

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebetol 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di ribavirina.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 40 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Bianca, opaca e impressa con inchiostro blu.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebetol è indicato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (CHC) in soggetti adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Rebetol è indicato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (CHC) in pazienti pediatrici (bambini da 3 anni in su e adolescenti) non trattati in precedenza e senza scompenso epatico (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da un medico esperto nella terapia dell'epatite C cronica.

Posologia

Rebetol deve essere usato in terapia di associazione come descritto nel paragrafo 4.1.

Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali usati in associazione con Rebetol per maggiori informazioni di prescrizione specifiche per il prodotto e per ulteriori raccomandazioni relative al dosaggio sulla co-somministrazione con Rebetol.

Le capsule di Rebetol devono essere somministrate per via orale tutti i giorni suddivise in due dosi (mattino e sera) da assumere con i pasti.

Adulti

La dose raccomandata e la durata del trattamento con Rebetol dipendono dal peso del paziente e dal medicinale utilizzato in associazione. Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol.

Nei casi in cui non sia prevista una raccomandazione posologica specifica, utilizzare la seguente dose: peso del paziente: <75 kg = 1.000 mg e >75 kg = 1.200 mg.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili nei bambini al di sotto di 3 anni di età.

Nota: per i pazienti con peso corporeo < 47 kg, o che non sono in grado di deglutire le capsule, fare riferimento al RCP di Rebetol 40 mg/mL soluzione orale.

La dose di Rebetol per pazienti bambini e adolescenti è determinata secondo il peso corporeo del paziente. Per esempio, nella **Tabella 1** viene mostrato il dosaggio usato in combinazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b basato sul peso corporeo. Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol in quanto alcuni regimi di associazione non aderiscono alle linee guida per il dosaggio di Rebetol fornite nella **Tabella 1**.

Tabella 1 Dose di Rebetol in base al peso corporeo quando utilizzato in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b in pazienti pediatrici		
Peso del paziente (kg)	Dose giornaliera di Rebetol	Numero di capsule da 200 mg
47 - 49	600 mg	3 capsule ^a
50 - 65	800 mg	4 capsule ^b
> 65	Fare riferimento alle raccomandazioni posologiche per gli adulti	

^a1 al mattino, 2 alla sera

^b2 al mattino, 2 alla sera

Aggiustamento posologico per reazioni avverse

Aggiustamento posologico per gli adulti

La riduzione della dose di Rebetol dipende dalla posologia iniziale di Rebetol, che dipende dal medicinale usato in associazione con Rebetol.

Se un paziente manifesta una grave reazione avversa potenzialmente correlata a Rebetol, la dose di Rebetol deve essere modificata o la somministrazione interrotta, se necessario, fino alla risoluzione della reazione avversa o alla riduzione del suo grado di severità.

La **Tabella 2** fornisce le linee guida per gli aggiustamenti posologici e l'interruzione del trattamento sulla base della concentrazione di emoglobina del paziente, del suo stato cardiaco e della concentrazione di bilirubina indiretta.

Tabella 2 Gestione delle reazioni avverse		
Valori di laboratorio	Ridurre la dose di Rebetol* se:	Interrompere Rebetol se:
Emoglobina in pazienti senza malattia cardiaca	<10 g/dL	<8,5 g/dL
Emoglobina: pazienti con anamnesi di malattia cardiaca stabile	diminuzione dell'emoglobina ≥2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane nel corso del trattamento (riduzione permanente della dose)	<12 g/dL malgrado 4 settimane a dose ridotta
Bilirubina indiretta	>5 mg/dL	>4 mg/dL (adulti)

* Per i pazienti trattati con una dose da 1.000 mg (<75 kg) o 1.200 mg (>75 kg), la dose di Rebetol deve essere ridotta a 600 mg/die (somministrazione di una capsula da 200 mg al mattino e due capsule da 200 mg alla sera). Se l'anomalia si risolve, Rebetol può essere ripreso alla dose di 600 mg al giorno e successivamente portato a 800 mg al giorno a discrezione del medico curante. Non è tuttavia raccomandato il ritorno a dosi più elevate.

Per i pazienti trattati con una dose da 800 mg (<65 kg)-1.000 mg (65-80 kg)-1.200 mg (81-105 kg) o 1.400 mg (>105 kg), la 1^a riduzione della dose di Rebetol è di 200 mg/die (eccetto i pazienti che ricevono 1.400 mg, per i quali la riduzione della dose deve essere di 400 mg/die). Se necessario, la 2^a riduzione della dose di Rebetol è di ulteriori 200 mg/die. I pazienti nei quali la dose di Rebetol è ridotta a 600 mg al giorno ricevono una capsula da 200 mg al mattino e due capsule da 200 mg alla sera.

In caso di gravi reazioni avverse potenzialmente correlate ai medicinali usati in associazione con Rebetol, fare riferimento al corrispondente RCP di tali medicinali in quanto alcuni regimi di associazione non aderiscono alle linee guida per l'aggiustamento posologico e/o l'interruzione del trattamento con Rebetol descritte nella **Tabella 2**.

Aggiustamento posologico per i pazienti pediatrici

La riduzione della dose nei pazienti pediatrici senza malattia cardiaca segue le medesime linee guida previste per i pazienti adulti senza malattia cardiaca per quanto concerne i livelli di emoglobina (**Tabella 2**).

Non sono disponibili dati relativi ai pazienti pediatrici con malattia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

La **Tabella 3** fornisce le linee guida per l'interruzione sulla base della concentrazione di bilirubina indiretta del paziente.

Tabella 3 Gestione delle reazioni avverse	
Valori di laboratorio	Interrompere Rebetol se:
Bilirubina indiretta	> 5 mg/dL (per > 4 settimane) (bambini e adolescenti trattati con interferone alfa-2b), oppure > 4 mg/dL (per > 4 settimane) (bambini e adolescenti trattati con peginterferone alfa-2b)

Popolazioni speciali

Anziani (età ≥ 65 anni)

Non sembra sussistere un significativo effetto correlato all'età sulla farmacocinetica di Rebetol. Tuttavia, come nei pazienti più giovani, è necessario determinare la funzione renale prima della somministrazione di Rebetol (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti pediatrici (bambini da 3 anni in su e adolescenti)

Rebetol può essere usato in associazione con peginterferone alfa-2b o con interferone alfa-2b (vedere paragrafo 4.4). La scelta della formulazione di Rebetol si basa sulle caratteristiche individuali del paziente.

La sicurezza e l'efficacia di ribavirina usata con antivirali ad azione diretta in questi pazienti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol per ulteriori raccomandazioni sul dosaggio in co-somministrazione.

Compromissione renale

La farmacocinetica di Rebetol risulta modificata nei pazienti con disfunzione renale a causa della riduzione della clearance della creatinina apparente in tali pazienti (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, si raccomanda di valutare la funzione renale di tutti i pazienti prima di cominciare la terapia con Rebetol. I pazienti adulti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina di 30-50 mL/minuto) devono essere trattati alternando dosi giornaliere di 200 mg e 400 mg. I pazienti adulti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/minuto) e i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) o in emodialisi devono essere trattati con Rebetol 200 mg/die. Nella **Tabella 4** sono riportate le linee guida per l'aggiustamento posologico nei pazienti con disfunzione renale. I pazienti con insufficienza renale devono essere più attentamente osservati per quanto riguarda l'insorgenza di anemia. Non sono disponibili dati sull'aggiustamento posologico per i pazienti pediatrici con compromissione renale.

Tabella 4 Aggiustamento posologico per compromissione renale in pazienti adulti	
Clearance della creatinina	Dose di Rebetol (giornaliera)
Da 30 a 50 mL/min	Alternare le dosi, 200 mg e 400 mg a giorni alterni
Meno di 30 mL/min	200 mg al giorno
Emodialisi (ESRD)	200 mg al giorno

Compromissione epatica

Non sembra esserci interazione farmacocinetica fra Rebetol e la funzione epatica (vedere paragrafo 5.2). Per l'uso in pazienti con cirrosi scompensata, vedere il corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol.

Modo di somministrazione

Rebetol deve essere somministrato per via orale con il cibo.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.3). Nelle donne in età fertile, Rebetol non deve essere iniziato fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia.
- Allattamento.
- Anamnesi di severa malattia cardiaca pre-esistente, inclusa malattia cardiaca instabile o non controllata, nei sei mesi precedenti (vedere paragrafo 4.4).
- Emoglobinopatie (ad esempio, talassemia, anemia falciforme).

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol per informazioni sulle controindicazioni specifiche per tali prodotti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rebetol deve essere usato in associazione con altri medicinali (vedere paragrafo 5.1).

Fare riferimento al RCP di (peg)interferone alfa per maggiori informazioni sulle raccomandazioni relative al monitoraggio e alla gestione delle reazioni avverse elencate di seguito prima di iniziare la terapia e sulle altre precauzioni associate a (peg)interferone alfa.

La terapia di associazione di Rebetol con (peg)interferone alfa è associata a varie reazioni avverse gravi. Queste comprendono:

- Severi effetti psichiatrici e sul sistema nervoso centrale (come depressione, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e comportamento aggressivo, ecc.)
- Inibizione della crescita in bambini e adolescenti che può essere irreversibile in alcuni pazienti
- Incremento dei livelli dell'ormone che stimola la tiroide (*thyroid stimulating hormone*, TSH) in bambini e adolescenti
- Severe patologie oculari
- Patologie dentali e periodontali.

Popolazione pediatrica

Qualora si decida di non attendere l'età adulta per il trattamento di associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, è importante considerare che tale terapia di associazione ha indotto un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti può essere irreversibile. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso.

Emolisi

Negli studi clinici è stato osservato un calo del livello di emoglobina a < 10 g/dL nel 14 % circa dei pazienti adulti e nel 7 % dei bambini e adolescenti in trattamento con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Sebbene Rebetol non abbia effetti cardiovascolari diretti, l'anemia associata a Rebetol può portare ad un deterioramento della funzione cardiaca o esacerbazione dei sintomi della malattia coronarica o entrambi. Pertanto, Rebetol deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattia cardiaca pre-esistente (vedere paragrafo 4.3). Le condizioni cardiache

devono essere valutate prima dell'inizio della terapia e controllate clinicamente durante il trattamento; se si verifica un qualsiasi peggioramento, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Cardiovascolare

I pazienti adulti con anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto devono essere attentamente controllati. Nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache devono essere eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale ma possono richiedere l'interruzione del trattamento. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Rischio teratogeno

Prima di iniziare il trattamento con Rebetol il medico deve informare in maniera accurata i pazienti di entrambi i sessi sul rischio teratogeno di Rebetol, sulla necessità di adottare in maniera continuativa misure di contraccezione efficaci, sulla possibilità che i metodi di contraccezione non funzionino e sulle possibili conseguenze di un'eventuale gravidanza durante o dopo il trattamento con Rebetol (vedere paragrafo 4.6). Per informazioni sul monitoraggio della gravidanza con esami di laboratorio, fare riferimento al paragrafo Esami di laboratorio.

Ipersensibilità acuta

Se si sviluppa una reazione acuta di ipersensibilità (ad esempio, orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi), Rebetol deve essere sospeso immediatamente e istituita un'appropriata terapia medica. Eruzioni cutanee transitorie non necessitano di interruzione del trattamento.

Funzione epatica

Ogni paziente che durante il trattamento sviluppi alterazioni significative della funzione epatica deve essere strettamente controllato. Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol per raccomandazioni relative alla interruzione del trattamento o all'aggiustamento posologico.

Compromissione renale

La farmacocinetica di Rebetol risulta alterata nei pazienti con disfunzione renale a causa della riduzione della clearance apparente in tali pazienti. Si raccomanda, pertanto, di valutare la funzione renale in tutti i pazienti prima di cominciare la terapia con Rebetol. A causa dei sostanziali incrementi delle concentrazioni plasmatiche di ribavirina nei pazienti con compromissione renale moderata e severa, si raccomanda di aggiustare la dose di Rebetol nei pazienti adulti con una clearance della creatinina <50 mL/minuto. Non sono disponibili dati sull'aggiustamento posologico per i pazienti pediatrici con compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Le concentrazioni di emoglobina devono essere tenute sotto stretto monitoraggio durante il trattamento e vanno adottate misure correttive come necessario (vedere paragrafo 4.2).

Potenziale esacerbazione dell'immunosoppressione

In letteratura sono stati riportati casi di pancitopenia e di soppressione midollare entro 3-7 settimane dopo la somministrazione di peginterferone e Rebetol in associazione ad azatioprina. Tale mielotossicità è risultata reversibile entro 4-6 settimane dalla sospensione della terapia antivirale anti-HCV associata ad azatioprina e non si è ripresentata dopo la reintroduzione di entrambe le terapie singolarmente (vedere paragrafo 4.5).

Co-infezione da HCV/HIV

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica:

Deve essere posta attenzione a soggetti HIV positivi coinfezzati con HCV che ricevono un trattamento con un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) (soprattutto ddI e d4T) a cui viene associato il trattamento interferone alfa/ribavirina. Nella popolazione HIV positiva che riceve un regime di trattamento con NRTI, il medico deve monitorare attentamente i marker di tossicità mitocondriale e di acidosi lattica qualora sia somministrato Rebetol. Per maggiori informazioni vedere paragrafo 4.5.

Scompenso epatico in pazienti coinfezzati con HCV/HIV con cirrosi avanzata

I pazienti coinfezzati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia antiretrovirale di combinazione (*combined anti-retroviral therapy*, cART) possono presentare un rischio maggiore di scompenso epatico e morte. Altri fattori basali nei pazienti coinfezzati che possono essere associati ad un più alto rischio di scompenso epatico comprendono un trattamento con didanosina ed un'elevata concentrazione sierica di bilirubina.

I pazienti coinfezzati che ricevono sia una terapia antiretrovirale (ARV) sia un trattamento anti-epatite devono essere strettamente monitorati, valutando il loro punteggio Child-Pugh durante il trattamento. Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol per raccomandazioni relative all'interruzione del trattamento o all'aggiustamento posologico. Se i pazienti progrediscono fino ad uno scompenso epatico, la terapia anti-epatite deve essere immediatamente sospesa e il trattamento ARV deve essere rivalutato.

Anomalie ematologiche in pazienti coinfezzati con HCV/HIV

I pazienti coinfezzati con HCV/HIV in trattamento con peginterferone alfa-2b/ribavirina e cART possono presentare un rischio maggiore di sviluppare alterazioni ematologiche (come neutropenia, trombocitopenia e anemia) rispetto ai pazienti infettati solo da HCV. Sebbene la maggior parte di queste potrebbe essere risolta con una riduzione di dose, in questa popolazione di pazienti deve essere garantito uno stretto monitoraggio dei parametri ematologici (vedere paragrafo 4.2 e più sotto "Esami di laboratorio" e paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con Rebetol e zidovudina presentano un rischio maggiore di sviluppare anemia; pertanto, l'uso concomitante di Rebetol e zidovudina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con bassa conta CD4

In pazienti coinfezzati con HCV/HIV, sono disponibili limitati dati di efficacia e sicurezza (N = 25) in soggetti con conta CD4 inferiore a 200 cell/μL. Per questo motivo è necessaria cautela nel trattamento dei pazienti con bassa conta CD4.

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun medicinale e il potenziale sovrapporsi di tossicità con Rebetol.

Esami di laboratorio

Gli esami ematologici standard, gli esami ematochimici (esame emocromocitometrico completo e con formula leucocitaria, conta delle piastrine, dosaggio di elettroliti, creatinina sierica, test di funzione epatica, acido urico) e i test di gravidanza devono essere effettuati in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia. I valori basali accettabili che possono essere considerati come una linea guida prima di iniziare il trattamento con Rebetol sono:

- Emoglobina Adulti: ≥ 12 g/dL (femmine); ≥ 13 g/dL (maschi)
 Bambini e adolescenti: ≥ 11 g/dL (femmine); ≥ 12 g/dL (maschi)

Le valutazioni di laboratorio devono essere eseguite alle settimane 2 e 4 di trattamento e periodicamente se clinicamente indicato. HCV-RNA deve essere misurato periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

L'acido urico può aumentare con Rebetol a causa dell'emolisi; pertanto, deve essere attentamente valutata la possibilità di sviluppo di gotta nei pazienti predisposti.

