezelőorvosával , ha Ön, vagy az Ön által gondozott gyermek:

- fogamzóképes korú **nő** (lásd „Terhesség és szoptatás” fejezet).
- **férfi**, akinek partnere fogamzóképes korú nő (lásd „Terhesség és szoptatás” fejezet).
- **szívével** korábban már problémák voltak vagy szívbetegségben szenved.
- a hepatitisz C-fertőzésen kívül egyéb **máj**betegsége is van

- **veseproblémája** van.
- **HIV-** (humán immundeficiencia vírus) fertőzésben is szenved (HIV-pozitív) vagy egyéb immunrendszeri betegsége van vagy volt

Kérjük, a biztonságosságról szóló részletesebb információkat olvassa el a (peg)interferon alfa Betegtájékoztatójában.

Emlékeztető: Kérjük, a kombinációs kezelés megkezdése előtt olvassa el a „A figyelmeztetések és óvintézkedések” fejezetet a Rebetollal kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek Betegtájékoztatójában is.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Amennyiben a gyermek 47 kg-nál alacsonyabb testtömegű vagy nem képes nyelni, rendelkezésre áll a Rebetol belsőleges oldat.

Egyéb gyógyszerek és a Rebetol

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét amennyiben Ön vagy az Ön által gondozott gyermek jelenleg szed, vagy nemrégiben szedett vagy szedni tervez:

- azatioprint, amely az immunrendszere működését gyengíti. Ha ezt a gyógyszert Rebetollal kombinációban kapja, nagyobb lehet a súlyos vérképtelések kialakulásának kockázata.
- humán immundeficiencia vírus (HIV) elleni gyógyszereket [nukleozid reverz transzkriptáz gátló („nucleoside reverse transcriptase inhibitor” - **NRTI**), és/vagy kombinált antiretrovirális kezelés („combined anti-retroviral therapy” - **cART**)] kap:
 - Az alfa-interferonnal és ezzel a gyógyszerrel történő kezelés egy HIV-elleni gyógyszerrel egyidejűleg alkalmazva fokozhatja a tejsavas acidózis, a májelégtelenség és a vérképtelések kialakulásának kockázatát (az oxigént szállító vörösvértestek, a fehérvérsejtek bizonyos típusainak, melyek a fertőzéseket küzdik le és a véralvadásért felelős sejtsejtes elemek, a vérlemezkék számának csökkenése).
 - A **zidovudinnal** vagy **sztavudinnal** történő kezelés esetében nem biztos, hogy ez a gyógyszer megváltoztatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Ezért a vérét rendszeresen ellenőrizni fogják, hogy megbizonyosodjanak róla, HIV fertőzése nem rosszabbodott. Ha rosszabbodás jelentkezik, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Rebetol-kezelést meg kell-e változtatni vagy sem. Ezenfelül, a **zidovudinnal** és **alfa-interferonokkal** kombinált **ribavirinnel** kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvértestszám) kialakulásának a kockázata. Ezért a zidovudin és az alfa-interferonokkal kombinált ribavirin együttadása nem javasolt.
 - A tejsavas acidózis (tejsav felszaporodása a szervezetben) és hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának a kockázata miatt a **ribavirin és a didanozin** együttadása nem javasolt a **ribavirin és a sztavudin** együttadása pedig kerülendő.
 - Az előrehaladott májbetegségben szenvedő, HIV-vel társfertőzött, cART-kezelésben részesülő betegeknél fokozott lehet a májfunkció rosszabbodásának veszélye. A kezelést alfa-interferonnal önmagában alkalmazva vagy ribavirinnel kiegészítve, a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Emlékeztető: Kérjük, mielőtt elkezdi az ezzel a gyógyszerrel történő kombinációs kezelést, olvassa el az „Egyéb gyógyszerek” fejezetet a Rebetollal kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek Betegtájékoztatójában is.

Terhesség, szoptatás

Amennyiben Ön **terhes**, tilos ezt a gyógyszert szednie! Ez a gyógyszer nagyon káros lehet a még meg nem született magzatra (embrióra).

A nőbetegeknek és a férfi betegeknek egyaránt **fokozott elővigyázatossággal** kell eljárniuk szexuális kapcsolatuk során, ha a legkisebb lehetősége is fennáll a terhesség kialakulásának:

- **Fogamzóképes nő:**

A kezelés előtt, a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követően 9 hónapig a havonta elvégzett terhességi tesztjének negatívnak kell lennie. A kezelés ideje alatt, valamint az utolsó adag bevitelét követő 9 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni. Ezt kezelőorvosával beszélheti meg.

- **Férfi:**

Terhes nővel csak **óvszer használatával** közösülhet. Ez csökkenti annak a lehetőségét, hogy a ribavirin a nő szervezetében maradjon.

Ha az Ön nőpartnere nem terhes, de fogamzóképes, terhességi tesztet kell végeznie a kezelés alatt és a kezelés leállítását követő 6 hónapig, havonta.

Önnek vagy partnernőjének hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Rebetol szedése alatt és az azt követő 6 hónapban. Ezt kezelőorvosával beszélheti meg (lásd „Ne szedje a Rebetolt” fejezetet).

Ha Ön **szoptat**, tilos ezt a gyógyszert szednie! A szoptatást abba kell hagynia ezen gyógyszer szedésének elkezdése előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban a Rebetollal kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet, vagy ne kezeljen gépeket, ha a kezeléstől fáradt, álmos, vagy zavart lesz.

A Rebetol laktózt tartalmaz

Minden kapszula tartalmaz kis mennyiségben **laktózt**.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy **bizonyos cukrokra érzékeny**, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Rebetol nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Rebetolt?

Általános információ a gyógyszer szedésével kapcsolatban:

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne vegyen be az előírtnál több gyógyszert, és szedje a gyógyszert az előírt ideig.

Kezelőorvosa határozza meg az Ön, illetve az Ön által gondozott gyermek testsúlya alapján a gyógyszer szükséges adagját.

Felnőttek

A Rebetol ajánlott adagja és a kezelés időtartama függ a beteg testtömegétől és a kombinációban alkalmazott gyógyszerektől.

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél

Az adagolás 3 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél függ a beteg testtömegétől és a kombinációban alkalmazott gyógyszerektől. A Rebetol ajánlott adagját interferon alfa-2b-vel vagy peginterferon alfa-2b-vel kombinációban az alábbi táblázat tartalmazza.

A Rebetol adagja testtömeg alapján, kombinációban alkalmazva interferon alfa-2b-vel vagy peginterferon alfa-2b-vel, 3 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél		
Ha a gyermek/serdülő súlya (kg)	A Rebetol szokásos napi adagja	A 200 mg-os kapszulák száma
47–49	600 mg	1 db kapszula reggel és 2 db kapszula este
50–65	800 mg	2 db kapszula reggel és 2 db kapszula este
> 65	Lásd felnőttadag	

Az előírt adagot szájon át, vízzel, étkezés közben vegye be. Ne rágja szét a kemény kapszulákat. Azoknak a gyermekeknek és serdülőknél, akik nem tudják lenyelni a kemény kapszulát, a gyógyszer belsőleges oldat formában áll rendelkezésre.