Lattosio

Ogni capsula di Rebetol contiene 40 mg di lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

I risultati di studi *in vitro* in cui sono state utilizzate preparazioni di microsomi epatici sia umani che di ratto non hanno indicato nessun metabolismo di Rebetol mediato dall'enzima citocromo P450. Rebetol non inibisce gli enzimi del citocromo P450. Non c'è riscontro negli studi di tossicità che Rebetol provochi induzione degli enzimi epatici. Pertanto, la possibilità di interazioni basate sull'enzima P450 è minima.

Rebetol, essendo dotato di un effetto inibitorio sull'inosina monofosfato deidrogenasi, può interferire con il metabolismo dell'azatioprina comportando possibilmente un accumulo di 6-metilinosina monofosfato (*6-methylthioinosine monophosphate*, 6-MTIMP), che è stato associato a mielotossicità in pazienti trattati con azatioprina. L'utilizzo di interferoni alfa pegilati e Rebetol in associazione ad azatioprina deve essere evitato. In casi singoli, dove il beneficio della somministrazione contemporanea di Rebetol e azatioprina supera i rischi potenziali, è raccomandato che venga effettuato uno stretto monitoraggio ematologico durante l'uso concomitante di azatioprina, per identificare i segni di mielotossicità; in questo caso il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati effettuati studi di interazione di Rebetol con altri prodotti medicinali, fatta eccezione per il peginterferone alfa-2b, l'interferone alfa-2b e gli antiacidi.

In uno studio di farmacocinetica a dosi multiple non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra Rebetol e peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b.

Antiacidi

La somministrazione contemporanea di 600 mg di Rebetol con un antiacido contenente magnesio, alluminio e simeticone ne diminuiva la biodisponibilità; l' AUC_{0-24} diminuiva del 14 %. È possibile che il calo di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato di Rebetol o al pH modificato. Questa interazione non è considerata clinicamente rilevante.

Analoghi nucleosidici

L'uso di analoghi nucleosidici, in monoterapia o in associazione con altri nucleosidi, ha condotto ad acidosi lattica. Dal punto di vista farmacologico, *in vitro* Rebetol aumenta i metaboliti fosforilati dei nucleosidi purinici. Questa attività potrebbe potenziare il rischio di acidosi lattica indotta da analoghi nucleosidici delle purine (ad esempio didanosina o abacavir). La somministrazione concomitante di Rebetol e didanosina non è raccomandata. Sono stati riportati casi di tossicità mitocondriale, in particolare acidosi lattica e pancreatite, di cui alcuni fatali (vedere paragrafo 4.4).

Esacerbazione di anemia dovuta a Rebetol è stata riportata quando nel regime terapeutico per il trattamento di infezione da HIV era compresa anche la zidovudina, sebbene l'esatto meccanismo sia ancora da chiarire. L'uso concomitante di Rebetol e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Deve essere considerata la possibilità di sostituire la zidovudina in un regime terapeutico antiretrovirale combinato (*anti-retroviral treatment*, ART) già stabilito. Questo sarebbe particolarmente importante per quei pazienti con un'anamnesi nota di anemia indotta da zidovudina.

Ogni potenziale di interazione può persistere fino a due mesi (cinque emivite per Rebetol) dopo sospensione della terapia con Rebetol a causa della prolungata emivita (vedere paragrafo 5.2).

Non è stato dimostrato che Rebetol interagisca con gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa o con gli inibitori della proteasi.

In letteratura sono stati riportati risultati contrastanti sulla co-somministrazione di abacavir e Rebetol. Alcuni dati suggeriscono che i pazienti coinfectati da HIV/HCV che ricevono un trattamento antiretrovirale (ART) contenente abacavir possono essere a rischio di una percentuale di risposta più bassa rispetto alla terapia con interferone pegilato/Rebetol. Usare cautela quando i due medicinali sono co-somministrati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in maschi e femmine

Pazienti di sesso femminile

Rebetol non deve essere utilizzato in corso di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Le pazienti devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere paragrafo 5.3). La terapia con Rebetol non deve essere iniziata fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei nove mesi dopo il termine del trattamento; in questo periodo, vanno eseguiti test di gravidanza mensili di routine. Se dovesse verificarsi una gravidanza durante il trattamento o nei nove mesi successivi all'interruzione del trattamento, la paziente deve essere avvisata del significativo rischio teratogeno di Rebetol per il feto (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti di sesso maschile e loro partner di sesso femminile

Le partner di uomini in trattamento con Rebetol devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.3). Rebetol si accumula nelle cellule ed è eliminato molto lentamente dall'organismo. Non è noto se il Rebetol contenuto nello sperma sia in grado di esercitare i suoi potenziali effetti teratogeni o genotossici sull'embrione/feto umano. Sebbene i dati su circa 300 gravidanze seguite prospetticamente con esposizione paterna a Rebetol non abbiano mostrato un aumentato rischio di malformazioni rispetto alla popolazione in generale, né alcun tipo specifico di malformazione, si devono avvisare i pazienti di sesso maschile o le loro partner in età fertile di ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento con Rebetol e per sei mesi dopo la conclusione del trattamento. In questo periodo, vanno eseguiti test di gravidanza mensili di routine. Agli uomini le cui partner sono in gravidanza deve essere raccomandato l'utilizzo del preservativo per ridurre al minimo il rischio di trasferimento di Rebetol alla partner.

Gravidanza

L'uso di Rebetol è controindicato durante la gravidanza. In studi preclinici, Rebetol si è dimostrato teratogeno e genotossico (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se Rebetol sia escreto nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento deve essere sospeso prima dell'inizio del trattamento.

Fertilità

Dati preclinici

- Fertilità: negli studi su animali, Rebetol ha determinato effetti reversibili sulla spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3).

- Teratogenicità: in tutte le specie animali in cui sono stati condotti studi appropriati, è stato dimostrato un significativo potenziale teratogeno e/o embriocida di Rebetol, a dosi pari ad un ventesimo della dose raccomandata nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).
- Genotossicità: Rebetol induce genotossicità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rebetol non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari; tuttavia, l'uso in associazione con altri medicinali può avere un effetto. Pertanto, i pazienti che avvertono spossatezza, sonnolenza o confusione durante il trattamento devono essere avvertiti di evitare di guidare veicoli ed utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La problematica di sicurezza di maggior rilievo associata a Rebetol è l'anemia emolitica che si verifica nelle prime settimane di terapia. L'anemia emolitica associata al trattamento con Rebetol può portare a un deterioramento della funzione cardiaca e/o a un peggioramento della malattia cardiaca preesistente. In alcuni pazienti è stato inoltre osservato un aumento dei valori di acido urico e bilirubina indiretta associato a emolisi.

Le reazioni avverse elencate in questo paragrafo sono principalmente derivate da studi clinici e/o come reazioni avverse da farmaco in segnalazioni spontanee quando Rebetol è stato usato in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b.

Uso di ribavirina in associazione ad agenti antivirali ad azione diretta (Direct Antiviral Agent, DAA)

Sulla base della revisione dei dati di sicurezza derivanti da studi clinici su adulti con DAA in associazione a ribavirina, le reazioni avverse più frequenti identificate come associate a ribavirina sono state anemia, nausea, vomito, astenia, stanchezza, insonnia, tosse, dispnea, prurito ed eruzione cutanea. Ad eccezione dell'anemia, la maggior parte di queste reazioni avverse non sono state gravi e si sono risolte senza interruzione del trattamento.

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali che vengono usati in associazione con Rebetol per informazioni sugli ulteriori effetti indesiderati segnalati con questi prodotti.

Adulti

Duplicata terapia con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b

La sicurezza di Rebetol capsule è stata valutata in quattro studi clinici condotti in pazienti mai esposti ad interferone (pazienti naïve all'interferone): in due studi Rebetol è stato studiato in associazione con interferone alfa-2b ed in due in associazione con peginterferone alfa-2b.

È probabile un miglioramento del profilo di sicurezza rispetto a quello più sotto descritto nei pazienti che sono stati trattati con interferone alfa-2b e Rebetol in seguito a recidiva da terapia con interferone o che sono stati trattati per un periodo di tempo inferiore.

Tabella delle reazioni avverse per gli adulti

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 5** sono basate sull'esperienza derivante dagli studi clinici in pazienti adulti naïve trattati per 1 anno e dall'uso post-commercializzazione. Nella **Tabella 5** è inoltre elencato per riferimento un certo numero di reazioni avverse, generalmente attribuite alla terapia con interferone ma che sono state osservate nel contesto della terapia dell'epatite C (in associazione con Rebetol). Inoltre, fare riferimento al RCP di peginterferone alfa-2b e interferone alfa-2b per le reazioni avverse attribuibili alla monoterapia con interferoni. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro

($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di Rebetol con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezione batterica (inclusa sepsi), infezione fungina, influenza, infezione del tratto respiratorio, bronchite, herpes simplex, sinusite, otite media, rinite, infezione del tratto urinario
Non comune:	Infezione delle basse vie respiratorie
Raro:	Polmonite*
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia non specificata
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica*
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Ipersensibilità al medicinale
Raro:	Sarcoidosi*, artrite reumatoide (nuova o peggiorata)
Non nota:	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistemico, vasculite, reazioni acute di ipersensibilità compresa orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia, iperuricemia, ipocalcemia, disidratazione, aumento dell'appetito
Non comune:	Diabete mellito, ipertrigliceridemia*
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, ansia, labilità emotiva, insonnia
Comune:	Ideazione suicidaria, psicosi, comportamento aggressivo, confusione, agitazione, rabbia, umore alterato, disturbi del comportamento, nervosismo, disturbi del sonno, diminuzione della libido, apatia, sogni anormali, pianto
Non comune:	Tentativi di suicidio, attacchi di panico, allucinazioni
Raro:	Disturbi bipolari*
Molto raro:	Suicidio*
Non nota:	Ideazione omicida*, mania*, alterazione dello stato mentale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, capogiri, secchezza delle fauci, diminuzione della concentrazione
Comune:	Amnesia, compromissione della memoria, sincope, emicrania, atassia, parestesia, disfonia, perdita del gusto, ipoestesia, iperestesia, ipertonìa, sonnolenza, disturbi dell'attenzione, tremore, disgeusia
Non comune:	Neuropatia, neuropatia periferica

Tabella 5 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di Rebetol con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b	
Raro:	Crisi epilettica (convulsione)*
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare*, ischemia cerebrovascolare*, encefalopatia*, polineuropatia*
Non nota:	Paralisi facciale, mononeuropatie
Patologie dell'occhio	
Comune:	Disturbi visivi, visione offuscata, congiuntivite, irritazione agli occhi, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, occhio secco
Raro:	Emorragie retiniche*, retinopatie (compreso edema maculare)*, occlusione arteriosa o venosa retinica*, nevrite ottica*, papilledema*, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo*, essudati retinici*
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, diminuzione/perdita dell'udito, tinnito, dolore all'orecchio
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni, tachicardia
Non comune:	Infarto del miocardio
Raro:	Cardiomiopatia, aritmia*
Molto raro:	Ischemia cardiaca*
Non nota:	Effusione pericardica*, pericardite*
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione, ipertensione, vampate di calore
Raro:	Vasculite
Molto raro:	Ischemia periferica*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Dispnea, tosse
Comune:	Epistassi, disturbi respiratori, congestione del tratto respiratorio, congestione dei seni, congestione nasale, rinorrea, aumento della secrezione delle alte vie, dolore faringolaringeo, tosse non produttiva
Molto raro:	Infiltrati polmonari*, polmonite*, polmonite interstiziale*
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
Comune:	Stomatite ulcerativa, stomatite, ulcerazioni della bocca, colite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, reflusso gastroesofageo*, glossite, cheilite, distensione addominale, gengive sanguinanti, gengivite, perdita di feci, disturbi dentali, costipazione, flatulenza
Non comune:	Pancreatite, dolore del cavo orale
Raro:	Colite ischemica
Molto raro:	Colite ulcerativa*
Non nota:	Disturbi periodontali, disturbi dentali, pigmentazione della lingua
Patologie epatobiliari	
Comune:	Epatomegalia, ittero, iperbilirubinemia*
Molto raro:	Epatotossicità (compresi eventi fatali)*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, prurito, secchezza della pelle, rash

Tabella 5 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di Rebetol con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b	
Comune:	Psoriasi, peggioramento della psoriasi, eczema, reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, rash eritematoso, sudorazione notturna, iperidrosi, dermatite, acne, foruncoli, eritema, orticaria, disturbi della pelle, ematomi, aumento della sudorazione, alterazione della consistenza del capello, disturbi delle unghie*
Raro:	Sarcoidosi cutanea
Molto raro:	Sindrome di Stevens Johnson*, necrolisi epidermica tossica*, eritema multiforme*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Artrite, dolore alla schiena, spasmi muscolari, dolore alle estremità
Non comune:	Dolore alle ossa, debolezza muscolare
Raro:	Rabdomiolisi*, miosite*
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Minzione frequente, poliuria, anomalie urinarie
Raro:	Danno renale, insufficienza renale*
Molto raro:	Sindrome nefrotica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, dismenorrea, dolore al seno, disturbi ovarici, disturbi vaginali. <u>Uomini</u> : impotenza, prostatite, disfunzione erettile. Disfunzione sessuale (non specificata)*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, rigidità, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, irritabilità
Comune:	Dolore toracico, fastidio al torace, edema periferico, malessere, sensazione di malessere, sete
Non comune:	Edema facciale
Esami diagnostici	
Molto comune:	Calo ponderale
Comune:	Soffio cardiaco

*Poiché Rebetol è sempre stato prescritto con un interferone alfa e le reazioni avverse elencate che riflettono l'esperienza post-commercializzazione non permettono una precisa quantificazione della frequenza, la frequenza riportata sopra deriva dagli studi clinici con Rebetol in associazione a interferone alfa-2b (pegilato o non pegilato).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Una riduzione della concentrazione di emoglobina di > 4 g/dL è stata osservata nel 30 % dei pazienti trattati con Rebetol e peginterferone alfa-2b e nel 37 % dei pazienti trattati con Rebetol e interferone alfa-2b. I livelli di emoglobina sono scesi sotto i 10 g/dL nel 14 % dei pazienti adulti e nel 7 % dei bambini e adolescenti trattati con Rebetol in associazione sia con il peginterferone alfa-2b che con l'interferone alfa-2b.

La maggior parte dei casi di anemia, neutropenia e trombocitopenia è stata di grado lieve (grado 1 o 2 secondo la WHO). Si sono verificati alcuni casi di neutropenia di maggiore severità in pazienti trattati con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b (grado 3 secondo la WHO: 39 su 186 [21 %]; e grado 4 secondo la WHO: 13 su 186 [7 %]); nel 7 % di questo gruppo di trattamento è stata inoltre riportata leucopenia di grado 3 della scala WHO.

Un incremento dei valori di acido urico e bilirubina indiretta associato a emolisi è stato osservato in alcuni pazienti trattati con Rebetol utilizzato in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone

alfa-2b in studi clinici, ma i valori sono ritornati ai livelli basali entro quattro settimane dalla fine della terapia. Dei pazienti con livelli di acido urico elevati, pochissimi, tra quelli trattati con l'associazione, hanno sviluppato gotta clinicamente manifesta ma nessuno tra questi ha richiesto modificazione del trattamento o esclusione dagli studi clinici.

Pazienti coinfectati con HCV/HIV

Nei pazienti coinfectati con HCV/HIV trattati con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b, altre reazioni avverse (non riportate nei pazienti mono-infettati) riportate negli studi con una frequenza > 5 % sono state: candidiasi orale (14 %), lipodistrofia acquisita (13 %), diminuzione dei linfociti CD4 (8 %), diminuzione dell'appetito (8 %), aumento della gamma-glutamilttransferasi (9 %), dolore alla schiena (5 %), aumento di amilasi nel sangue (6 %), aumento dell'acidosi lattica nel sangue (5 %), epatite citolitica (6 %), aumento della lipasi (6 %) e dolore agli arti (6 %).

Tossicità mitocondriale

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica sono state segnalate in pazienti HIV positivi che ricevevano un regime di NRTI e Rebetol associato per la co-infezione da HCV (vedere paragrafo 4.4).

Valori di laboratorio in pazienti coinfectati con HCV/HIV

Sebbene tossicità ematologiche come neutropenia, trombocitopenia e anemia si siano verificate più frequentemente nei pazienti coinfectati con HCV/HIV, la maggior parte di esse può essere risolta con una modifica della dose e raramente è stata necessaria una prematura interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Anomalie ematologiche sono state riportate più frequentemente in pazienti in trattamento con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b rispetto ai pazienti in trattamento con Rebetol in associazione con interferone alfa-2b. Nello Studio 1 (vedere paragrafo 5.1), una diminuzione dei livelli della conta assoluta dei neutrofili sotto 500 cell/mm^3 è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti e una diminuzione delle piastrine sotto $50.000/\text{mm}^3$ è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti trattati con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b. Anemia (emoglobina < 9,4 g/dL) è stata riportata nel 12 % (23/194) dei pazienti trattati con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b.

Diminuzione dei linfociti CD4

Il trattamento con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b è stato associato con una diminuzione della conta assoluta delle cellule CD4+ entro le prime 4 settimane senza una riduzione nella percentuale delle cellule CD4+. La diminuzione della conta delle cellule CD4+ era reversibile a seguito di riduzione della dose o interruzione della terapia. L'uso di Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b non ha avuto un evidente impatto negativo sul controllo della viremia HIV durante la terapia o il follow-up. Limitati dati di sicurezza (N = 25) sono disponibili nei pazienti coinfectati con conta delle cellule CD4+ < $200/\mu\text{L}$ (vedere paragrafo 4.4).

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun medicinale e il potenziale sovrapporsi di tossicità con Rebetol in associazione con altri medicinali.

Popolazione pediatrica

In associazione con peginterferone alfa-2b

In uno studio clinico condotto in 107 bambini e adolescenti (da 3 a 17 anni di età) trattati con la terapia di associazione peginterferone alfa-2b e Rebetol, modifiche della dose sono state necessarie nel 25 % dei pazienti, più comunemente a causa di anemia, neutropenia e perdita di peso. In generale, il profilo delle reazioni avverse nei bambini e adolescenti è stato simile a quello osservato negli adulti, anche se esiste una preoccupazione specifica per i bambini che riguarda l'inibizione della crescita. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b pegilato e Rebetol, è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura (vedere paragrafo 4.4). La perdita di peso e l'inibizione della crescita sono risultate molto comuni durante il trattamento (alla fine del trattamento, il decremento medio rispetto al basale dei percentili di peso e

altezza è stato di 15 percentili e 8 percentili, rispettivamente) e la velocità di crescita è risultata inibita (< 3°percentile nel 70 % dei pazienti).

Alla fine della settimana 24 di follow-up dopo il trattamento, il decremento medio rispetto al basale nei percentili di peso e altezza è risultato ancora di 3 percentili e 7 percentili, rispettivamente, e il 20 % dei bambini ha continuato ad avere inibizione della crescita (velocità di crescita < 3°percentile). Novantaquattro dei 107 bambini sono stati arruolati in uno studio di follow-up a lungo termine di 5 anni. Gli effetti sulla crescita sono stati minori in quei bambini trattati per 24 settimane rispetto a quelli trattati per 48 settimane. Dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine tra i bambini trattati per 24 o 48 settimane, il decremento percentile in altezza per età è stato rispettivamente di 1,3 e 9,0 percentili. Il ventiquattro per cento dei bambini (11/46) trattato per 24 settimane e il 40 % dei bambini (19/48) trattato per 48 settimane hanno avuto un decremento percentile in altezza per età > 15 dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni rispetto ai percentili basali pre-trattamento. L'undici per cento dei bambini (5/46) trattati per 24 settimane e il 13 % dei bambini (6/48) trattati per 48 settimane hanno mostrato un decremento in altezza per età > 30 percentili dal pre-trattamento basale alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni. Per quanto riguarda il peso, dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine, il decremento percentile in peso per età è stato rispettivamente di 1,3 e 5,5 percentili tra i bambini trattati per 24 settimane o 48 settimane. Per quanto riguarda l'Indice di Massa Corporea (IMC), dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine, il decremento percentile in IMC per età è stato rispettivamente di 1,8 e 7,5 percentili tra i bambini trattati per 24 settimane o 48 settimane. La diminuzione percentile media in altezza nel 1° anno del periodo di follow-up a lungo termine è stata più importante nei bambini in età prepuberale. La diminuzione di altezza, peso e IMC z-score osservata durante la fase di trattamento rispetto alla popolazione normale non è stata completamente recuperata alla fine del periodo di follow-up a lungo termine per i bambini trattati con 48 settimane di terapia (vedere paragrafo 4.4).

Nella fase di trattamento di questo studio, le reazioni avverse più frequenti in tutti i soggetti sono state piressia (80 %), mal di testa (62 %), neutropenia (33 %), stanchezza (30 %), anoressia (29 %) e eritema al sito di iniezione (29 %). Solo 1 soggetto ha interrotto la terapia a seguito di una reazione avversa (trombocitopenia). La maggioranza delle reazioni avverse riportate nello studio erano lievi o moderate. Reazioni avverse severe sono state riportate nel 7 % (8/107) di tutti i soggetti e includevano dolore al sito di iniezione (1 %), dolore alle estremità (1 %), mal di testa (1 %), neutropenia (1 %) e piressia (4 %). Importanti reazioni avverse correlate al trattamento riportate in questa popolazione di pazienti sono state nervosismo (8 %), aggressività (3 %), rabbia (2 %), umore depresso/depressione (4 %) e ipotiroidismo (3 %) e 5 soggetti sono stati trattati con levotiroxina per presenza di ipotiroidismo/TSH elevato.

In associazione con interferone alfa-2b

In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, trattati con la terapia di associazione interferone alfa-2b e Rebetol, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse. In generale, il profilo delle reazioni avverse nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento percentile in altezza (decremento medio percentile di 9 percentili) e percentile in peso (decremento percentile medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44° percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione percentile in altezza > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione percentile nella loro altezza > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). La statura definitiva in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e mostrava che 12 continuavano ad avere deficit di statura > 15 percentili, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b e Rebetol, è stata osservata un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura definitiva in età adulta. In particolare, un

decremento percentile medio in altezza dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, ideazione suicidaria o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono state segnalate altre reazioni avverse psichiatriche (ad esempio, depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Tabella delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 6** sono basate sull'esperienza nei bambini e negli adolescenti derivante da due studi clinici multicentrici che hanno utilizzato Rebetal con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6 Reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni osservate nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici con Rebetal in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezione fungina, infezione batterica, infezione polmonare, nasofaringite, faringite streptococcica, otite media, sinusite, ascesso dentale, influenza, herpes orale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Non comune:	Polmonite, ascaridiasi, enterobiasi, herpes zoster, cellulite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia non specificata
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine	
Molto comune:	Ipotiroidismo
Comune:	Iperitiroidismo, virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito
Comune:	Ipertrigliceridemia, iperuricemia
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, insonnia, labilità emotiva
Comune:	Ideazione suicidaria, aggressione, confusione, labilità affettiva, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, alterazioni dell'umore, irrequietezza, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Non comune:	Anomalie del comportamento, umore depresso, disturbi emotivi, paura, incubo
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, vertigini

Tabella 6 Reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni osservate nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici con Rebetol in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Comune:	Ipercinesia, tremore, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza, disturbo dell'attenzione, scarsa qualità del sonno
Non comune:	Neuralgia, letargia, iperattività psicomotoria
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Non comune:	Emorragia congiuntivale, prurito oculare, cheratite, visione offuscata, fotofobia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini
Patologie cardiache	
Comune:	Tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari	
Comune:	Pallore, vampate di calore
Non comune:	Ipotensione
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	
Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione e irritazione nasale, rinite, starnuti, dolore faringolaringeo
Non comune:	Sibilo, disturbi nasali
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Dolore addominale, dolore addominale superiore, vomito, diarrea, nausea
Comune:	Ulcerazioni della bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, stomatite aftosa, dispepsia, cheilosi, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi rettali, disturbi gastrointestinali, costipazione, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali, fastidio allo stomaco, dolore orale
Non comune:	Gengivite
Patologie epatobiliari	
Comune:	Funzione epatica anormale
Non comune:	Epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, rash
Comune:	Prurito, reazioni di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, iperidrosi, acne, disturbi della pelle, disordini delle unghie, scolorimento della cute, secchezza cutanea, eritema, ematomi
Non comune:	Disturbo della pigmentazione, dermatite atopica, esfoliazione della pelle
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Dolore alle estremità, dolore alla schiena, contrattura muscolare
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria, proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali. <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli
Non comune	<u>Donne</u> : dismenorrea

Tabella 6 Reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni osservate nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici con Rebetol in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, rigidità, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, malessere irritabilità
Comune:	Dolore toracico, edema, dolore, sensazione di freddo
Non comune:	Fastidio al torace, dolore facciale
Esami diagnostici	
Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)
Comune:	Aumento nel sangue dell'ormone stimolante la tiroide, aumentata tiroglobulina
Non comune:	Anticorpo anti-tiroide positivo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lacerazione della cute
Non comune:	Contusione

Molte delle variazioni nei valori di laboratorio osservate negli studi clinici con Rebetol/peginterferone alfa-2b sono state lievi o moderate. Diminuzioni nei valori di emoglobina, globuli bianchi, piastrine, neutrofilo e aumenti nei valori di bilirubina possono richiedere riduzioni della dose o interruzione permanente della terapia (vedere paragrafo 4.2). Sebbene cambiamenti nei valori di laboratorio siano stati osservati in alcuni pazienti trattati con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b nello studio clinico, entro poche settimane dal termine della terapia i valori ritornavano ai livelli basali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici con Rebetol utilizzato in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, il massimo sovradosaggio riportato è stato una dose totale di 10 g di Rebetol (50 capsule x 200 mg) e 39 MUI di interferone alfa-2b (13 iniezioni sottocutanee da 3 MUI ciascuna) assunti in un giorno da un paziente che tentava il suicidio. Il paziente è stato osservato per due giorni in un reparto di medicina d'urgenza nel corso dei quali non è stata riscontrata alcuna reazione avversa da sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV, codice ATC: J05AP01.

Meccanismo d'azione

La ribavirina (Rebetol) è un analogo nucleosidico sintetico che *in vitro* esplica un'attività contro alcuni virus a RNA e DNA. Il meccanismo con cui Rebetol in associazione con altri medicinali esercita i suoi effetti contro l'HCV è sconosciuto. Le formulazioni orali di Rebetol in monoterapia sono state valutate per il trattamento dell'epatite C cronica in numerosi studi clinici. I risultati di questi studi hanno

mostrato che Rebetol in monoterapia non ha alcun effetto nell'eliminare il virus dell'epatite (HCV-RNA) o nel migliorare l'istologia epatica dopo 6 o 12 mesi di terapia e 6 mesi di follow-up.

Efficacia e sicurezza clinica

Rebetol in associazione con un agente antivirale ad azione diretta (DAA):

Fare riferimento al corrispondente RCP del DAA per una descrizione completa dei dati clinici disponibili con tale combinazione.

Nel presente RCP viene descritto soltanto l'uso di Rebetol dallo sviluppo originario con (peg)interferone alfa-2b:

Duplicata terapia con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b:

L'utilizzo di Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b è stato valutato in un certo numero di studi clinici. I pazienti eleggibili per questi studi avevano epatite C cronica confermata da un test PCR (reazione polimerasica a catena) positivo per HCV-RNA (> 30 UI/mL), una biopsia epatica compatibile con diagnosi istologica di epatite cronica ed assenza di altre cause di epatite cronica, e livelli sierici di ALT anormali.

Pazienti naïve

Tre studi clinici hanno esaminato l'uso di interferone in pazienti naïve, due con Rebetol + interferone alfa-2b (C95-132 e I95-143) e uno con Rebetol + peginterferone alfa-2b (C/I98-580). In tutti i casi il trattamento è stato di un anno con un follow-up di sei mesi. La risposta sostenuta alla fine del follow-up è stata aumentata significativamente dall'aggiunta di Rebetol all'interferone alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0,001$).

Negli studi C95-132 e I95-143, l'associazione di Rebetol + interferone alfa-2b ha dimostrato essere significativamente più efficace della monoterapia con interferone alfa-2b (con raddoppio delle risposte sostenute). La terapia di associazione ha diminuito anche la frequenza delle recidive. Ciò è vero per tutti i genotipi HCV, in particolare per il Genotipo 1 in cui la frequenza di recidiva è ridotta del 30 % rispetto alla monoterapia con interferone alfa-2b.

Nello studio clinico C/I98-580, 1.530 pazienti naïve sono stati sottoposti per un anno a terapia con uno dei seguenti regimi di associazione:

- Rebetol (800 mg/die) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana) (n = 511).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/die) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana per un mese seguiti da 0,5 microgrammi/kg/settimana per 11 mesi) (n = 514).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/die) + interferone alfa-2b (3 MUI tre volte la settimana) (n = 505).

Questo studio ha dimostrato che l'associazione di Rebetol e peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg/settimana), è stata significativamente più efficace dell'associazione di Rebetol e interferone alfa-2b, in particolare in pazienti infettati di Genotipo 1. La risposta sostenuta è stata valutata attraverso la frequenza di risposta dopo sei mesi dalla fine del trattamento.

Il genotipo HCV e i valori basali di carica virale sono fattori prognostici conosciuti come in grado di influire sulla percentuale di risposta. Peraltro le percentuali di risposta in questo studio hanno dimostrato di essere dipendenti anche dalla dose di Rebetol somministrata in associazione a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Indipendentemente dal genotipo e dalla carica virale, in quei pazienti che hanno ricevuto Rebetol a dosi > 10,6 mg/kg (equivalenti a 800 mg nel paziente tipo di 75 kg), la percentuale di risposta è stata significativamente più alta rispetto a quei pazienti trattati con dosi di Rebetol ≤ 10,6 mg/kg (**Tabella 7**), mentre la percentuale di risposta nei pazienti trattati con dosi di Rebetol > 13,2 mg/kg era ancora più elevata.

Genotipo HCV	Dose di Rebetol (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Tutti i Genotipi	Tutte	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotipo 1	Tutte	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotipo 1 ≤ 600.000 UI/mL	Tutte	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotipo 1 > 600.000 UI/mL	Tutte	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	Tutte	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Rebetol (800 mg) + peginterferone alfa-2b (1,5 microgrammi/kg)
P0,5/R Rebetol (1.000/1.200 mg) + peginterferone alfa-2b (da 1,5 a 0,5 microgrammi/kg)
I/R Rebetol (1.000/1.200 mg) + interferone alfa-2b (3 MUI)

In uno studio separato, 224 pazienti con genotipo 2 o 3 hanno ricevuto peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in associazione con Rebetol 800 mg – 1.400 mg per os per 6 mesi (in base al peso corporeo, solo tre pazienti di peso > 105 kg hanno ricevuto la dose di 1.400 mg) (**Tabella 8**). Il 24% aveva fibrosi a ponte o cirrosi (Knodell 3/4).