Emlékeztető: Ez a gyógyszer egyéb gyógyszerekkel kombinációban alkalmazható hepatitisz C-vírus-fertőzésben. A teljes információért feltétlenül olvassa el a „Hogyan kell alkalmazni” fejezetet a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszernek Betegtájékoztatójában is.

Ha az előírtnál több Rebetolt vett be

Értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amilyen hamar csak lehet.

Ha elfelejtette bevenni a Rebetolt

Az elfelejtett adagot, amilyen hamar csak lehet, még ugyanazon a napon vegye, illetve adja be. Ha már az egész nap eltelt, értesítse kezelőorvosát. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is, egyéb gyógyszerekkel kombinációban okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Bár lehet, hogy nem mindegyik felsorolt mellékhatás jelentkezik, előfordulásuk esetén orvosi kezelést igényelhetnek.

Az ebben a pontban felsorolt mellékhatásokat elsősorban akkor figyelték meg, amikor a ribavirint interferont tartalmazó készítményekkel együtt alkalmazták.

Amikor ezt a gyógyszert felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatokban más gyógyszerekkel (ún. direkt antivirális szerekkel) együtt alkalmazták a hepatitisz C kezelésére, a gyógyszerrel összefüggő leggyakrabban jelentett mellékhatások a vérszegénység (alacsony vörösvértest-szám), a hányinger, a hányás, a gyengeség, a fáradtságérzés, az álmatlanság (alvási nehézségek), a köhögés, a légszomj, a viszketés és a bőrkítetés.

Kérjük, olvassa el a ribavirinnel együtt alkalmazott egyéb készítmények betegtájékoztatóit is a készítmények mellékhatásaira vonatkozó információkról.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik egyéb gyógyszerekkel történő kombinációs kezelés esetén:

- mellkasi fájdalom vagy tartós köhögés; változások a szívverésben, ájulás,
- zavartság, depressziós érzés; öngyilkossági gondolatok vagy agresszív viselkedés, öngyilkossági kísérlet, mások életét fenyegető gondolatok,
- tompa vagy bizsergő érzés,
- alvászavar, gondolkodási vagy koncentrációs zavarok,
- súlyos gyomorfájdalom, fekete vagy szurokszerű széklet, vér a székletben vagy vizeletben, derék- vagy oldalfájdalom,

- fájdalmas vagy nehéz vizezés,
- súlyos orrvérzés,
- láz vagy hidegrázás, ami néhány héttel a kezelés kezdete után jelentkezik,
- látás- vagy hallászavar,
- súlyos bőrkiütés vagy bőrvörösség.

A következő mellékhatásokat jelentették e gyógyszer (kemény kapszula) és interferon alfa készítmény kombinációja esetén **felnőtteknél**:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- a vörösvértestek számának csökkenése (mely kimerültséget, légszomjat és szédülést okozhat), a neutrofil fehérvérsejtek számának csökkenése (mely fogékonyabbá teszi fertőzések iránt),
- koncentrációs nehézség, szorongás vagy idegesség, hangulatváltozás, depressziós érzés vagy ingerlékenység, fáradtságérzés, probléma az elalvással vagy az éjszaka átalvásával,
- köhögés, szájszárazság, torokgyulladás,
- hasmenés, szédülés, láz, influenzaszerű tünetek, fejfájás, hányinger, hidegrázás, vírusfertőzés, hányás, gyengeség,
- étvágytalanság, fogyás, hasi fájdalom,
- bőrszárazság, irritáció, hajhullás, viszketés, izomfájdalom, izomsajgás, ízületi- és izomfájdalom, bőrkiütés.

Gyakran jelentett mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a véralvadásért felelős sejtek számának csökkenése, mely véraláfutást és spontán vérzést okozhat, a fehérvérsejtek azon típusának csökkenése, mely a fertőzéseket küzdi le, a pajzsmirigy csökkent működése (ami miatt fáradtnak, depressziósnak érezheti magát, érzékenyebbé válhat a hidegre, vagy egyéb tünetek jelentkezhetnek), túl sok cukor, illetve húgysav a vérben (mint köszvénynél), a vér alacsony kalciumtartalma, súlyos vérszegénység,
- gomba- vagy baktériumfertőzés, sírás, nyugtalanság, emlékezetkiesés, memóriazavar, idegesség, viselkedészavar, agresszív viselkedés, düh, zavartságérzés, közönyösség, pszichés zavar, hangulatváltozások, szokatlan álmok, önveszélyesség, álmoságérzés, alvászavar, a szexuális érdeklődés elvesztése vagy közömbösödés, szédülés (forgó jellegű érzés),
- homályos látás vagy látászavar, szemirritáció vagy -fájdalom vagy szemfertőzés, szemszárazság vagy könnyezés, hallásváltozás vagy hangváltozás, fülcsengés, fülgyulladás, fülfájdalom, ajakherpesz, ízérzésváltozás, ízérzés elvesztése, fogínyvérzés vagy sebek a szájban, égő érzés a nyelven, kisebesedett nyelv, nyelvgyulladás, fogbetegség, migrén, légúti fertőzés, melléküreggyulladás, orrvérzés, száraz köhögés, szapora vagy nehezített légzés, orrdugulás vagy orrfolyás, szomjúság, fogrendellenesség,
- szívzörej (rendellenes szívhangok), mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés, ájulásérzés, rossz közérzet, kipirulás, fokozott verejtékezés, rossz melegtűrőképesség és fokozott izzadás, alacsony vagy magas vérnyomás, szívdobogás érzés (erős szívverés), gyors szívverés,
- puffadás, székrekedés, emésztési zavar, bélgázosság, fokozott étvágy, vastagbél-irritáció, a prosztatata irritációja, sárgaság (bőr besárgulása), laza széklet, jobb oldali bordatáji fájdalom, májmegnagyobbodás, émelygés, gyakori vizezési inger, a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet, húgyúti fertőzés, rendellenes vizelet,
- nehéz, szabálytalan vagy kimaradt menstruációs ciklus, rendellenesen bő és elhúzódo menstruációs vérzés, fájdalmas menstruáció, petefészek- vagy hüvely-rendellenesség, emlőfájdalom, merevedési zavar,
- rendellenes hajszerkezet, pattanások, ízületi gyulladás, bőr alatti bevérzés, ekcéma (gyulladt, vörös, viszkető és száraz bőr esetleg nedvedző sebekkel), csalánkiütés, fokozott vagy csökkent tapintásérzés, körömrendellenesség, izomgörcsök, zsibbadtság vagy bizsergésérzés, végtagfájdalom, ízületi fájdalom, remegő kezek, pikkelysömör, puffadt vagy duzzadt kezek, bokák, érzékenység a napfényre, foltos előemelkedő bőrkiütés, bőrpír vagy eltérés a bőrön, arcduzzanat, nyirokcsomó-duzzanat, izomfeszülés, daganat (nem meghatározott), bizonytalan járás, a vízháztartás zavara.