	Rebetol 800-1.400 mg/die più peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg una volta la settimana		
	Risposta alla fine del trattamento	Risposta virologica sostenuta	Ricaduta
Tutti i soggetti	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	≤ 600.000 UI/mL 100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	> 600.000 UI/mL 100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	≤ 600.000 UI/mL 93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
	> 600.000 UI/mL 93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Tutti i soggetti con HCV-RNA non rilevabile alla visita di follow-up della settimana 12 e senza riscontri alla visita di follow-up della settimana 24 sono stati considerati pazienti con una risposta sostenuta. Tutti i soggetti senza riscontri durante e dopo la settimana 12 di follow-up sono stati considerati non-responder alla settimana 24 di follow-up.

La durata del trattamento di 6 mesi in questo studio è stata meglio tollerata della durata del trattamento di un anno nello studio registrativo di associazione; per interruzione dello studio 5 % vs. 14 %, per modificazione della dose 18 % vs. 49 %, rispettivamente.

In uno studio non comparativo, 235 pazienti con genotipo 1 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in associazione con Rebetol dosato in base al peso corporeo. La percentuale di risposta sostenuta totale dopo 24 settimane di trattamento è stata pari al 50 %. Il quarantuno per cento dei soggetti (97/235) ha avuto livelli plasmatici di HCV-RNA non rilevabili alla settimana 4 e alla settimana 24 di terapia. In questo sottogruppo, si è avuta una percentuale del 92 % (89/97) di risposta virologica sostenuta. L'alta percentuale di risposta sostenuta in questo sottogruppo di pazienti è stata evidenziata in un'analisi parziale (n=49) e confermata prospetticamente (n=48).

I limitati dati storici indicano che il trattamento per 48 settimane può essere associato ad una più alta percentuale di risposta sostenuta (11/11) e ad un più basso rischio di recidiva (0/11 in confronto a 7/96 dopo trattamento di 24 settimane).

Un ampio studio randomizzato ha confrontato la sicurezza e l'efficacia del trattamento per 48 settimane con due regimi di peginterferone alfa-2b/Rebetol [peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg e 1 µg/kg per via sottocutanea una volta alla settimana entrambi in associazione con Rebetol da 800 a 1.400 mg p.o. al giorno (diviso in due dosi)] e peginterferone alfa-2a 180 µg per via sottocutanea una volta alla settimana con ribavirina da 1.000 a 1.200 mg p.o. al giorno (diviso in due dosi) in 3.070 adulti naïve al trattamento con epatite C cronica genotipo 1. La risposta al trattamento è stata misurata come Risposta Virologica Sostenuta (RVS) che è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane post-trattamento (vedere **Tabella 9**).

Tabella 9 Risposta virologica alla settimana 12 di trattamento, risposta alla fine del trattamento, tasso di ricaduta* e Risposta Virologica Sostenuta (RVS)

Gruppo di trattamento	% (numero) di pazienti		
	peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	peginterferone alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferone alfa-2a 180 µg + ribavirina
HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Risposta alla fine del trattamento*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Ricaduta*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS*	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVS in pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*Test PCR HCV-RNA, con un limite inferiore di quantificazione di 27 UI/mL

La mancanza di una risposta virologica precoce alla settimana 12 di trattamento (HCV-RNA rilevabile con una riduzione -2-log_{10} rispetto al basale) è stata un criterio per l'interruzione del trattamento.

In tutti i tre gruppi di trattamento, i tassi di risposta virologica sostenuta sono stati simili. Nei pazienti di origine Afro-Americana (i quali è noto abbiano un basso fattore prognostico per la eradicazione HCV), il trattamento con la terapia di associazione peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg)/Rebetol ha dimostrato un tasso di risposta virologica sostenuta superiore in confronto a peginterferone alfa-2b alla dose di 1 µg/kg. I tassi di risposta virologica sostenuta di peginterferone alfa-2b alla dose di 1,5 µg/kg più Rebetol sono stati inferiori in pazienti con cirrosi, in pazienti con livelli di ALT normali, in pazienti con carica virale al basale > 600.000 UI/mL e in pazienti con età > 40 anni. I pazienti Caucasicci avevano un tasso di risposta virologica sostenuta superiore in confronto agli Afro-Americani. Tra i pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento, il tasso di ricaduta è stato del 24 %.

Predittività della risposta virologica sostenuta in pazienti naïve

La risposta virologica alla settimana 12 è definita come un decremento della carica virale di almeno 2-log o livelli non rilevabili di HCV-RNA. La risposta virologica alla settimana 4 è definita come un decremento della carica virale di almeno 1-log o livelli non rilevabili di HCV-RNA. Questi punti temporali (settimana 4 di trattamento e settimana 12 di trattamento) si sono dimostrati predittivi di una risposta sostenuta (**Tabella 10**).

Tabella 10 Valore predittivo della risposta virologica in-trattamento con terapia di associazione peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800-1.400 mg						
	Negativo			Positivo		
	Nessuna risposta alla settimana di trattamento	Nessuna risposta sostenuta	Valore predittivo	Risposta alla settimana di trattamento	Risposta sostenuta	Valore predittivo
Genotipo 1*						
Alla settimana 4*** (n=950)						
HCV-RNA negativo	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 1-log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Alla settimana 12*** (n=915)						
HCV-RNA negativo	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 2-log	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotipo 2, 3**						
Alla settimana 12 (n= 215)						
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 2-log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotipo 1 riceve il trattamento per 48 settimane

**Genotipo 2, 3 ricevono il trattamento per 24 settimane

***I risultati presentati derivano da un singolo punto temporale. Un paziente può non avere o avere un risultato differente per la settimana 4 o la settimana 12.

†Questi criteri sono stati utilizzati nel protocollo: se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è < 2-log₁₀, i pazienti interrompono la terapia. Se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è ≥ 2-log₁₀, ripetere il test HCV-RNA alla settimana 24 e, se positivo, i pazienti interrompono la terapia.

Pazienti coinfectati con HCV/HIV

Due studi sono stati condotti in pazienti coinfectati con HIV e HCV. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 11**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era randomizzato, multicentrico ed ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite C cronica coinfectati con HIV. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Rebetol (800 mg/die) più peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg/settimana) o Rebetol (800 mg/die) più interferone alfa-2b (3 MUI TIW) per 48 settimane, con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, condotto in un singolo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite C cronica coinfectati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Rebetol (800-1.200 mg/die in base al peso) più peginterferone alfa-2b (100 o 150 µg/settimana in base al peso) o Rebetol (800-1.200 mg/die in base al peso) più interferone alfa-2b (3 MUI TIW). La durata della terapia è stata di 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi, tranne per i pazienti infetti con genotipi 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/mL (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 11 Risposta virologica sostenuta in base al genotipo dopo trattamento con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b in pazienti coinfectati con HCV/HIV

	Studio 1 ¹			Studio 2 ²		
	Rebetol (800 mg/die) + peginterferone alfa-2b (1,5 µg/kg/settimana)	Rebetol (800 mg/die) + interferone alfa-2b (3 MUI TIW)	Valore di p ^a	Rebetol (800-1.200 mg/die) ^d + peginterferone alfa-2b (100 o 150 ^c µg/settimana)	Rebetol (800-1.200 mg/die) ^d + interferone alfa-2b (3 MUI TIW)	Valore di p ^b
Tutti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.

a: valore di p in base al test di Cochran-Mantel Haenszel Chi quadro.

b: valore di p in base al test del chi-quadro.

c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di peginterferone alfa-2b e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di peginterferone alfa-2b.

d: la dose di Rebetol è stata di 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, di 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60-75 kg, e di 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

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

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

Risposta istologica

Biopsie epatiche sono state ottenute prima e dopo il trattamento nello Studio 1 ed erano disponibili per 210 dei 412 soggetti (51 %). Sia il punteggio Metavir sia il grado Ishak sono diminuiti nei soggetti trattati con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b. Questa diminuzione è stata significativa fra i pazienti responder (-0,3 per Metavir e -1,2 per Ishak) e stabile (-0,1 per Metavir e -0,2 per Ishak) fra i pazienti non-responder. In termini di attività, circa un terzo dei soggetti con risposta sostenuta ha mostrato un miglioramento e nessuno ha mostrato peggioramento. In questo studio non è stato osservato miglioramento in termini di fibrosi. La steatosi è significativamente migliorata nei pazienti infettati con HCV genotipo 3.

Pazienti precedentemente trattati

- Ritrattamento con peginterferone alfa-2b in associazione con Rebetol dei fallimenti di un precedente trattamento (pazienti recidivanti o non-responder)

In uno studio non comparativo, 2.293 pazienti con fibrosi da moderata a grave, in cui ha fallito un precedente trattamento con l'associazione interferone alfa/ribavirina, sono stati ritrattati con

peginterferone alfa-2b, 1,5 microgrammi/kg per via sottocutanea, una volta alla settimana, in associazione con Rebetol dosato in base al peso corporeo. Il fallimento della precedente terapia è stato definito come recidiva o non risposta (HCV-RNA positivo alla fine di almeno 12 settimane di trattamento).

I pazienti con HCV-RNA negativo alla settimana 12 di trattamento hanno continuato il trattamento per 48 settimane e sono stati monitorati per ulteriori 24 settimane dopo la sospensione del trattamento. La risposta alla settimana 12 è stata definita come HCV-RNA non rilevabile dopo 12 settimane di trattamento. La risposta virologica sostenuta (SVR) è definita come HCV-RNA non rilevabile alla settimana 24 dalla fine del trattamento (**Tabella 12**).

Tabella 12 Percentuali di risposta al ritrattamento nei fallimenti di un precedente trattamento					
	Pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento e SVR nel ritrattamento				
	interferone alfa/ribavirina		peginterferone alfa/ribavirina		Intera popolazione*
	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	% SVR (n/N) 99 % CI
Tutti i pazienti	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Precedente risposta					
Recidiva	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
Genotipo 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotipo 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotipo 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotipo 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Punteggio METAVIR della fibrosi					
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
Carica virale al basale					
HVL (> 600.000 UI/mL)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
LVL (≤ 600.000 UI/mL)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Non-responder definito come HCV-RNA sierico/plasmatico positivo rilevabile alla fine di almeno 12 settimane di trattamento. HCV-RNA plasmatico è misurato da un laboratorio centrale mediante il test quantitativo di reazione a catena della polimerasi sperimentale.

*La popolazione "Intent to treat" comprende 7 pazienti per i quali non può essere confermata una precedente terapia di almeno 12 settimane.

Complessivamente, circa il 36 % (821/2.286) dei pazienti aveva livelli di HCV-RNA plasmatico non rilevabile alla settimana 12 di terapia, misurati con il test sperimentale (limite di rilevabilità 125 UI/mL). In questo sottogruppo, c'è stata una percentuale di risposta virologica sostenuta del 56 % (463/823). Per i pazienti con precedente fallimento alla terapia con interferone non pegilato o pegilato e negativi alla settimana 12, le percentuali di risposta sostenuta sono state 59 % e 50 %, rispettivamente. Dei 480 pazienti con riduzione della carica virale > 2-log ma con virus rilevabile alla settimana 12, complessivamente 188 pazienti hanno continuato la terapia. In questi pazienti la SVR è stata pari al 12 %.

I non-responder a una precedente terapia con interferone pegilato alfa/ribavirina hanno ottenuto meno facilmente una risposta al ritrattamento alla settimana 12 rispetto ai non-responder a interferone alfa non pegilato/ribavirina (12,4 % vs. 28,6 %). Tuttavia, se è stata ottenuta una risposta alla settimana 12, vi è stata una lieve differenza nella SVR indipendentemente dal trattamento o dalla risposta precedente.

- Ritrattamento dei pazienti con recidiva ad una terapia di associazione Rebetol e interferone alfa-2b
Due studi clinici hanno valutato il trattamento in associazione di Rebetol e interferone alfa-2b in pazienti con recidive (C95-144 e I95-145); 345 pazienti con epatite cronica che avevano recidivato dopo un precedente trattamento con interferone sono stati trattati per sei mesi con sei mesi di follow-up. La terapia di associazione di Rebetol e interferone alfa-2b ha portato ad una risposta virologica sostenuta 10 volte superiore a quella ottenuta con interferone alfa-2b in monoterapia (49 % vs. 5 %, $p < 0,0001$). Questo beneficio si è mantenuto indipendentemente dai fattori standard predittivi di risposta all'interferone alfa-2b quali la viremia, il genotipo HCV e la stadiazione istologica.

Dati di efficacia a lungo termine - Adulti

In due ampi studi di follow-up sono stati arruolati 1.071 e 567 pazienti precedentemente trattati in altri studi rispettivamente con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza Rebetol) e interferone pegilato alfa-2b (con o senza Rebetol). L'obiettivo degli studi era quello di valutare la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e l'impatto della negatività virale prolungata sugli esiti clinici. Almeno 5 anni di follow-up a lungo termine sono stati completati in 462 e 327 pazienti rispettivamente. Dodici dei 492 pazienti con risposta sostenuta e solo 3 dei 366 pazienti con risposta sostenuta hanno evidenziato recidiva nei rispettivi studi.

La stima Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua per 5 anni è stata del 97 % (95 % CI: 95-99 %) nei pazienti trattati con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza Rebetol) e del 99 % (95 % CI: 98-100 %) nei pazienti trattati con interferone pegilato alfa-2b (con o senza Rebetol).

La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite C cronica con interferone alfa-2b (pegilato e non pegilato, con o senza Rebetol) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e alla "guarigione" clinica dall'epatite C cronica. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Popolazione pediatrica

Efficacia e sicurezza clinica

Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b

Bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite C cronica compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati arruolati in uno studio multicentrico e hanno ricevuto Rebetol 15 mg/kg al giorno più interferone pegilato alfa-2b 60 µg/m² 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con progressione severa della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di Rebetol e peginterferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 13**.

Tabella 13 Percentuale di risposta virologica sostenuta (n ^{a,b} (%)) in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza per genotipo e durata del trattamento – Tutti i soggetti		
	n = 107	
	24 settimane	48 settimane
Tutti Genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/mL.

b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per un dato genotipo e durata di trattamento assegnato.

c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

Rebetol in associazione con interferone alfa-2b

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite C cronica compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Rebetol 15 mg/kg al giorno più interferone alfa-2b 3 MUI/m² 3 volte la settimana per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Nei due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in questi due studi multicentrici in bambini con progressione severa della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di Rebetol e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 14**.

Tabella 14 Risposta virologica sostenuta: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Rebetol 15 mg/kg/die + interferone alfa-2b 3 MUI/m² 3 volte la settimana
Risposta generale ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti

a. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di rilevabilità utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

Dati di efficacia a lungo termine

Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b

In uno studio di follow-up a lungo termine di cinque anni, osservazionale, sono stati arruolati 94 pazienti pediatrici con epatite C cronica dopo il trattamento in uno studio multicentrico. Sessantatré di questi pazienti avevano una risposta sostenuta. Lo scopo dello studio era di valutare annualmente la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e di valutare l'impatto della negatività virale prolungata sugli esiti clinici per i pazienti che avevano una risposta sostenuta 24 settimane dopo il trattamento con 24 o 48 settimane di trattamento con peginterferone alfa-2b e ribavirina. Alla fine dei 5 anni, 85 % (80/94) di tutti i soggetti arruolati e 86 % (54/63) dei pazienti con risposta sostenuta hanno completato lo studio. Nessun soggetto pediatrico con SVR ha avuto una recidiva durante i 5 anni di follow-up.

Rebetol in associazione con interferone alfa-2b

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite C cronica provenienti da due studi multicentrici sopra menzionati. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati ha completato questo studio, dei quali il 75 % (42/56) ha ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negatività virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta 24 settimane dopo il trattamento rispetto alle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre 5 anni è del 98% [CI 95%: 95%, 100%] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98% (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e Rebetol produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e alla "guarigione" clinica dall'epatite C cronica. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio crossover a dose singola con ribavirina in soggetti adulti sani, le formulazioni capsule e soluzione orale sono risultate bioequivalenti.

Assorbimento

La ribavirina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale di una dose singola (T_{max} media = 1,5 ore), seguita da fasi di rapida distribuzione e prolungata eliminazione (le emivite di

assorbimento, distribuzione ed eliminazione per dose singola sono rispettivamente 0,05, 3,73 e 79 ore). L'assorbimento è ampio con circa il 10 % di una dose marcata escreta nelle feci. Tuttavia, la biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 45-65 %, a causa del metabolismo di primo passaggio. Esiste una relazione lineare tra dose e AUC_{0-t} in seguito ad una dose singola di 200-1.200 mg di ribavirina. Il volume di distribuzione è di circa 5.000 L. La ribavirina non si lega alle proteine plasmatiche.

Distribuzione

Il trasporto della ribavirina nei compartimenti non plasmatici è stato studiato approfonditamente negli eritrociti, ed è stato identificato che avviene principalmente attraverso un trasportatore equilibrativo di nucleosidi di tipo e_s . Questo tipo di trasportatore è virtualmente presente in tutti i tipi di cellule e può essere responsabile dell'elevato volume di distribuzione della ribavirina. Il rapporto tra la concentrazione della ribavirina nel sangue intero e nel plasma è di circa 60:1; la ribavirina in eccesso nel sangue intero esiste come ribavirina nucleotide sequestrata negli eritrociti.

Biotrasformazione

La ribavirina segue due vie metaboliche: 1) una fosforilazione reversibile; 2) una degradazione che coinvolge deribosilazione ed idrolisi ammidica che porta al metabolita carbossiacido triazolico. Sia la ribavirina che i suoi metaboliti carbossamide triazolico e acido carbossilico triazolico sono escreti anche per via renale.

La ribavirina dopo dosi singole orali ha prodotto un'elevata variabilità farmacocinetica inter ed intrasoggettiva (variabilità intrasoggettiva pari a circa il 30 % sia per l' AUC che per la C_{max}), che può essere dovuta all'elevato metabolismo di primo passaggio e trasferimento dentro e oltre il compartimento plasmatico.

Eliminazione

In seguito a somministrazioni multiple la ribavirina si accumula ampiamente nel plasma con una AUC_{12ore} della dose multipla rispetto sei volte superiore a quella relativa ad una dose singola. Dopo somministrazione orale di 600 mg 2 volte al giorno lo steady-state è stato raggiunto in circa quattro settimane, con uno steady-state medio delle concentrazioni plasmatiche di circa 2.200 ng/mL. Dopo la sospensione della somministrazione la emivita era di circa 298 ore, che probabilmente riflette la lenta eliminazione dai compartimenti non plasmatici.

Trasferimento nel liquido seminale

È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner di sesso femminile dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

Effetto del cibo

Si è riscontrato un aumento della biodisponibilità di una dose singola orale di ribavirina quando la somministrazione è stata accompagnata da assunzione di un pasto ricco di grassi (AUC_{0-t} e C_{max} aumentate del 70 %). È possibile che l'aumento di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato della ribavirina o al pH modificato. Non si conosce la rilevanza clinica di questi risultati dello studio di dose singola. Nello studio clinico *pivotal* di efficacia, i pazienti sono stati istruiti ad assumere la ribavirina con il cibo al fine di raggiungere la massima concentrazione plasmatica di ribavirina.

Funzione renale

Sulla base dei dati pubblicati, la farmacocinetica della ribavirina dopo somministrazione singola risultava alterata (AUC_{0-t} e C_{max} aumentate) nei pazienti con disfunzione renale rispetto ai soggetti di controllo (clearance della creatinina > 90 mL/minuto). L' AUC_{0-t} media è stata tre volte superiore nei

soggetti con una clearance della creatinina compresa tra 10 e 30 mL/min rispetto ai controlli. Nei soggetti con una clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 mL/min, l'AUC_{0-t} è stata due volte superiore rispetto ai controlli. Ciò sembra essere dovuto alla riduzione della clearance apparente in questi pazienti. Le concentrazioni di ribavirina sono essenzialmente inalterate dall'emo dialisi.

Funzione epatica

La farmacocinetica della ribavirina dopo somministrazione singola in pazienti con alterata funzione epatica lieve, moderata o grave (classificazione di Child-Pugh A, B o C) è simile a quella dei controlli normali.

Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)

Non sono state condotte specifiche valutazioni farmacocinetiche in pazienti anziani. Tuttavia è stato dimostrato da uno studio di farmacocinetica che l'età non costituisce un fattore chiave per la cinetica della ribavirina; la funzione renale è invece il fattore determinante.

Un'analisi della farmacocinetica nella popolazione è stata realizzata utilizzando i valori di concentrazione sierica in campioni raccolti in quattro studi clinici controllati. Il modello di clearance sviluppato ha dimostrato che le covariabili principali erano peso corporeo, sesso, età e creatinina sierica. Per i maschi la clearance era superiore circa del 20 % rispetto a quella delle femmine. La clearance aumentava in funzione del peso corporeo e diminuiva al di sopra dei 40 anni. Gli effetti di queste covariabili sulla clearance della ribavirina sembrano avere un significato clinico limitato a causa della sostanziale variabilità residua non stimata dal modello.

Popolazione pediatrica

Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b

Le proprietà farmacocinetiche di dosi multiple di Rebetol e peginterferone alfa-2b in pazienti bambini e adolescenti con epatite C cronica sono state valutate in uno studio clinico. In pazienti bambini e adolescenti che ricevevano una dose di peginterferone alfa-2b secondo la superficie corporea a 60 µg/m²/settimana, la stima dell'esposizione trasformata in scala logaritmica durante l'intervallo delle assunzioni è prevista del 58 % (90 % CI: 141-177 %) superiore a quella osservata negli adulti che ricevono 1,5 µg/kg/settimana. In questo studio la farmacocinetica di Rebetol (a dosi normalizzate) è stata simile a quella riportata nel precedente studio di Rebetol in associazione con interferone alfa-2b in pazienti bambini e adolescenti e in pazienti adulti.

Rebetol in associazione con interferone alfa-2b

Le proprietà farmacocinetiche di dosi multiple di Rebetol capsule e interferone alfa-2b in bambini e adolescenti fra 5 e 16 anni di età con epatite C cronica sono riassunte nella **Tabella 15**. La farmacocinetica di Rebetol e interferone alfa-2b (a dosi normalizzate) è simile in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Tabella 15 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di interferone alfa-2b e Rebetol capsule somministrati a pazienti pediatrici con epatite C cronica		
Parametro	Rebetol 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	Interferone alfa-2b 3 MUI/m ² 3 volte la settimana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC₀₋₁₂ (ng.h/mL) per Rebetol; AUC₀₋₂₄ (UI.h/mL) per interferone alfa-2b

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ribavirina

La ribavirina è embriotossica o teratogena o entrambe in tutte le specie animali in cui sono stati condotti gli studi, a dosi ben inferiori la dose consigliata nell'uomo. Sono state riscontrate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mascella, degli arti, dello scheletro e del tratto gastrointestinale. L'incidenza e la severità degli effetti teratogeni aumentavano con l'aumentare della dose. La sopravvivenza del feto e della prole era ridotta.

In uno studio di tossicità in ratti giovani, i neonati, trattati dal giorno 7 al giorno 63 dopo la nascita con 10, 25 e 50 mg/kg di ribavirina, hanno evidenziato una diminuzione dose dipendente nella crescita in generale che si è manifestata successivamente con una leggera diminuzione del peso corporeo, della lunghezza totale del corpo e delle ossa. Al termine del periodo di recupero, le variazioni a livello tibiale e femorale sono state minime anche se generalmente statisticamente significative rispetto ai controlli nei maschi a tutte le dosi e nelle femmine trattate con le due dosi più alte. Non sono stati osservati effetti istopatologici sulle ossa. Non sono stati rilevati effetti della ribavirina sullo sviluppo neurocomportamentale o riproduttivo. Le concentrazioni plasmatiche raggiunte nei ratti neonati sono risultate inferiori alle concentrazioni rilevate nel plasma umano dopo esposizione alle dosi terapeutiche.

Studi negli animali hanno evidenziato che gli eritrociti sono il bersaglio primario della tossicità della ribavirina. L'anemia si verifica subito dopo le prime somministrazioni, ma è rapidamente reversibile dopo la sospensione del trattamento.

Negli studi a 3 e 6 mesi condotti nei topi per indagare gli effetti indotti dalla ribavirina sui testicoli e sullo sperma, sono state riscontrate, a dosi di 15 mg/kg e superiori, anomalie nello sperma. Queste dosi negli animali producono esposizioni sistemiche ben al di sotto di quelle raggiunte nell'uomo a dosi terapeutiche. Dopo la sospensione del trattamento si verifica un recupero essenzialmente totale della tossicità testicolare indotta dalla ribavirina entro uno o due cicli di spermatogenesi (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi di genotossicità hanno dimostrato che la ribavirina esercita una certa attività genotossica. La ribavirina era attiva nel test di trasformazione Balb/3T3 *in vitro*. L'attività genotossica è stata osservata nel test del linfoma di topo, e nel test del micronucleo di topo a dosi di 20-200 mg/kg. Un test dominante letale nei ratti è stato negativo, indicando che se si verificano mutazioni nei ratti esse non sono trasmesse attraverso i gameti maschili.

Studi convenzionali sulla carcinogenicità nei roditori con un'esposizione bassa in confronto a quella nell'uomo in condizioni terapeutiche (fattore 0,1 nei ratti e 1 nei topi) non hanno rivelato oncogenesi della ribavirina. Inoltre, in uno studio di carcinogenicità della durata di 26 settimane utilizzando un modello di topo eterozigote p53(+/-), la ribavirina non ha provocato tumori alla massima dose tollerata di 300 mg/kg (fattore di esposizione plasmatica circa 2,5 in confronto a quello nell'uomo). Questi studi suggeriscono che è improbabile un potenziale carcinogenico di ribavirina nell'uomo.

Ribavirina più interferone

Quando utilizzata in associazione a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, la ribavirina non induce alcun effetto non evidenziato in precedenza con la sostanza attiva da sola. La principale alterazione correlata al trattamento era un'anemia reversibile di grado da lieve a moderato, la severità della quale era maggiore rispetto a quella indotta da ciascuna delle due sostanze singolarmente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Capsula

Gelatina
Biossido di titanio (E 171)

Stampa sulla capsula

Gommalacca
Propilene glicole (E 1520)
Idrossido di ammonio
Colorante (E 132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule di Rebetol sono confezionate in blister costituito da polivinil cloruro (PVC)/polietilene (PE)/polivinilidene cloruro (PVdC).

Confezioni da 84, 112, 140 e 168 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 maggio 1999

Data del rinnovo più recente: 23 aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebetol 40 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione orale contiene 40 mg di ribavirina.

Eccipiente(i) con effetti noti

Rebetol contiene 0,5 mg di alcol benzilico (E 1519) per mL.

Rebetol contiene 100,3 mg di propilene glicole (E 1520) per mL.

Rebetol contiene 1,4 mg di sodio per mL.

Rebetol contiene 1 mg di sodio benzoato (E 211) per mL.

Rebetol contiene 142 mg di sorbitolo (E 420) per mL.

Rebetol contiene 300 mg di saccarosio per mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Soluzione orale limpida, inodore o di colore giallo pallido o chiaro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebetol è indicato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (CHC) in pazienti pediatrici (bambini da 3 anni in su e adolescenti) non trattati in precedenza e senza scompenso epatico (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da un medico esperto nella terapia dell'epatite C cronica.

Posologia

Rebetol deve essere usato in terapia di associazione come descritto nel paragrafo 4.1.

Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali usati in associazione con Rebetol per maggiori informazioni di prescrizione specifiche per il prodotto e per ulteriori raccomandazioni relative al dosaggio sulla co-somministrazione con Rebetol.

Rebetol soluzione orale è fornito nella concentrazione 40 mg/mL.

Rebetol soluzione orale deve essere somministrata oralmente suddivisa in due dosi (mattino e sera) da assumere con i pasti.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili nei bambini al di sotto di 3 anni di età.

La dose di Rebetol per pazienti bambini e adolescenti è determinata secondo il peso corporeo del paziente. Per esempio, nella **Tabella 1** viene mostrato il dosaggio usato in combinazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b basato sul peso corporeo. Fare riferimento al

corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol in quanto alcuni regimi di associazione non aderiscono alle linee guida per il dosaggio di Rebetol fornite nella **Tabella 1**.

Negli studi clinici effettuati in questa popolazione, Rebetol era utilizzato ad una dose di 15 mg/kg al giorno (**Tabella 1**).

Tabella 1 Rebetol soluzione orale - Dose in bambini e adolescenti per somministrazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Peso corporeo (kg)	Dose calcolata (Mattino / Sera)
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

I pazienti di peso > 47 kg ed in grado di inghiottire capsule possono assumere la dose equivalente di ribavirina capsule da 200 mg suddivisa in due dosi separate (si prega di leggere il RCP di Rebetol capsule).

Aggiustamento posologico per reazioni avverse

La riduzione della dose di Rebetol dipende dalla posologia iniziale di Rebetol, che dipende dal medicinale usato in associazione con Rebetol.

Se un paziente manifesta una grave reazione avversa potenzialmente correlata a Rebetol, la dose di Rebetol deve essere modificata o la somministrazione interrotta, se necessario, fino alla risoluzione della reazione avversa o alla riduzione del suo grado di severità.

La **Tabella 2** fornisce le linee guida per gli aggiustamenti posologici e l'interruzione del trattamento sulla base della concentrazione di emoglobina e di bilirubina indiretta del paziente.

Non sono disponibili dati relativi ai pazienti pediatrici con patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2 Gestione delle reazioni avverse		
Valori di laboratorio	Ridurre la dose di Rebetol* se:	Interrompere Rebetol se:
Emoglobina in pazienti senza malattia cardiaca	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Bilirubina indiretta	-	> 5 mg/dL (per > 4 settimane) (bambini e adolescenti trattati con interferone alfa-2b), oppure > 4 mg/dL (per > 4 settimane) (bambini e adolescenti trattati con peginterferone alfa-2b)

* Nei pazienti bambini e adolescenti trattati con Rebetol più peginterferone alfa-2b, la 1^a riduzione della dose di Rebetol è a 12 mg/kg/die, la 2^a riduzione di Rebetol è a 8 mg/kg/die.

Nei pazienti bambini e adolescenti trattati con Rebetol più interferone alfa-2b, ridurre la dose di Rebetol a 7,5 mg/kg/die.

In caso di gravi reazioni avverse potenzialmente correlate ai medicinali usati in associazione con Rebetol, fare riferimento al RCP di tali medicinali in quanto alcuni regimi di associazione non aderiscono alle linee guida per l'aggiustamento posologico e/o l'interruzione del trattamento con Rebetol descritte nella **Tabella 2**.

Popolazioni speciali

Pazienti pediatrici (bambini da 3 anni in su e adolescenti)

Rebetol può essere usato in associazione con peginterferone alfa-2b o con interferone alfa-2b (vedere paragrafo 4.4). La scelta della formulazione di Rebetol si basa sulle caratteristiche individuali del paziente.

La sicurezza e l'efficacia di ribavirina usata con antivirali ad azione diretta in questi pazienti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol per ulteriori raccomandazioni sul dosaggio in co-somministrazione.

Compromissione renale

La farmacocinetica di Rebetol risulta modificata nei pazienti con disfunzione renale a causa della riduzione della clearance della creatinina apparente in tali pazienti (vedere paragrafo 5.2). Pertanto si raccomanda di valutare la funzione renale di tutti i pazienti prima di cominciare la terapia con Rebetol. I pazienti adulti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina di 30-50 mL/minuto) devono essere trattati alternando dosi giornaliere di 200 mg e 400 mg. I pazienti adulti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/minuto) e i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) o in emodialisi devono essere trattati con Rebetol 200 mg/die. Nella **Tabella 3** sono riportate le linee guida per l'aggiustamento posologico nei pazienti con disfunzione renale. I pazienti con insufficienza renale devono essere più attentamente osservati per quanto riguarda l'insorgenza di anemia. Non sono disponibili dati sull'aggiustamento posologico per i pazienti pediatrici con compromissione renale.