Nem gyakran jelentett mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- nem létező hangok hallása illetve képek látása,
- szívroham, pánikroham,
- gyógyszerátérzékenységi reakció,
- hasnyálmirigy-gyulladás, csontfájdalom, cukorbetegség,
- izomgyengeség.

Ritkán jelentett mellékhatás (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- görcsök,
- tüdőgyulladás,
- reumás ízületi gyulladás, veseproblémák,
- fekete vagy szurokszerű széklet, súlyos hasi fájdalom,
- szarkoidózis (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség),
- érgyulladás.

Nagyon ritkán jelentett mellékhatás (10 000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- öngyilkosság,
- szélütés (agyér katasztrófa).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság nem állapítható meg a rendelkezésre álló adatokból):

- mások életét fenyegető gondolatok,
- mánia (túlzott vagy ok nélküli lelkesedés),
- szívburokgyulladás (a szívét kívülről borító hártya gyulladása), folyadékgyülem a szívburokban (folyadék felszaporodása a perikardium [a szívét kívülről borító hártya] és a szív között).
- a nyelv színének megváltozása.

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A következő mellékhatásokat jelentették a gyógyszer és interferon alfa-2b készítmény kombinációja esetén **gyermekeknél és serdülőknél**:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- a vörösvértestek számának csökkenése (mely kimerültséget, légszomjat és szédülést okozhat), a neutrofil fehérvérsejtek számának csökkenése (mely fogékonyabbá teszi fertőzések iránt),
- a pajzsmirigy csökkent működése (ami miatt fáradtnak, depressziósnak érezheti magát, érzékenyebbé válhat a hidegre, vagy egyéb tünetek jelentkezhetnek),
- nyomott kedélyállapot vagy ingerlékenység, émelygés, rossz közérzet, kedélyhullámzások, fáradtságérzés, probléma az elalvással vagy az éjszaka átalvásával, vírusfertőzés, gyengeség,
- hasmenés, szédülés, láz, influenzaszerű panaszok, fejfájás, étvágy csökkenés vagy növekedés, fogyás, a növekedés ütemének csökkenése (testmagasság és testsúly), jobb oldali bordatáji fájdalom, torokgyulladás, hidegrázás, gyomorfájdalom, hányás,
- bőrszárazság, hajhullás, irritáció, viszketés, izomfájdalom, izomsajgás, ízületi- és izomfájdalom, bőrkiütés.

Gyakran jelentett mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a véralvadásért felelős sejtek számának csökkenése (mely véraláfutást és spontán vérzést okozhat),
- emelkedett zsírsavszint a vérben, túl sok húgysav a vérben (mint köszvénynél), pajzsmirigy túlműködés (ami idegességet, hő érzékenységet és fokozott izzadást, fogyást, szívdobogás érzést, remegést okozhat),
- nyugtalanság, düh, agresszív viselkedés, viselkedészavar, figyelemzavar, érzelmi labilitás, ájulás, nyugtalanság vagy idegesség, fázás, zavartságérzés, nyughatatlanság érzés, álmodás érzés, közönyösség, érdektelenség, hangulatváltozások, fájdalom, nem pihentető alvás, alvajárás, öngyilkossági kísérlet, alvási nehézség, szokatlan álmok, készletesség saját magában való károkozására,

- bakteriális fertőzések, megfázás, gombafertőzések, látászavar, szemszárazság vagy könnyezés, fülfertőzés, szemirritáció vagy -fájdalom vagy szemfertőzés, ízérzés változás, hangváltozás, ajakherpesz, köhögés, ínygyulladás, orrvérzés, orrirritáció, szájüregi fájdalom, torokgyulladás, szapora légzés, légúti fertőzések, az ajkak hámlása és a szájzug kirepedése, légszomj, orrmelléküreg-gyulladás, tüszögés, szájszékelyek, kisebesedett nyelv, orrdugulás vagy orrfolyás, torokfájdalom, fogfájás, fogtályog, fogrendellenesség, szédülés (forgó jellegű érzés), gyengeség,
- mellkasi fájdalom, kipirulás, szívdobogás érzés (erős szívverés), szapora szívverés,
- rendellenes májfunkciós eredmények,
- savas gyomortartalom visszafolyása a nyelőcsőbe, hátfájás, ágybavizelés, székrekedés, nyelőcső-, gyomor- vagy végbélbetegség, vizelettartási nehézség, fokozott étvágy, gyomor- vagy bélnyálkahártya-gyulladás, gyomorfájás, laza széklet,
- vizelési zavarok, húgyúti fertőzés,
- fájdalmas vagy rendszertelen havi vérzések, illetve a menstruáció kimaradása, rendellenesen bő és elhúzódó menstruációs vérzés, hüvelyprobléma, hüvelygyulladás, herefájdalom, férfias jelleg kialakulása,
- pattanások, bőr alatti bevérzések, ekcéma (gyulladt, vörös, viszkető és száraz bőr esetleg nedvedző sebekkel), a tapintásérzés fokozódása vagy csökkenése, fokozott verejtékezés, fokozott izommozgás, izommerevség, végtagfájdalom, körömváltozás, zsibbadás vagy bizsergő érzés, sápadt bőr, foltos, előemelkedő bőrkiütés, kézremegés, bőrpír vagy eltérés a bőrön, bőrelszíneződés, bőrérzékenység a napfényre, bőrszékely, fokozott vízvisszatartás miatti vizenyő, mirigyek duzzanata (nyirokmirigy-duzzanatot), remegés, daganat (nem meghatározott).

Nem gyakran jelentett mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 betegét érinthet):

- viselkedészavar, érzelmi zavar, félelem, rémálom,
- a szemhéj belső felét borító nyálkahártya vérzése, homályos látás, álmoság, fényérzékenység, szemviszketés, arcfájdalom, ínygyulladás,
- kellemetlen érzés a mellkasban, nehezített légzés, tüdőfertőzés, kellemetlen érzés az orrban, tüdőgyulladás, sípoló légzés,
- alacsony vérnyomás,
- májnagyobbodás,
- fájdalmas menstruáció,
- végbélnyílás viszketése (bélférges), hólyagos bőrkiütés (övsömör), tapintásérzés csökkenése, izomrángás, bőrfájdalom, sápadtság, bőrhámlás, vörösség, duzzanat.