Tabella 3 Aggiustamento posologico per compromissione renale in Pazienti Adulti	
Clearance della creatinina	Dose di Rebetol (giornaliera)
Da 30 a 50 mL/min	Alternare le dosi, 200 mg e 400 mg a giorni alterni
Meno di 30 mL/min	200 mg al giorno
Emodialisi (ESRD)	200 mg al giorno

Compromissione epatica

Non sembra esserci interazione farmacocinetica fra Rebetol e la funzione epatica (vedere paragrafo 5.2). Per l'uso in pazienti con cirrosi scompensata vedere il RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol.

Modo di somministrazione

Rebetol deve essere somministrato per via orale con il cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.3). Nelle donne in età fertile, Rebetol non deve essere iniziato fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia.
- Allattamento.
- Anamnesi di severa malattia cardiaca pre-esistente, inclusa malattia cardiaca instabile o non controllata, nei sei mesi precedenti (vedere paragrafo 4.4).

- Emoglobinopatie (ad esempio talassemia, anemia falciforme).

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol per informazioni sulle controindicazioni specifiche per tali prodotti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rebetol deve essere usato in associazione con altri medicinali (vedere paragrafo 5.1).

Fare riferimento al RCP di (peg)interferone alfa per maggiori informazioni sulle raccomandazioni relative al monitoraggio e alla gestione delle reazioni avverse elencate di seguito prima di iniziare la terapia e sulle altre precauzioni associate a (peg)interferone alfa.

La terapia di associazione di Rebetol con (peg)interferone alfa è associata a varie reazioni avverse gravi. Queste comprendono:

- Severi effetti psichiatrici e sul sistema nervoso centrale (come depressione, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e comportamento aggressivo, ecc.)
- Inibizione della crescita in bambini e adolescenti che può essere irreversibile in alcuni pazienti
- Incremento dei livelli dell'ormone che stimola la tiroide (*thyroid stimulating hormone*, TSH) in bambini e adolescenti
- Severe patologie oculari
- Patologie dentali e periodontali.

Popolazione pediatrica

Qualora si decida di non attendere l'età adulta per il trattamento di associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, è importante considerare che tale terapia di associazione ha indotto un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti può essere irreversibile. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso.

Emolisi

Negli studi clinici è stato osservato un calo del livello di emoglobina a < 10 g/dL nel 14 % circa dei pazienti adulti e nel 7 % dei bambini e adolescenti in trattamento con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Sebbene Rebetol non abbia effetti cardiovascolari diretti, l'anemia associata a Rebetol può portare ad un deterioramento della funzione cardiaca o esacerbazione dei sintomi della malattia coronarica o entrambi. Pertanto, Rebetol deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattia cardiaca pre-esistente (vedere paragrafo 4.3). Le condizioni cardiache devono essere valutate prima dell'inizio della terapia e controllate clinicamente durante il trattamento; se si verifica un qualsiasi peggioramento il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Cardiovascolare

I pazienti adulti con anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto devono essere attentamente controllati. Nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache devono essere eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Rischio teratogeno

Prima di iniziare il trattamento con Rebetol il medico deve informare in maniera accurata i pazienti di entrambi i sessi sul rischio teratogeno di Rebetol, sulla necessità di adottare in maniera continuativa misure di contraccezione efficaci, sulla possibilità che i metodi di contraccezione non funzionino e sulle possibili conseguenze di un'eventuale gravidanza durante o dopo il trattamento con Rebetol

(vedere paragrafo 4.6). Per informazioni sul monitoraggio della gravidanza con esami di laboratorio, fare riferimento al paragrafo Esami di laboratorio.

Ipersensibilità acuta

Se si sviluppa una reazione acuta di ipersensibilità (ad esempio orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi), Rebetol deve essere sospeso immediatamente e istituita un'appropriate terapia medica. Eruzioni cutanee transitorie non necessitano di interruzione del trattamento.

Funzione epatica

Ogni paziente che durante il trattamento sviluppi alterazioni significative della funzione epatica deve essere strettamente controllato. Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol per raccomandazioni relative alla interruzione del trattamento o all'aggiustamento posologico.

Compromissione renale

La farmacocinetica di Rebetol risulta alterata nei pazienti con disfunzione renale a causa della riduzione della clearance apparente in tali pazienti. Si raccomanda pertanto di valutare la funzione renale in tutti i pazienti prima di cominciare la terapia con Rebetol. A causa dei sostanziali incrementi delle concentrazioni plasmatiche di ribavirina nei pazienti con compromissione renale moderata e severa, si raccomanda di aggiustare la dose di Rebetol nei pazienti adulti con una clearance della creatinina <50 mL/minuto. Non sono disponibili dati sull'aggiustamento posologico per i pazienti pediatrici con compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Le concentrazioni di emoglobina devono essere tenute sotto stretto monitoraggio durante il trattamento e vanno adottate misure correttive come necessario (vedere paragrafo 4.2).

Potenziale esacerbazione dell'immunosoppressione

In letteratura sono stati riportati casi di pancitopenia e di soppressione midollare entro 3-7 settimane dopo la somministrazione di peginterferone e Rebetol in associazione ad azatioprina. Tale mielotossicità è risultata reversibile entro 4-6 settimane dalla sospensione della terapia antivirale anti-HCV associata ad azatioprina e non si è ripresentata dopo la reintroduzione di entrambe le terapie singolarmente (vedere paragrafo 4.5).

Co-infezione da HCV/HIV

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica:

Deve essere posta attenzione a soggetti HIV positivi coinfezati con HCV che ricevono un trattamento con un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) (soprattutto ddI e d4T) a cui viene associato il trattamento interferone alfa/ribavirina. Nella popolazione HIV-positiva che riceve un regime di trattamento con NRTI, il medico deve monitorare attentamente i marker di tossicità mitocondriale e di acidosi lattica qualora sia somministrato Rebetol. Per maggiori informazioni vedere paragrafo 4.5.

Scompenso epatico in pazienti coinfezati con HCV/HIV con cirrosi avanzata

I pazienti coinfezati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia antiretrovirale di combinazione (*combined anti-retroviral therapy*, cART) possono presentare un rischio maggiore di scompenso epatico e morte. Altri fattori basali nei pazienti coinfezati che possono essere associati ad un più alto rischio di scompenso epatico comprendono un trattamento con didanosina ed un'elevata concentrazione sierica di bilirubina.

I pazienti coinfezati che ricevono sia una terapia antiretrovirale (ARV) sia un trattamento anti-epatite devono essere strettamente monitorati, valutando il loro punteggio Child-Pugh durante il trattamento. Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol per raccomandazioni relative all' interruzione del trattamento o all'aggiustamento posologico. Se i

pazienti progrediscono fino ad uno scompenso epatico, la terapia anti-epatite deve essere immediatamente sospesa e il trattamento ARV deve essere rivalutato.

Anomalie ematologiche in pazienti coinfectati con HCV/HIV

I pazienti coinfectati con HCV/HIV in trattamento con peginterferone alfa-2b/ribavirina e cART possono presentare un rischio maggiore di sviluppare alterazioni ematologiche (come neutropenia, trombocitopenia e anemia) rispetto ai pazienti infettati solo da HCV. Sebbene la maggior parte di queste potrebbe essere risolta con una riduzione di dose, in questa popolazione di pazienti deve essere garantito uno stretto monitoraggio dei parametri ematologici (vedere paragrafo 4.2 e più sotto “Esami di laboratorio” e paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con Rebetol e zidovudina presentano un rischio maggiore di sviluppare anemia; pertanto, l'uso concomitante di Rebetol e zidovudina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con bassa conta CD4

In pazienti coinfectati con HCV/HIV, sono disponibili limitati dati di efficacia e sicurezza (N = 25) in soggetti con conta CD4 inferiore a 200 cell/μL. Per questo motivo è necessaria cautela nel trattamento dei pazienti con bassa conta CD4.

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun medicinale e il potenziale sovrapporsi di tossicità con Rebetol.

Esami di laboratorio

Gli esami ematologici standard, gli esami ematochimici (esame emocromocitometrico completo e con formula leucocitaria, conta delle piastrine, dosaggio di elettroliti, creatinina sierica, test di funzione epatica, acido urico) e i test di gravidanza devono essere effettuati in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia. I valori basali accettabili che possono essere considerati come una linea guida prima di iniziare il trattamento con Rebetol in bambini e adolescenti:

- Emoglobina ≥ 11 g/dL (femmine); ≥ 12 g/dL (maschi)

Le valutazioni di laboratorio devono essere eseguite alle settimane 2 e 4 di trattamento e periodicamente se clinicamente indicato. HCV-RNA deve essere misurato periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

L'acido urico può aumentare con Rebetol a causa dell'emolisi, pertanto deve essere attentamente valutata la possibilità di sviluppo di gotta nei pazienti predisposti.

Alcol benzilico

Alcol benzilico può causare reazioni anafilattoidi.

Grandi quantità di alcol benzilico possono causare l'acidosi metabolica. Quando si prescrive Rebetol a pazienti con malattie epatiche o renali devono essere prese precauzioni particolari.

Sodio

Questo medicinale contiene fino a 23,8 mg di sodio per dose giornaliera (vedere paragrafo 4.2, Tabella 1), equivalente a 1,19 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Sorbitolo

Sorbitolo può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Sorbitolo è una fonte di fruttosio, i/pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere/non deve essere somministrato questo medicinale.

Saccarosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Il saccarosio può essere dannoso per i denti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

I risultati di studi *in vitro* in cui sono state utilizzate preparazioni di microsomi epatici sia umani che di ratto non hanno indicato nessun metabolismo di Rebetol mediato dall'enzima citocromo P450. Rebetol non inibisce gli enzimi del citocromo P450. Non c'è riscontro negli studi di tossicità che Rebetol provochi induzione degli enzimi epatici. Pertanto la possibilità di interazioni basate sull'enzima P450 è minima.

Rebetol, essendo dotato di un effetto inibitorio sull'inosina monofosfato deidrogenasi, può interferire con il metabolismo dell'azatioprina comportando possibilmente un accumulo di 6-metilinosina monofosfato (*6-methylthioinosine monophosphate*, 6-MTIMP), che è stato associato a mielositicità in pazienti trattati con azatioprina. L'utilizzo di interferoni alfa pegilati e Rebetol in associazione ad azatioprina deve essere evitato. In casi singoli, dove il beneficio della somministrazione contemporanea di Rebetol e azatioprina supera i rischi potenziali, è raccomandato che venga effettuato uno stretto monitoraggio ematologico durante l'uso concomitante di azatioprina, per identificare i segni di mielositicità; in questo caso il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati effettuati studi di interazione di Rebetol con altri prodotti medicinali fatta eccezione per l'interferone alfa-2b e gli antiacidi.

In uno studio di farmacocinetica a dosi multiple non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra Rebetol e interferone alfa-2b.

Antiacidi

La somministrazione contemporanea di 600 mg di Rebetol con un antiacido contenente magnesio, alluminio e simeticone ne diminuiva la biodisponibilità; l'AUC_{0-t} diminuiva del 14 %. È possibile che il calo di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato di Rebetol o al pH modificato. Questa interazione non è considerata clinicamente rilevante.

Analoghi nucleosidici

L'uso di analoghi nucleosidici, in monoterapia o in associazione con altri nucleosidi, ha condotto ad acidosi lattica. Dal punto di vista farmacologico, *in vitro* Rebetol aumenta i metaboliti fosforilati dei nucleosidi purinici. Questa attività potrebbe potenziare il rischio di acidosi lattica indotta da analoghi nucleosidici delle purine (ad esempio didanosina o abacavir). La somministrazione concomitante di Rebetol e didanosina non è raccomandata. Sono stati riportati casi di tossicità mitocondriale, in particolare acidosi lattica e pancreatite, di cui alcuni fatali (vedere paragrafo 4.4).

Esacerbazione di anemia dovuta a Rebetol è stata riportata quando nel regime terapeutico per il trattamento di infezione da HIV era compresa anche la zidovudina, sebbene l'esatto meccanismo sia ancora da chiarire. L'uso concomitante di Rebetol e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Deve essere considerata la possibilità di sostituire la zidovudina in un regime terapeutico antiretrovirale combinato (*anti-retroviral treatment*, ART) già stabilito. Questo sarebbe particolarmente importante per quei pazienti con un'anamnesi nota di anemia indotta da zidovudina.

Ogni potenziale di interazione può persistere fino a due mesi (cinque emivite per Rebetol) dopo sospensione della terapia con Rebetol a causa della prolungata emivita (vedere paragrafo 5.2).

Non è stato dimostrato che Rebetol interagisca con gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa o con gli inibitori della proteasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in maschi e femmine

Pazienti di sesso femminile

Rebetol non deve essere utilizzato in corso di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Le pazienti devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere paragrafo 5.3). La terapia con Rebetol non deve essere iniziata fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei nove mesi dopo il termine del trattamento; in questo periodo, vanno eseguiti test di gravidanza mensili di routine. Se dovesse verificarsi una gravidanza durante il trattamento o nei nove mesi successivi all'interruzione del trattamento, la paziente deve essere avvisata del significativo rischio teratogeno di Rebetol per il feto (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti di sesso maschile e loro partner di sesso femminile

Le partner di uomini in trattamento con Rebetol devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.3). Rebetol si accumula nelle cellule ed è eliminato molto lentamente dall'organismo. Non è noto se il Rebetol contenuto nello sperma sia in grado di esercitare i suoi potenziali effetti teratogeni o genotossici sull'embrione/feto umano. Sebbene i dati su circa 300 gravidanze seguite prospetticamente con esposizione paterna a Rebetol non abbiano mostrato un aumentato rischio di malformazioni rispetto alla popolazione in generale, né alcun tipo specifico di malformazione, si devono avvisare i pazienti di sesso maschile o le loro partner in età fertile di ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento con Rebetol e per sei mesi dopo la conclusione del trattamento. In questo periodo vanno eseguiti test di gravidanza mensili di routine. Agli uomini le cui partner sono in gravidanza deve essere raccomandato l'utilizzo del preservativo per ridurre al minimo il rischio di trasferimento di Rebetol alla partner.

Gravidanza

L'uso di Rebetol è controindicato durante la gravidanza. In studi preclinici, Rebetol si è dimostrato teratogeno e genotossico (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se Rebetol sia escreto nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento deve essere sospeso prima dell'inizio del trattamento.

Fertilità

Dati preclinici

- Fertilità: negli studi su animali, Rebetol ha determinato effetti reversibili sulla spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3).
- Teratogenicità: in tutte le specie animali in cui sono stati condotti studi appropriati, è stato dimostrato un significativo potenziale teratogeno e/o embriocida di Rebetol, a dosi pari ad un ventesimo della dose raccomandata nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).
- Genotossicità: Rebetol induce genotossicità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rebetol non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari; tuttavia, l'uso in associazione con altri medicinali può avere un effetto. Pertanto, i pazienti che avvertono spossatezza, sonnolenza o confusione durante il trattamento devono essere avvertiti di evitare di guidare veicoli ed utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La problematica di sicurezza di maggior rilievo associata a Rebetol è l'anemia emolitica che si verifica nelle prime settimane di terapia. L'anemia emolitica associata al trattamento con Rebetol può portare a un deterioramento della funzione cardiaca e/o a un peggioramento della malattia cardiaca preesistente. In alcuni pazienti è stato inoltre osservato un aumento dei valori di acido urico e bilirubina indiretta associato a emolisi.

Le reazioni avverse elencate in questo paragrafo sono principalmente derivate da studi clinici e/o come reazioni avverse da farmaco in segnalazioni spontanee quando Rebetol è stato usato in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b.

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali che vengono usati in associazione con Rebetol per informazioni sugli ulteriori effetti indesiderati segnalati con questi prodotti.

Popolazione pediatrica

In associazione con peginterferone alfa-2b

In uno studio clinico condotto in 107 bambini e adolescenti (da 3 a 17 anni di età) trattati con la terapia di associazione peginterferone alfa-2b e Rebetol, modifiche della dose sono state necessarie nel 25 % dei pazienti più comunemente a causa di anemia, neutropenia e perdita di peso. In generale il profilo delle reazioni avverse nei bambini e adolescenti è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una preoccupazione specifica per i bambini che riguarda l'inibizione della crescita. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b pegilato e Rebetol è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura (vedere paragrafo 4.4). La perdita di peso e l'inibizione della crescita sono risultate molto comuni durante il trattamento (alla fine del trattamento, il decremento medio rispetto al basale dei percentili di peso e altezza è stato di 15 percentili e 8 percentili rispettivamente), e la velocità di crescita è risultata inibita (< 3° percentile nel 70 % dei pazienti).

Alla fine della settimana 24 di follow-up dopo il trattamento, il decremento medio rispetto al basale nei percentili di peso e altezza è risultato ancora di 3 percentili e 7 percentili rispettivamente, e il 20 % dei bambini ha continuato ad avere inibizione della crescita (velocità di crescita < 3 percentile).

Novantaquattro dei 107 bambini sono stati arruolati in uno studio di follow-up a lungo termine di 5 anni. Gli effetti sulla crescita sono stati minori in quei bambini trattati per 24 settimane rispetto a quelli trattati per 48 settimane. Dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine tra i bambini trattati per 24 o 48 settimane, il decremento percentile in altezza per età è stato rispettivamente di 1,3 e 9,0 percentili. Il ventiquattro per cento dei bambini (11/46) trattato per 24 settimane e il 40 % dei bambini (19/48) trattato per 48 settimane hanno avuto un decremento percentile in altezza per età > 15 dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni rispetto ai percentili basali pre-trattamento. L'undici per cento dei bambini (5/46) trattati per 24 settimane e il 13 % dei bambini (6/48) trattati per 48 settimane hanno mostrato un decremento in altezza per età > 30 percentili dal pre-trattamento basale alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni. Per quanto riguarda il peso, dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine, il decremento percentile in peso per età è stato rispettivamente di 1,3 e 5,5 percentili tra i bambini trattati per 24 settimane o 48 settimane. Per quanto riguarda l'Indice di Massa Corporea (IMC), dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine, il decremento percentile in IMC per età è stato rispettivamente di 1,8 e 7,5 percentili tra i bambini trattati per 24 settimane o 48 settimane. La diminuzione percentile media in altezza nel 1° anno del periodo di follow-up a lungo termine è stata più importante nei bambini in età prepuberale. La diminuzione di altezza, peso e IMC z-score osservata durante la fase di trattamento rispetto alla popolazione normale non è stata completamente recuperata alla fine del periodo di follow-up a lungo termine per i bambini trattati con 48 settimane di terapia (vedere paragrafo 4.4).

Nella fase di trattamento di questo studio le reazioni avverse più frequenti in tutti i soggetti sono state piressia (80 %), mal di testa (62 %), neutropenia (33 %), stanchezza (30 %), anoressia (29 %) e eritema al sito di iniezione (29 %). Solo 1 soggetto ha interrotto la terapia a seguito di una reazione avversa (trombocitopenia). La maggioranza delle reazioni avverse riportate nello studio erano lievi o moderate. Reazioni avverse severe sono state riportate nel 7 % (8/107) di tutti i soggetti e includevano dolore al sito di iniezione (1 %), dolore alle estremità (1 %), mal di testa (1 %), neutropenia (1 %) e piressia (4 %). Importanti reazioni avverse correlate al trattamento riportate in questa popolazione di pazienti sono state nervosismo (8 %), aggressività (3 %), rabbia (2 %), umore depresso/depressione (4 %) e ipotiroidismo (3 %) e 5 soggetti sono stati trattati con levotiroxina per presenza di ipotiroidismo/TSH elevato.

In associazione con interferone alfa-2b

In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, trattati con la terapia di associazione interferone alfa-2b e Rebetol, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse. In generale, il profilo delle reazioni avverse nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento percentile in altezza (decremento medio percentile di 9 percentili) e percentile in peso (decremento medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44° percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione percentile in altezza > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione percentile nella loro altezza > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). La statura definitiva in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e mostrava che 12 continuavano ad avere deficit di statura > 15 percentili, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b e Rebetol, è stata osservata un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura definitiva in età adulta. In particolare un decremento percentile medio in altezza dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, ideazione suicidaria o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono state segnalate altre reazioni avverse psichiatriche (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Tabella delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 4** sono basate sull'esperienza nei bambini e negli adolescenti derivante da due studi clinici multicentrici che hanno utilizzato Rebetol con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$), e non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4 Reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici con Rebetol in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite

Tabella 4 Reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici con Rebetol in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Comune:	Infezione fungina, infezione batterica, infezione polmonare, nasofaringite, faringite streptococcica, otite media, sinusite, ascesso dentale, influenza, herpes orale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Non comune:	Polmonite, ascaridiasi, enterobiasi, herpes zoster, cellulite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia non specificata
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine	
Molto comune:	Ipotiroidismo
Comune:	Iperitiroidismo, virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito
Comune:	Ipertrigliceridemia, Iperuricemia
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, insonnia, labilità emotiva
Comune:	Ideazione suicidaria, aggressione, confusione, labilità affettiva, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, alterazioni dell'umore, irrequietezza, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Non comune:	Anomalie del comportamento, umore depresso, disturbi emotivi, paura, incubo
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, vertigini
Comune:	Ipercinesia, tremore, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza, disturbo dell'attenzione, scarsa qualità del sonno
Non comune:	Nevralgia, letargia, iperattività psicomotoria
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Non comune:	Emorragia congiuntivale, prurito oculare, cheratite, visione offuscata, fotofobia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini
Patologie cardiache	
Comune:	Tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari	
Comune:	Pallore, vampate di calore
Non comune:	Ipotensione
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	
Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione e irritazione nasale, rinorrea, starnuti, dolore faringolaringeo
Non comune:	Sibilo, disturbi nasali
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Dolore addominale, dolore addominale superiore, vomito, diarrea, nausea

Tabella 4 Reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici con Rebetol in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Comune:	Ulcerazioni della bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, stomatite aftosa, dispepsia, cheilosi, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi rettali, disturbi gastrointestinali, costipazione, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali, fastidio allo stomaco, dolore orale
Non comune:	Gengivite
Patologie epatobiliari	
Comune:	Funzione epatica anormale
Non comune:	Epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, rash
Comune:	Prurito, reazioni di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, iperidrosi, acne, disturbi della pelle, disordini delle unghie, scolorimento della cute, secchezza cutanea, eritema, ematomi
Non comune:	Disturbo della pigmentazione, dermatite atopica, esfoliazione della pelle
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Dolore alle estremità, dolore alla schiena, contrattura muscolare
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria, proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali. <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli
Non comune:	<u>Donne</u> : dismenorrea
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, rigidità, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, malessere irritabilità
Comune:	Dolore toracico, edema, dolore, sensazione di freddo
Non comune:	Fastidio al torace, dolore facciale
Esami diagnostici	
Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)
Comune:	Aumento nel sangue dell'ormone stimolante la tiroide, aumentata tiroglobulina
Non comune:	Anticorpo anti-tiroide positivo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lacerazione della cute
Non comune:	Contusione

Molte delle variazioni nei valori di laboratorio osservate negli studi clinici con Rebetol/peginterferone alfa-2b sono state lievi o moderate. Diminuzioni nei valori di emoglobina, globuli bianchi, piastrine, neutrofili e aumenti nei valori di bilirubina possono richiedere riduzioni della dose o interruzione permanente della terapia (vedere paragrafo 4.2). Sebbene cambiamenti nei valori di laboratorio siano stati osservati in alcuni pazienti trattati con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b nello studio clinico, entro poche settimane dal termine della terapia i valori ritornavano ai livelli basali.

Adulti

Le reazioni avverse riportate con incidenza > 10 % in pazienti adulti trattati per un anno con Rebetol capsule in associazione con interferone alfa-2b o interferone pegilato alfa-2b sono state riportate anche

nei bambini e adolescenti. Il profilo degli effetti indesiderati si è dimostrato ugualmente simile alle più basse incidenze.

Usò di ribavirina in associazione ad agenti antivirali ad azione diretta (*Direct Antiviral Agent, DAA*)
Sulla base della revisione dei dati di sicurezza derivanti da studi clinici su adulti con DAA in associazione a ribavirina, le reazioni avverse più frequenti identificate come associate a ribavirina sono state anemia, nausea, vomito, astenia, stanchezza, insonnia, tosse, dispnea, prurito ed eruzione cutanea. Ad eccezione dell'anemia, la maggior parte di queste reazioni avverse non sono state gravi e si sono risolte senza interruzione del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse per gli adulti

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 5** sono basate sull'esperienza derivante dagli studi clinici in pazienti adulti naïve trattati per 1 anno e dall'uso post-commercializzazione. Nella **Tabella 5** è inoltre elencato per riferimento un certo numero di reazioni avverse, generalmente attribuite alla terapia con interferone ma che sono state osservate nel contesto della terapia dell'epatite C (in associazione con Rebetol). Inoltre, fare riferimento al RCP di peginterferone alfa-2b e interferone alfa-2b per le reazioni avverse attribuibili alla monoterapia con interferoni. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di Rebetol con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezione batterica (inclusa sepsi), infezione fungina, influenza, infezione del tratto respiratorio, bronchite, herpes simplex, sinusite, otite media, rinite, infezione del tratto urinario
Non comune:	Infezione delle basse vie respiratorie
Raro:	Polmonite*
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia non specificata
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica*
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Ipersensibilità al medicinale
Raro:	Sarcoidosi*, artrite reumatoide (nuova o peggiorata)
Non nota:	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistemico, vasculite, reazioni acute di ipersensibilità compresa orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia, iperuricemia, ipocalcemia, disidratazione, aumento dell'appetito

Tabella 5 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di Rebetol con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b	
Non comune:	Diabete mellito, ipertrigliceridemia*
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, ansia, labilità emotiva, insonnia
Comune:	Ideazione suicidaria, psicosi, comportamento aggressivo, confusione, agitazione, rabbia, umore alterato, disturbi del comportamento, nervosismo, disturbi del sonno, diminuzione della libido, apatia, sogni anormali, pianto
Non comune:	Tentativi di suicidio, attacchi di panico, allucinazioni
Raro:	Disturbi bipolari*
Molto raro:	Suicidio*
Non nota:	Ideazione omicida*, mania*, alterazione dello stato mentale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, capogiri, secchezza delle fauci, diminuzione della concentrazione
Comune:	Amnesia, compromissione della memoria, sincope, emicrania, atassia, parestesia, disfonia, perdita del gusto, ipoestesia, iperestesia, ipertonìa, sonnolenza, disturbi dell'attenzione, tremore, disgeusia
Non comune:	Neuropatia, neuropatia periferica
Raro:	Crisi epilettica (convulsione)*
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare*, ischemia cerebrovascolare*, encefalopatia*, polineuropatia*
Non nota:	Paralisi facciale, mononeuropatie
Patologie dell'occhio	
Comune:	Disturbi visivi, visione offuscata, congiuntivite, irritazione agli occhi, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, occhio secco
Raro:	Emorragie retiniche*, retinopatie (compreso edema maculare)*, occlusione arteriosa o venosa retinica*, nevrìte ottica*, papilledema*, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo*, essudati retinici*
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, diminuzione/perdita dell'udito, tinnito, dolore all'orecchio
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni, tachicardia
Non comune:	Infarto del miocardio
Raro:	Cardiomiopatia, aritmia*
Molto raro:	Ischemia cardiaca*
Non nota:	Effusione pericardica*, pericardite*
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione, ipertensione, vampate di calore
Raro:	Vasculite
Molto raro:	Ischemia periferica*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Dispnea, tosse
Comune:	Epistassi, disturbi respiratori, congestione del tratto respiratorio, congestione dei seni, congestione nasale, rinorrea, aumento della secrezione delle alte vie, dolore faringolaringeo, tosse non produttiva
Molto raro:	Infiltrati polmonari*, polmonite*, polmonite interstiziale*
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale

Tabella 5 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di Rebetol con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b	
Comune:	Stomatite ulcerativa, stomatite, ulcerazioni della bocca, colite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, reflusso gastroesofageo*, glossite, cheilite, distensione addominale, gengive sanguinanti, gengivite, perdita di feci, disturbi dentali, costipazione, flatulenza
Non comune:	Pancreatite, dolore del cavo orale
Raro:	Colite ischemica
Molto raro:	Colite ulcerativa*
Non nota:	Disturbi periodontali, disturbi dentali, pigmentazione della lingua
Patologie epatobiliari	
Comune:	Epatomegalia, ittero, iperbilirubinemia*
Molto raro:	Epatotossicità (compresi eventi fatali)*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, prurito, secchezza della pelle, rash
Comune:	Psoriasi, peggioramento della psoriasi, eczema, reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, rash eritematoso, sudorazione notturna, iperidrosi, dermatite, acne, foruncoli, eritema, orticaria, disturbi della pelle, ematomi, aumento della sudorazione, alterazione della consistenza del capello, disturbi delle unghie*
Raro:	Sarcoidosi cutanea
Molto raro:	Sindrome di Stevens Johnson*, necrolisi epidermica tossica*, eritema multiforme*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Artrite, dolore alla schiena, spasmi muscolari, dolore alle estremità
Non comune:	Dolore alle ossa, debolezza muscolare
Raro:	Rabdomiolisi*, miosite*
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Minzione frequente, poliuria, anomalie urinarie
Raro:	Danno renale, insufficienza renale*
Molto raro:	Sindrome nefrotica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, dismenorrea, dolore al seno, disturbi ovarici, disturbi vaginali. <u>Uomini</u> : impotenza, prostatite, disfunzione erettile. Disfunzione sessuale (non specificata)*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, rigidità, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, irritabilità
Comune:	Dolore toracico, fastidio al torace, edema periferico, malessere, sensazione di malessere, sete
Non comune:	Edema facciale
Esami diagnostici	
Molto comune:	Calo ponderale
Comune:	Soffio cardiaco

*Poiché Rebetol è sempre stato prescritto con un interferone alfa e le reazioni avverse elencate che riflettono l'esperienza post-commercializzazione non permettono una precisa quantificazione della frequenza, la frequenza riportata sopra deriva dagli studi clinici con Rebetol in associazione a interferone alfa-2b (pegilato o non pegilato).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Un incremento dei valori di acido urico e bilirubina indiretta associato a emolisi è stato osservato in alcuni pazienti trattati con Rebetol utilizzato in associazione con interferone alfa-2b in studi clinici, ma i valori sono ritornati ai livelli basali entro quattro settimane dalla fine della terapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici con Rebetol utilizzato in associazione con interferone alfa-2b, il massimo sovradosaggio riportato è stato una dose totale di 10 g di Rebetol (50 capsule x 200 mg) e 39 MUI di interferone alfa-2b (13 iniezioni sottocutanee da 3 MUI ciascuna) assunti in un giorno da un paziente che tentava il suicidio. Il paziente è stato osservato per due giorni in un reparto di medicina d'urgenza nel corso dei quali non è stata riscontrata alcuna reazione avversa da sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV, codice ATC: J05AP01.