Saját magukban való károsításra irányuló kísérletet is jelentettek felnőttek, gyermekek és serdülők esetében.

E gyógyszer és egy interferon alfa készítmény kombinációja a következőket is okozhatja:

- aplasztikus anémia, tiszta vörösvértest-aplázia (egy olyan állapot, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termel vörösvértesteket); ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány,
- érzékszervi zavarok,
- felső- és alsólégúti fertőzés,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- súlyos kiütések, melyek együttjárhatnak a szájnyálkahártya, az orrnyálkahártya, a kötőhártya és az egyéb nyálkahártyák felhólyagosodásával (eritéma multiforme, Stevens–Johnson-szindróma), toxikus epidermális nekrolízis (a bőr felső rétegének felhólyagosodása és lehámlása).

A következő mellékhatásokat szintén jelentették e gyógyszer és egy alfa-interferon készítmény kombinációja kapcsán:

- zavaros gondolatokat, nem létező hangok hallását illetve képek látását, megváltozott tudatállapotot, tájékozódási zavart,
- angioödémát (kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyálkahártya-duzzanat, vagy garatduzzanat, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést),

- Vogt–Koyanagi–Harada-szindrómát (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hártáit érintő autoimmun gyulladással járó betegség),
- hörgőgörcsöt és anafilaxiát (súlyos, az egész testet érintő allergiás reakció), állandó köhögést,
- szemproblémákat, beleértve a látóideghártya-károsodást, a látóideghártyát ellátó verőér elzáródását, látóideg-gyulladást, szemduzzanatot és vattatépés szerű foltokat (fehér lerakódások a látóideghártyán),
- a has megnagyobbodását, gyomorégést, székelési nehézséget illetve fájdalmas székélést,
- heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), bőr alatti bevezéseket, a végtagokban jelentkező heves fájdalmat, láb illetve combfájdalmat, mozgásterjedelem beszűkülését, merevséget, szarkoidózist (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség).

E gyógyszer peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban okozhat továbbá:

- sötét, zavaros vagy rendellenes színű vizeletet,
- légzési nehézséget, szívritmus változást, mellkasi fájdalmat, balkarba sugárzó fájdalmat, állkapocs fájdalmat,
- eszméletvesztést,
- arcizombénulást, -petyhüdséget, -gyengeséget, a tapintásérzés elvesztését,
- látásvesztést.

E mellékhatások bármelyikének észlelése esetén Ön vagy gondviselője haladéktalanul forduljon orvosához.

Amennyiben Ön **HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő felnőtt beteg, és HIV elleni kezelésben** (kombinált retrovírus-elleni kezelés (cART)) **részesül**, e gyógyszer és peginterferon alfa hozzáadása a kezeléshez ronthatja a májfunkcióját és növelheti a tejsavas acidózis (a vér savassá válása), májelégtelenség, vérképzési zavarok (az oxigént szállító vörösvértestek, a fehérvérsejtek egyik típusának, a fertőzéseket leküzdő sejteknek és a véralvadásért felelős sejt elemek, a vérlemezkék számának csökkenése) kialakulásának a kockázatát (NRTI).

A HCV/HIV-társfertőzésben szenvedő, cART-kezelésben részesülő betegeknél a következő mellékhatások fordultak elő a Rebetol kemény kapszula és peginterferon alfa-2b kombinációs kezeléssel kapcsolatban (fentebb a felnőttek mellékhatásainál nem kerültek felsorolásra):

- csökkent étvágy,
- hátfájás,
- CD4-típusú fehérvérsejtek számának csökkenése,
- zsírsanyagcsere-zavar,
- májgyulladás,
- végtagfájdalom,
- szájüregi kandidiazis (szájpenész),
- különböző vérvizsgálati eredmények kóros eltérései.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rebetolt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy gyógyszerésze utasítása nélkül, ha a kemény kapszulák megjelenésében bármilyen változást észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészt, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rebetol?

- A készítmény hatóanyaga 200 mg ribavirin.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát (40 mg), kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát. A kapszulahéj zselatint és titán-dioxidot (E 171) tartalmaz. A kapszula jelölése sellakot, propilén-glikolt (E 1520), ammónium-hidroxidot, és színezőanyagot (E 132) tartalmaz.

Milyen a Rebetol külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ez a gyógyszer egy fehér, átlátszatlan, kék tintával jelölt kemény kapszula.

Ez a gyógyszer különböző kiszerezésekben kapható, amelyek szájon át szedendő 84, 112, 140 vagy 168 db 200 mg-os kapszulát tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

Kezelőorvosa az Önnek legjobban megfelelő kiszerezést fogja felírni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 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

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

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rebetol 40 mg/ml belsőleges oldat ribavirin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebetol és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rebetol szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rebetolt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rebetolt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Ez a Betegtájékoztató gyermekgyógyászati betegek (3 és 17 év közötti gyermekek és serdülők), illetve szüleik vagy gondozóik számára tartalmaz információt.

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebetol és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rebetol hatóanyaga a ribavirin. Ez a gyógyszer a hepatitisz C-vírus szaporodását gátolja. A Rebetol önmagában nem alkalmazható.

A Rebetol és egyéb gyógyszerek kombinációja a krónikus hepatitisz C-ben szenvedő (HCV) betegek kezelésére szolgál.

A Rebetol olyan gyermekgyógyászati betegeknél (3 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél) alkalmazható, akik korábban nem kaptak kezelést és akik nem szenvednek súlyos májbetegségben.

2. Tudnivalók a Rebetol szedése előtt

Ne szedje a Rebetolt

Ne alkalmazza a Rebetolt, amennyiben az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre, vagy az Ön által gondozott gyermekekre.

Ha nem biztos ebben, a Rebetol alkalmazása előtt **beszéljen kezelőorvosával** vagy **gyógyszerészével**, ha:

- **allergiás** a ribavirinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **terhes, vagy terhességet tervez** (lásd „Terhesség és szoptatás” fejezetet).
- **szoptat**.
- súlyos **szív**problémája volt az elmúlt hat hónapban.
- **vérével problémák** vannak, mint például anémia (alacsony vörösvértestszám), talasszémia és sarlósejtes anémia.

Emlékeztető: Kérjük, olvassa el a „Ne szedje...” című fejezetet az e gyógyszerrel kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek Betegtájékoztatójában is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A ribavirin és a (peg)interferon alfa kombinációs terápiával számos súlyos mellékhatást hoztak összefüggésbe. Ezek közé tartozik:

- Pszichiátriai és központi idegrendszeri hatások (pl.: depresszió, öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet és agresszív viselkedés, stb.). Sürgősen kérjen segítséget, ha úgy érzi, kezd depresszióssá válni, vagy öngyilkossági gondolatai vannak, illetve megváltozik a viselkedése. Megkérheti például egy családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsen Önnek abban, hogy felismerje a depresszió jeleit vagy a viselkedésében bekövetkező változásokat
- Súlyos szemészeti rendellenességek
- Fog- és fogágy betegségek: Fog- és fogínybetegségeket jelentettek Rebetol és kombinációban (peg)interferon alfa-2b-t kapó betegeknél. Alaposan mosson fogat naponta kétszer, és járjon rendszeres fogászati ellenőrzésre. Ezenkívül néhány betegnél hányás jelentkezhet. Ha Ön így reagál, utána alaposan öblítse ki a száját
- Néhány gyermeknél és serdülőnél előfordulhat, hogy nem éri el a felnőttkori teljes magasságot
- A pajzsmiriggyel kapcsolatos hormonszint- (TSH) emelkedés gyermekeknél és serdülőknél

Gyermekek és serdülők

Ha Ön gyermeket gondoz és a kezelőorvos úgy dönt, hogy nem halasztja el a peginterferon alfa-2b-vel vagy az interferon alfa-2b-vel történő kombinációs kezelést felnőttkorig, fontos figyelembe venni, hogy ez a kombinációs terápia gátolt növekedést idéz elő, amely néhány beteg esetében visszafordíthatatlan lehet.

Ezenkívül az alábbi események fordultak elő Rebetol szedő betegeknél:

Hemolízis: A Rebetol a vörösvértestek szétesését okozhatja, ami vérszegénységet idéz elő, amely károsíthatja a szívműködését és súlyosbíthatja szívbetegségét.

Pancitopénia: A Rebetol peginterferonnal együtt alkalmazva vérlemezkéi, vörösvértestjei és fehérvérsejtjei számának csökkenését okozhatja.

Szokásos vérvizsgálatokat fognak végezni, hogy ellenőrizzék a vérért, vese- és májfunkcióját.

- A vérvizsgálatokat rendszeresen fogják elvégezni, hogy kezelőorvosa megtudja hat-e a kezelés.
- Ezeknek a vizsgálatoknak az eredménye alapján kezelőorvosa megváltoztathatja/módosíthatja az Ön, illetve az Ön által gondozott gyermek által szedett kemény kapszulák számát, a gyógyszert másik kiszérelésben írhatja fel Önnek, és/vagy módosíthatja a kezelés időtartamát.
- Ha Önnek súlyos vese- vagy májbetegsége van, vagy időközben ki alakul, a kezelést leállítják.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha súlyos allergiás reakció tünetei jelentkeznek Önnél (ilyenek a nehézlégzés, sípoló légzés vagy csalánkiütés) a gyógyszer szedése alatt.

Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön, vagy az Ön által gondozott gyermek:

- fogamzóképes korú **nő** (lásd „Terhesség és szoptatás” fejezet).
- **férfi**, akinek partnere fogamzóképes korú nő (lásd „Terhesség és szoptatás” fejezet).
- **szívvel** korábban már problémák voltak vagy szívbetegségben szenved.
- a hepatitisz C-fertőzésen kívül egyéb **máj**betegsége is van
- **vese**problémája van.
- **HIV**-(humán immundeficiencia vírus) fertőzésben is szenved (HIV-pozitív) vagy egyéb immunrendszeri betegsége van vagy volt

Kérjük, a biztonságosságról szóló részletesebb információkat olvassa el a (peg)interferon alfa Betegtájékoztatójában.

Emlékeztető: Kérjük, a kombinációs kezelés megkezdése előtt olvassa el a „A figyelmeztetések és óvintézkedések” fejezetet a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek Betegtájékoztatójában is.

Egyéb gyógyszerek és a Rebetol

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét amennyiben Ön, vagy az Ön által gondozott gyermek jelenleg szed, vagy nemrégiben szedett vagy szedni tervez:

- azatioprint, amely az immunrendszere működését gyengíti. Ha ezt a gyógyszert kombinációban kapja, nagyobb lehet a súlyos vérképtérések kialakulásának kockázata.
- humán immundeficiencia vírus (HIV) elleni gyógyszereket [nukleozid reverz transzkriptáz gátló („nucleoside reverse transcriptase inhibitor”-**NRTI**), és/vagy kombinált antiretrovirális kezelés („combined anti-retroviral therapy” –**cART**)] kap:
 - Az alfa-interferonnal és ezzel a gyógyszerrel történő kezelés egy HIV-elleni gyógyszerrel egyidejűleg alkalmazva fokozhatja a tejsavas acidózis, a májelégtelenség és a vérképtérések kialakulásának kockázatát (az oxigént szállító vörösvértestek, a fehérvérsejtek bizonyos típusának, melyek a fertőzéseket küzdik le és a véralvadásért felelős sejtjes elemek, a vérlemezkék számának csökkenése).
 - A **zidovudinnal** vagy **sztavudinnal** történő kezelés esetében nem biztos, hogy ez a gyógyszer megváltoztatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Ezért a vérét rendszeresen ellenőrizni fogják, hogy megbizonyosodjanak róla, HIV fertőzése nem rosszabbodott. Ha rosszabbodás jelentkezik, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Rebetol-kezelést meg kell-e változtatni vagy sem. Ezenfelül, a **zidovudinnal** és **alfa-interferonokkal** kombinált **ribavirinnel** kezelt betegeknél nagyobb lehet az anémia (alacsony vörösvértestszám) kialakulásának a kockázata. Ezért a zidovudin és az alfa-interferonokkal kombinált ribavirin együttadása nem javasolt.
 - A tejsavas acidózis (tejsav felszaporodása a szervezetben) és hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának a kockázata miatt a ribavirin és a didanozin együttadása nem javasolt, a ribavirin és a sztavudin együttadása pedig kerülendő.
 - Az előrehaladott májbetegségben szenvedő, HIV-vel társfertőzött, cART-kezelésben részesülő betegeknél fokozott lehet a májfunkció rosszabbodásának veszélye. A kezelést alfa-interferonnal önmagában alkalmazva vagy ribavirinnel kiegészítve a kockázat tovább növekedhet a betegek ezen alcsoportjában.

Emlékeztető: Kérjük, mielőtt elkezdi az ezzel a gyógyszerrel történő kombinációs kezelést, olvassa el az „Egyéb gyógyszerek” fejezetet a Rebetollal kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek Betegtájékoztatójában is.

Terhesség és szoptatás

Amennyiben Ön **terhes**, tilos ezt a gyógyszert szednie! Ez a gyógyszer nagyon káros lehet a még meg nem született magzatra (embrióra).

A nőbetegeknek és a férfi betegeknek egyaránt **fokozott elővigyázatossággal** kell eljárniuk szexuális kapcsolatuk során, ha a legkisebb lehetősége is fennáll a terhesség kialakulásának:

- **Fogamzóképes nő:**

A kezelés előtt, a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követően 9 hónapig a havonta elvégzett terhességi tesztjének negatívnak kell lennie. A kezelés ideje alatt, valamint az utolsó adag alkalmazását követő 9 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni. Ezt kezelőorvosával beszélheti meg.