Meccanismo d'azione

La ribavirina (Rebetol) è un analogo nucleosidico sintetico che *in vitro* esplica un'attività contro alcuni virus a RNA e DNA. Il meccanismo con cui Rebetol in associazione con altri medicinali esercita i suoi effetti contro l'HCV è sconosciuto. Le formulazioni orali di Rebetol in monoterapia sono state valutate per il trattamento dell'epatite C cronica in numerosi studi clinici. I risultati di questi studi hanno mostrato che Rebetol in monoterapia non ha alcun effetto nell'eliminare il virus dell'epatite (HCV-RNA) o nel migliorare l'istologia epatica dopo 6 o 12 mesi di terapia e 6 mesi di follow-up.

Efficacia e sicurezza clinica

Nel presente RCP viene descritto soltanto l'uso di Rebetol dallo sviluppo originario con (peg)interferone alfa-2b.

Popolazione pediatrica

Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b

Bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite C cronica compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati arruolati in uno studio multicentrico e hanno ricevuto Rebetol 15 mg/kg al giorno più interferone pegilato alfa-2b 60 µg MUI/m² 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con progressione severa della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di Rebetol e interferone pegilato alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 6**.

Tabella 6 Percentuale di risposta virologica sostenuta (n^{a,b} (%)) in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza per genotipo e durata del trattamento – Tutti i soggetti
n = 107

	24 settimane	48 settimane
Tutti Genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevanza = 125 UI/mL.

b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per un dato genotipo, e durata di trattamento assegnato.

c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

Rebetol in associazione con interferone alfa-2b

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite C cronica compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Rebetol 15 mg/kg al giorno più interferone alfa-2b 3 MUI/m² 3 volte la settimana per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Nei due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti (vedere **Tabella 7**). A causa della mancanza di dati in bambini con progressione severa della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 7**.

Tabella 7 Risposta virologica sostenuta: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza

	Rebetol 15 mg/kg/die + interferone alfa-2b 3 MUI/m² 3 volte la settimana
Risposta generale ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti

a. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di rilevanza utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

Dati di efficacia a lungo termine

Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b

In uno studio di follow-up a lungo termine di cinque anni, osservazionale, sono stati arruolati 94 pazienti pediatrici con epatite C cronica dopo il trattamento in uno studio multicentrico. Sessantatré di questi pazienti avevano una risposta sostenuta. Lo scopo dello studio era di valutare annualmente la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e di valutare l'impatto della negatività virale prolungata sugli esiti clinici per i pazienti che avevano una risposta sostenuta 24 settimane dopo il trattamento con 24 o 48 settimane di trattamento con peginterferone alfa-2b e ribavirina. Alla fine dei 5 anni, 85 % (80/94) di tutti i soggetti arruolati e 86 % (54/63) dei pazienti con risposta sostenuta

hanno completato lo studio. Nessun soggetto pediatrico con SVR ha avuto una recidiva durante i 5 anni di follow-up.

Rebetol in associazione con interferone alfa-2b

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite C cronica provenienti da due studi multicentrici sopra menzionati. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati ha completato questo studio, dei quali il 75 % (42/56) ha ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negatività virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta 24 settimane dopo il trattamento rispetto alle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre i 5 anni è del 98% [CI 95%: 95%, 100%] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98% (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e Rebetol produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e alla "guarigione" clinica dall'epatite C cronica. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio crossover a dose singola con ribavirina in soggetti adulti sani, le formulazioni capsule e soluzione orale sono risultate bioequivalenti.

Assorbimento

La ribavirina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale di una dose singola (T_{max} media = 1,5 ore), seguita da fasi di rapida distribuzione e prolungata eliminazione (le emivite di assorbimento, distribuzione ed eliminazione per dose singola sono rispettivamente 0,05, 3,73 e 79 ore). L'assorbimento è ampio con circa il 10 % di una dose marcata escreta nelle feci. Tuttavia, la biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 45 %-65 %, a causa del metabolismo di primo passaggio. Esiste una relazione lineare tra dose e $AUC_{0-\infty}$ in seguito ad una dose singola di 200-1.200 mg di ribavirina. Il volume di distribuzione è di circa 5.000 L. La ribavirina non si lega alle proteine plasmatiche.

Distribuzione

Il trasporto della ribavirina nei compartimenti non plasmatici è stato studiato approfonditamente negli eritrociti, ed è stato identificato che avviene principalmente attraverso un trasportatore equilibrativo di nucleosidi di tipo *e_s*. Questo tipo di trasportatore è virtualmente presente in tutti i tipi di cellule e può essere responsabile dell'elevato volume di distribuzione della ribavirina. Il rapporto tra la concentrazione della ribavirina nel sangue intero e nel plasma è di circa 60:1; la ribavirina in eccesso nel sangue intero esiste come ribavirina nucleotide sequestrata negli eritrociti.

Biotrasformazione

La ribavirina segue due vie metaboliche: 1) una fosforilazione reversibile; 2) una degradazione che coinvolge deribosilazione ed idrolisi amidica che porta al metabolita carbossiacido triazolico. Sia la ribavirina che i suoi metaboliti carbossamide triazolico e acido carbossilico triazolico sono escreti anche per via renale.

La ribavirina dopo dosi singole orali ha prodotto un'elevata variabilità farmacocinetica inter ed intrasoggettiva (variabilità intrasoggettiva pari a circa il 30 % sia per l' AUC che per la C_{max}), che può

essere dovuta all'elevato metabolismo di primo passaggio e trasferimento dentro e oltre il compartimento plasmatico.

Eliminazione

In seguito a somministrazioni multiple la ribavirina si accumula ampiamente nel plasma con una AUC_{12ore} della dose multipla rispetto sei volte superiore a quella relativa ad una dose singola. Dopo somministrazione orale di 600 mg 2 volte al giorno lo steady-state è stato raggiunto in circa quattro settimane, con uno steady-state medio delle concentrazioni plasmatiche di circa 2.200 ng/mL. Dopo la sospensione della somministrazione la emivita era di circa 298 ore, che probabilmente riflette la lenta eliminazione dai compartimenti non plasmatici.

Trasferimento nel liquido seminale

È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner di sesso femminile dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

Effetto del cibo

Si è riscontrato un aumento della biodisponibilità di una dose singola orale di ribavirina quando la somministrazione è stata accompagnata da assunzione di un pasto ricco di grassi (AUC_{tf} e C_{max} aumentate del 70 %). È possibile che l'aumento di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato della ribavirina o al pH modificato. Non si conosce la rilevanza clinica di questi risultati dello studio di dose singola. Nello studio clinico *pivotal* di efficacia, i pazienti sono stati istruiti ad assumere la ribavirina con il cibo al fine di raggiungere la massima concentrazione plasmatica di ribavirina.

Funzione renale

Sulla base dei dati pubblicati, la farmacocinetica della ribavirina dopo somministrazione singola risulta alterata (AUC_{tf} e C_{max} aumentate) nei pazienti con disfunzione renale rispetto ai soggetti di controllo (clearance della creatinina > 90 mL/minuto). L' AUC_{tf} media è stata tre volte superiore nei soggetti con una clearance della creatinina compresa tra 10 e 30 mL/min rispetto ai controlli. Nei soggetti con una clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 mL/min, l' AUC_{tf} è stata due volte superiore rispetto ai controlli. Ciò sembra essere dovuto alla riduzione della clearance apparente in questi pazienti. Le concentrazioni di ribavirina sono essenzialmente inalterate dall'emodialisi.

Funzione epatica

La farmacocinetica della ribavirina dopo somministrazione singola in pazienti con alterata funzione epatica lieve, moderata o grave (classificazione di Child-Pugh A, B o C) è simile a quella dei controlli normali.

Popolazione pediatrica

Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b

Le proprietà farmacocinetiche di dosi multiple di Rebetol e peginterferone alfa-2b in pazienti bambini e adolescenti con epatite C cronica sono state valutate in uno studio clinico. In pazienti bambini e adolescenti che ricevevano una dose di peginterferone alfa-2b secondo la superficie corporea a $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{settimana}$, la stima dell'esposizione trasformata in scala logaritmica durante l'intervallo delle assunzioni è prevista del 58 % (90 % CI: 141-177 %) superiore a quella osservata negli adulti che ricevono $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{settimana}$. In questo studio la farmacocinetica di Rebetol (a dosi normalizzate) è stata simile a quella riportata nel precedente studio di Rebetol in associazione con interferone alfa-2b in pazienti bambini e adolescenti e in pazienti adulti.

Rebetol in associazione con interferone alfa-2b

Le proprietà farmacocinetiche di dosi multiple di Rebetol capsule e interferone alfa-2b in bambini e adolescenti fra 5 e 16 anni di età con epatite C cronica sono riassunte nella **Tabella 8**. La farmacocinetica di Rebetol e interferone alfa-2b (a dosi normalizzate) è simile in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

PARAMETRO	Rebetol 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	Interferone alfa-2b 3 MUI/m ² 3 volte la settimana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC₁₂ (ng.h/mL) per Rebetol; AUC₀₋₂₄ (UI.h/mL) per interferone alfa-2b

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ribavirina

La ribavirina è embriotossica o teratogena o entrambe in tutte le specie animali in cui sono stati condotti gli studi, a dosi ben inferiori la dose consigliata nell'uomo. Sono state riscontrate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mascella, degli arti, dello scheletro e del tratto gastrointestinale. L'incidenza e la severità degli effetti teratogeni aumentavano l'aumentare della dose. La sopravvivenza del feto e della prole era ridotta.

In uno studio di tossicità in ratti giovani, i neonati trattati dal giorno 7 al giorno 63 dopo la nascita con 10, 25 e 50 mg/kg di ribavirina, hanno evidenziato una diminuzione dose dipendente nella crescita in generale che si è manifestata successivamente con una leggera diminuzione del peso corporeo, della lunghezza totale del corpo e delle ossa. Al termine del periodo di recupero, le variazioni a livello tibiale e femorale sono state minime anche se generalmente statisticamente significative rispetto ai controlli nei maschi a tutte le dosi e nelle femmine trattate con le due dosi più alte. Non sono stati osservati effetti istopatologici sulle ossa. Non sono stati rilevati effetti della ribavirina sullo sviluppo neurocomportamentale o riproduttivo. Le concentrazioni plasmatiche raggiunte nei ratti neonati sono risultate inferiori alle concentrazioni rilevate nel plasma umano dopo esposizione alle dosi terapeutiche.

Studi negli animali hanno evidenziato che gli eritrociti sono il bersaglio primario della tossicità della ribavirina. L'anemia si verifica subito dopo le prime somministrazioni, ma è rapidamente reversibile dopo la sospensione del trattamento.

Negli studi a 3 e 6 mesi condotti nei topi per indagare gli effetti indotti dalla ribavirina sui testicoli e sullo sperma, sono state riscontrate, a dosi di 15 mg/kg e superiori, anomalie nello sperma. Queste dosi negli animali producono esposizioni sistemiche ben al di sotto di quelle raggiunte nell'uomo a dosi terapeutiche. Dopo la sospensione del trattamento si verifica un recupero essenzialmente totale della tossicità testicolare indotta dalla ribavirina entro uno o due cicli di spermatogenesi (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi di genotossicità hanno dimostrato che la ribavirina esercita una certa attività genotossica. La ribavirina era attiva nel test di trasformazione Balb/3T3 *in vitro*. L'attività genotossica è stata osservata nel test del linfoma di topo, e nel test del micronucleo di topo a dosi di 20-200 mg/kg. Un test dominante letale nei ratti è stato negativo, indicando che se si verificano mutazioni nei ratti esse non sono trasmesse attraverso i gameti maschili.

Studi convenzionali sulla carcinogenicità nei roditori con un'esposizione bassa in confronto a quella nell'uomo in condizioni terapeutiche (fattore 0,1 nei ratti e 1 nei topi) non hanno rivelato oncogenesi della ribavirina. Inoltre, in uno studio di carcinogenicità della durata di 26 settimane utilizzando un

modello di topo eterozigote p53(+/-), la ribavirina non ha provocato tumori alla massima dose tollerata di 300 mg/kg (fattore di esposizione plasmatica circa 2,5 in confronto a quello nell'uomo). Questi studi suggeriscono che è improbabile un potenziale carcinogenico di ribavirina nell'uomo.

Ribavirina più interferone

Quando utilizzata in associazione a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, la ribavirina non induce alcun effetto non evidenziato in precedenza con la sostanza attiva da sola. La principale alterazione correlata al trattamento era un'anemia reversibile di grado da lieve a moderato, la severità della quale era maggiore rispetto a quella indotta da ciascuna delle due sostanze singolarmente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Acido citrico, anidro
Sodio benzoato (E 211)
Glicerolo
Saccarosio
Sorbitolo liquido (cristallizzato) (E 420)
Propilene glicole (E 1520)
Acqua depurata
Aromatizzante naturale e artificiale al gusto di gomma da masticare contenente alcol benzilico (E 1519) e propilene glicole

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato entro un mese.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Rebetol soluzione orale 100 mL è confezionata in flaconi di vetro ambrato da 118 mL (vetro colorato Tipo IV EP, Ph. Eur).
Il tappo di sicurezza a prova di bambino ha strati di polipropilene internamente ed esternamente.

La siringa dosatrice per uso orale da 10 mL è composta da un cilindro di polietilene naturale, con un pistoncino di polistirene bianco. Le tacche delle dosi sono tarate ad incrementi di 0,5 mL da 1,5 mL a 10 mL.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/107/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 gennaio 2005
Data del rinnovo più recente: 23 aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti per le capsule rigide

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti per la soluzione orale

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**REBETOL – 84, 112, 140, 168 capsule rigide****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rebetol 200 mg capsule rigide
ribavirina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 200 mg di ribavirina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

84 capsule rigide
112 capsule rigide
140 capsule rigide
168 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rebetol 200 mg capsule

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Confezionamento primario (foglio del blister)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebetol 200 mg capsule
ribavirina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Rebetol soluzione orale 40 mg/mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebetol 40 mg/mL soluzione orale
ribavirina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione orale contiene 40 mg di ribavirina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene alcol benzilico, propilene glicole, sodio benzoato, sodio, sorbitolo liquido (cristallizzato), saccarosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

soluzione orale
1 flacone da 100 mL
Una siringa dosatrice da 10 mL per uso orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/107/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Rebetol 40 mg/mL soluzione orale

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Rebetol soluzione orale 40 mg/mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebetol 40 mg/mL soluzione orale
ribavirina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione orale contiene 40 mg di ribavirina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene alcol benzilico, propilene glicole, sodio benzoato, sodio, sorbitolo liquido (cristallizzato), saccarosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

soluzione orale
100 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/107/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Rebetol 200 mg capsule rigide ribavirina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rebetol e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rebetol
3. Come usare Rebetol
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rebetol
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Rebetol e a cosa serve

Rebetol contiene il principio attivo ribavirina. Questo medicinale blocca la proliferazione del virus dell'epatite C. Rebetol non deve essere utilizzato da solo.

In base al genotipo del virus dell'epatite C che lei ha, il medico può scegliere di trattarla con un'associazione di questo medicinale con altri medicinali. Ci possono essere ulteriori limitazioni al trattamento se lei è o non è stato trattato in precedenza per infezione da epatite C cronica. Il medico raccomanderà la terapia migliore.

L'associazione di Rebetol e altri medicinali è usata per trattare pazienti adulti con epatite C cronica (HCV).

Rebetol può essere usato in pazienti pediatriche (bambini da 3 anni in su e adolescenti) mai trattati in precedenza e senza una malattia epatica severa.

Per pazienti pediatriche (bambini e adolescenti) che pesano meno di 47 kg è disponibile una formulazione in soluzione.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rebetol

Non prenda Rebetol

Non prenda Rebetol se una qualsiasi delle situazioni di seguito indicate riguarda lei o il bambino del quale si prende cura.

Se ha dei dubbi, **si rivolga al medico** o al farmacista prima di prendere Rebetol.

- È **allergico** alla ribavirina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Ha **una gravidanza in corso o sta progettando una gravidanza** (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento").
- Sta **allattando**.