- **Férfi:**

Terhes nővel csak **óvszer használatával** közösülhet. Ez csökkenti annak a lehetőségét, hogy a ribavirin a nő szervezetében maradjon.

Ha az Ön nőpartnere nem terhes, de fogamzóképes, terhességi tesztet kell végeznie a kezelés alatt és a kezelés leállítását követő 6 hónapig, havonta.

Önnek vagy partnernőjének hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Rebetol szedése alatt és az azt követő 6 hónapban. Ezt kezelőorvosával beszélheti meg (lásd „Ne szedje a Rebetolt” fejezetet).

Ha Ön **szoptat**, tilos ezt a gyógyszert szednie! A szoptatást abba kell hagynia e gyógyszer szedésének elkezdése előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban a Rebetollal kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet, vagy ne kezeljen gépeket, ha a kezeléstől fáradt, álmos, vagy zavart lesz.

A Rebetol benzil-alkoholt (E 1519) tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz milliliterenként.

A benzil-alkohol allergiás reakciókat okozhat.

Ha Ön máj- vagy vesebetegségben szenved, kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett metabolikus acidózis).

A Rebetol propilén-glikolt (E 1520) tartalmaz

Ez a gyógyszer 100,3 mg propilén-glikolt tartalmaz milliliterenként.

A Rebetol nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 23,8 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz napi adagonként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,19%-ának felnőtteknél.

A Rebetol nátrium-benzoátot (E 211) tartalmaz

Ez a gyógyszer 1 mg nátrium-benzoátot tartalmaz milliliterenként.

A Rebetol szorbitot (E 420) tartalmaz

Ez a gyógyszer 142 mg szorbitot tartalmaz milliliterenként. A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön (vagy gyermeke) bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktóztoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél (vagy gyermekénél), amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön (vagy gyermeke) bevenné vagy Önnél (vagy gyermekénél) alkalmaznák ezt a gyógyszert.

A Rebetol szacharózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy **bizonyos cukrokra érzékeny**, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert. A szacharóz fogkárosodást okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Rebetolt?

Általános információ e gyógyszer szedésével kapcsolatban:

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne vegyen be az előírtnál több gyógyszert, és szedje a gyógyszert az előírt ideig.

Kezelőorvosa határozza meg az Ön, illetve az Ön által gondozott gyermek testsúlya alapján a gyógyszer szükséges adagját.

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél

Az adagolás 3 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél függ a beteg testtömegétől és a kombinációban alkalmazott gyógyszerektől. A Rebetol ajánlott adagját interferon alfa-2b-vel vagy peginterferon alfa-2b-vel kombinációban az alábbi táblázat tartalmazza.

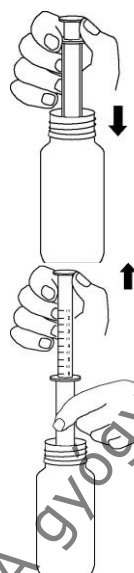
Ha a beteg súlya ennyi kg	Ekkora adagot kell kimérni és beadni	
	Reggeli adag	Esti adag
10–12	2 ml	2 ml
13–14	3 ml	2 ml
15–17	3 ml	3 ml
18–20	4 ml	3 ml
21–22	4 ml	4 ml
23–25	5 ml	4 ml
26–28	5 ml	5 ml
29–31	6 ml	5 ml
32–33	6 ml	6 ml
34–36	7 ml	6 ml
37–39	7 ml	7 ml
40–41	8 ml	7 ml
42–44	8 ml	8 ml
45–47	9 ml	8 ml

1. Mérés:

Az adagot a mellékelt adagoló szájfecskendő segítségével lehet kimérni.

A műanyag adagoló szájfecskendő két részből áll, egy átlátszatlan hengerből és egy fehér dugattyúrúdból, ami a hengerbe illeszkedik.

A rúdon 0,5 ml-enként vannak jelölések 1,5 ml-től kezdődően (a rúd legvégétől) 10 ml-ig.



A. Tegye az összeállított adagoló fecskendőt a Rebetol felsőleges oldat üvegébe.

B. Miközben a végét a folyadékban tartja, a rudat húzza kifelé. Ahogy a folyadék megtölti a fecskendőt, emelkedő számokat fog látni a dugattyúrúdján, például 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml, stb.

Emlékeztető: Kezelőorvosa lehet, hogy megváltoztatta az adagot a legutóbbi vizsgálati eredményei alapján.

C. Addig húzza a rudat, amíg le nem olvasható a kimérendő adagnak megfelelő érték.

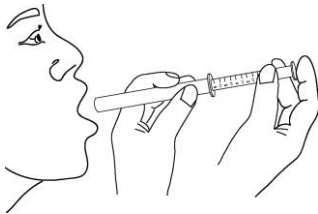
D. Vegye ki a fecskendőt az üvegből és ellenőrizze, hogy a fecskendő aljában a megfelelő mennyiség van-e. Ha túl sok vagy túl kevés, próbálja meg újra, amíg a megfelelő mennyiséget meg nem kapja.

2. Bevitel:

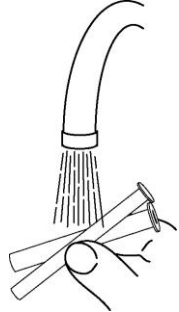
Az adagoló fecskendő lehetőleg ne érintkezzen a szájüregével.

Tegye a fecskendőt a szájához és a dugattyú tolasásával nyomja az adagot a szájába (vagy az Ön által gondozott beteg szájába).

Nyelje le az adagot.



3. Öblítés:



Ha a fecskendő mégis hozzáért volna szájüregéhez, öblítse le vízzel, mielőtt ismét az üvegbe teszi.
A fecskendőt minden használat után le kell öblíteni, hogy ne váljon ragadóssá.

4. A gyógyszer bevétele:

Az előírt adagot szájon át, reggel és este, étkezés közben kell bevenni.

Emlékeztető: Ezt a gyógyszert egyéb gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák. A helyes alkalmazás érdekében feltétlenül olvassa el a „Hogyan kell alkalmazni” fejezetet a Rebetollal kombinációban alkalmazott gyógyszerek Betegtájékoztatójában is.

Ha az előírtnál több Rebetolt vett be

Értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amilyen hamar csak lehet.

Ha elfelejtette bevenni a Rebetolt

Az elfelejtett adagot, amilyen hamar csak lehet, még ugyanazon a napon vegye, vagy adja be. Ha már az egész nap eltelt, értesítse kezelőorvosát. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is, egyéb gyógyszerekkel kombinációban okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Bár lehet, hogy nem mindegyik felsorolt mellékhatás jelentkezik, előfordulásuk esetén orvosi kezelést igényelhetnek.

Az ebben a pontban felsorolt mellékhatásokat elsősorban akkor figyelték meg, amikor a ribavirint interferont tartalmazó készítményekkel együtt alkalmazták.

Kérjük, olvassa el a ribavirinnel együtt alkalmazott egyéb készítmények betegtájékoztatóit is a készítmények mellékhatásaira vonatkozó információkról.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli egyéb gyógyszerrel történő kombinációs kezelés esetén:

- mellkasi fájdalom vagy tartós köhögés; változások a szívverésben, ájulás,
- zavartság, depressziós érzés; öngyilkossági gondolatok vagy agresszív viselkedés, öngyilkossági kísérlet, mások életét fenyegető gondolatok,
- tompa vagy bizsergő érzés,
- alvászavar, gondolkodási vagy koncentrációs zavarok,
- súlyos gyomorfájdalom, fekete vagy szurokszerű széklet, vér a székletben vagy vizeletben, derék- vagy oldalfájdalom,
- fájdalmas vagy nehéz vizelet,
- súlyos orrvérzés,

- láz vagy hidegrázás, ami néhány héttel a kezelés kezdete után jelentkezik,
- látás- vagy hallászavar,
- súlyos bőrkiütés vagy bőrvörösség.

Gyermekek és serdülők

A következő mellékhatásokat jelentették e gyógyszer és interferon alfa-2b készítmény kombinációja esetén **gyermekeknél és serdülőknél**:

Nagyon gyakran jelentett mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- a vörösvértestek számának csökkenése (mely kimerültséget, légszomjat és szédülést okozhat), a neutrofil fehérvérsejtek számának csökkenése (mely fogékonyabbá teszi fertőzések iránt),
- a pajzsmirigy csökkent működése (ami miatt fáradtnak, depressziósnak érezheti magát, érzékenyebbé válhat a hidegre, vagy egyéb tünetek jelentkezhetnek),
- nyomott kedélyállapot vagy ingerlékenység, émelygés, rossz közérzet, kedélyhullámzások, fáradtságérzés, probléma az elalvással vagy az éjszaka átalvásával, vírusfertőzés, gyengeség,
- hasmenés, szédülés, láz, influenzaszerű panaszok, fejfájás, étvágy csökkenés vagy növekedés, fogyás, a növekedés ütemének csökkenése (testmagasság és testsúly), jobb oldali bordatáji fájdalom, torokgyulladás, hidegrázás, gyomorfájdalom, hányás,
- bőrszárazság, hajhullás, irritáció, viszketés, izomfájdalom, izomsajgás, ízületi- és izomfájdalom, bőrkiütés.

Gyakran jelentett mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a véralvadásért felelős sejtek számának csökkenése (mely véraláfutást és spontán vérzést okozhat),
- emelkedett zsírsavszint a vérben, túl sok húgysav a vérben (mint köszvénynél), pajzsmirigy túlműködés (ami idegességet, hő érzékenységet és fokozott izzadást, fogyást, szívdobogás érzést, remegést okozhat),
- nyugtalanság, düh, agresszív viselkedés, viselkedészavar, figyelemzavar, érzelmi labilitás, ájulás, nyugtalanság vagy idegesség, fázás, zavartságérzés, nyughatatlanság érzés, álomosság érzés, közönyösség, érdektelenség, hangulatváltozások, fájdalom, nem pihentető alvás, alvajárás, öngyilkossági kísérlet, alvási nehézség, szokatlan álmok, késztetés saját magában való károkozásra,
- bakteriális fertőzések, megfázás, gombafertőzések, látászavar, szemszárazság vagy könnyezés, fülfertőzés, szemirritáció vagy szemfájdalom vagy szemfertőzés, ízérzés változás, hangváltozás, ajakherpesz, köhögés, ínygyulladás, orrvérzés, orrirritáció, szájüregi fájdalom, torokgyulladás, szapora légzés, légúti fertőzések, az ajkak hámlása és a szájzug kirepedése, légszomj, orrmelléküreg-gyulladás, tüsszögés, szájsebek, kisebesedett nyelv, orrdugulás vagy orrfolyás, torokfájdalom, fogfájás, fogtályog, fogrendellenesség, szédülés (forgó jellegű érzés), gyengeség,
- mellkasi fájdalom, kipirulás, szívdobogás érzés (erős szívverés), szapora szívverés,
- rendellenes májfunkciós eredmények,
- savas gyomor tartalom visszafolyása a nyelőcsőbe, hátfájás, ágybavizelés, székrekedés, nyelőcső-, gyomor- vagy végbélbetegség, vizelettartási nehézség, fokozott étvágy, gyomor- vagy bélnyálkahártya-gyulladás, gyomorfájás, laza széklet,
- vizeelési zavarok, húgyúti fertőzés,
- fájdalmas vagy rendszertelen havi vérzések, illetve a menstruáció kimaradása, rendellenesen bő és elhúzódó menstruációs vérzés, hüvelyprobléma, hüvelygyulladás, herefájdalom, férfias jelleg kialakulása,
- pattanások, bőr alatti bevérzések, ekcéma (gyulladt, vörös, viszkető és száraz bőr esetleg nedvedző sebekkel), a tapintásérzés fokozódása vagy csökkenése, fokozott verejtékezés, fokozott izommozgás, izommerevség, végtagfájdalom, körömváltozás, zsibbadás vagy bizsergő érzés, sápadt bőr, foltos, előemelkedő bőrkiütés, kézremegés, bőrpír vagy eltérés a bőrön, bőrelszíneződés, bőrérzékenység a napfényre, bőrséb, fokozott vízvisszatartás miatti vizenyő, mirigyek duzzanata (nyirokmirigy-duzzanat), remegés, daganat (nem meghatározott).

Nem gyakran jelentett mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- viselkedészavar, érzelmi zavar, félelem, rémálom,
- a szemhéj belső felét borító nyálkahártya vézése, homályos látás, álomosság, fényérzékenység, szemviszketés, arcfájdalom,
- kellemetlen érzés a mellkasban, nehezített légzés, tüdőfertőzés, kellemetlen érzés az orrban, tüdőgyulladás, sípoló légzés,
- alacsony vérnyomás,
- májnagyobbodás,
- fájdalmas menstruáció,
- végbélnyílás viszketése (bélférges), hólyagos bőrkiütés (övsömör), tapintásérzés csökkenése, izomrángás, bőrfájdalom, sápadtság, bőrhámlás, vörösség, duzzanat.

Felnőttek

Rebetol és direkt antivirális szerek együttes alkalmazása:

Amikor ezt a gyógyszert felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatokban más gyógyszerekkel (ún. direkt antivirális szerekkel) együtt alkalmazták a hepatitisz C kezelésére, a gyógyszerrel összefüggő leggyakrabban jelentett mellékhatások a vérszegénység (alacsony vörösvértest-szám), a hányinger, a hányás, a gyengeség, a fáradtságérzés, az álmatlanság (alvási nehézségek), a köhögés, a légszomj, a viszketés és a bőrkiütés.

A következő, további mellékhatások fordultak elő e gyógyszer és egy alfa interferon készítmény kombinációja esetén **felnőtteknél, de gyermekeknél nem:**

Gyakran jelentett mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fertőzések leküzdésében segítő fehérvérsejtek egyik típusának, a leukociták számának csökkenése, emelkedett vércukorszint, a vér alacsony kalciumtartalma,
- emlékezetkiesés, sírás, fogínyvérzés, ájulásérzés, düh, memóriazavar, pszichés zavar,
- szívzörej (rendellenes szívhang), nehezített légzés, alacsony vagy magas vérnyomás,
- homályos látás, hallásváltozás, fülcsengés, fülfájdalom, puffadás, égő érzés a nyelven, ízérváltozás, ízérzés elvesztése, szájszárazság, migrén, száraz köhögés,
- rendellenes vizelet, a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet,
- vastagbél-irritáció, a prosztatata irritációja, bélgázosság,
- sárgaság (bőr besárgulása),
- petefészek-rendellenesség, emlőfájdalom, a szexuális érdeklődés elvesztése vagy közösülési képtelenség, merevedési zavar,
- rendellenes hajszerkezet, ízületi gyulladás, pikkelysömör, izomgörcs, puffadt vagy duzzadt kezek, bokák, arcduzzanat, bizonytalan járás, a vízháztartás zavara.

Nem gyakran jelentett mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- nem létező hangok hallása illetve képek látása,
- szívroham, pánikroham,
- gyógyszer-túlérzékenységi reakció,
- hasnyálmirigy-gyulladás, csontfájdalom, cukorbetegség,
- izomgyengeség.

Ritkán jelentett mellékhatás (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- görcsök,
- tüdőgyulladás,
- reumás ízületi gyulladás, veseproblémák, fekete vagy szurokszerű széklet, súlyos hasi fájdalom,
- szarkoidózis (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség),
- érgyulladás.

Nagyon ritkán jelentett mellékhatás (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- öngyilkosság,

- szélütés (agyér katasztrófa).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság nem állapítható meg a rendelkezésre álló adatokból):

- mások életét fenyegető gondolatok,
- mánia (túlzott vagy ok nélküli lelkesedés),
- szívburokgyulladás (a szívet kívülről borító hártya gyulladása), folyadékgyülem a szívburokban (folyadék felszaporodása a perikardium [a szívet kívülről borító hártya] és a szív között),
- a nyelv színének megváltozása.

Saját magukban való károkozásra irányuló kísérletet is jelentettek felnőttek, gyermekek és serdülők esetében.

E gyógyszer és egy interferon alfa készítmény kombinációja a következőket is okozhatja:

- aplasztikus anémia, tiszta vörösvértest-aplázia (egy olyan állapot, amelynek során a szervezet nem vagy csak csökkent mértékben termel vörösvértesteket); ez súlyos vérszegénységhez vezet, amelynek tünetei közé tartozik a szokatlan fáradtság és energiahány,
- érzécsalódás,
- felső- és alsólégúti fertőzés,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- súlyos kiütések, melyek együttjárhatnak a szájnyálkahártya, az orrnyálkahártya, a kötőhártya és az egyéb nyálkahártyák felhólyagosodásával (eritéma multiforme, Stevens–Johnson-szindróma), és toxikus epidermális nekrolízis (a bőr felső rétegének felhólyagosodása és lehámlása).

A következő mellékhatásokat szintén jelentették e gyógyszer és egy alfa-interferon készítmény kombinációja kapcsán:

- zavaros gondolatokat, nem létező hangok hallását illetve képek látását, megváltozott tudatállapotot, tájékozódási zavart,
- angioödémát (kéz, láb, boka, arc, ajkak, szájnyálkahártya-duzzanat, vagy garatduzzanat, mely megnehezítheti a nyelést vagy a légzést),
- Vogt–Koyanagi–Harada-szindrómát (egy a szemet, bőrt és a fül, agy és gerincvelő hártyáit érintő autoimmun gyulladással járó betegség),
- hörgőgörcsöt és anafilaxiát (súlyos, az egész testet érintő allergiás reakció), állandó köhögést,
- szemproblémákat, beleértve a látóideghártya-károsodást, a látóideghártyát ellátó verőér elzáródását, látóideg-gyulladást, szemduzzanatot és vattatépés szerű foltokat (fehér lerakódások a látóideghártyán),
- a has megnagyobbodását, gyomorégést, székelési nehézséget illetve fájdalmas székelést,
- heveny túlérzékenységi reakciókat, beleértve a csalánkiütést (urtikária), bőr alatti bevezéseket, a végtagokban jelentkező heves fájdalmat, láb illetve combfájdalmat, mozgásterjedelem beszűkülését, merevséget, szarkoidózist (tartós lázzal, testsúlycsökkenéssel, ízületi fájdalommal és duzzanattal, bőrelváltozásokkal és nyirokcsomó-duzzanattal járó betegség).

E gyógyszer peginterferon alfa-2b-vel vagy interferon alfa-2b-vel kombinációban okozhat továbbá:

- sötét, zavaros vagy rendellenes színű vizeletet,
- légzési nehézséget, szívritmus változást, mellkasi fájdalmat, balkarba sugárzó fájdalmat, alkarpocsi fájdalmat,
- eszméletvesztést,
- arcizombénulást, -petyhüdtséget, -gyengeséget, a tapintásérzés elvesztését, látásvesztést.

E mellékhatások bármelyikének észlelése esetén Ön vagy gondviselője haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen

lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rebetolt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Az üveg felnyitását követően a belsőleges oldat 1 hónapig használható.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy gyógyszerésze utasítása nélkül, ha az oldat megjelenésében bármilyen változást észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rebetol?

- A készítmény hatóanyaga a ribavirin (40 mg/ml).
- Egyéb összetevők: nátrium-citrát, citromsav, nátrium-benzoát (E 211), glicerin, szacharóz, szorbit-szirup (kristályosodó) (E 420), propilén-glikol (E 1520), tisztított víz, benzil-alkohol (E 1519) és propilén-glikolt tartalmazó természetes és mesterséges rágógumi ízesítés.

Milyen a Rebetol külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az oldat 118 ml-es borostyánszínű üvegben kerül forgalomba, amely 100 ml belsőleges oldatot tartalmaz.

Az adag a mellékelt 10 ml-es adagoló szájfecskendővel mérhető ki.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgium/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tel/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

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

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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt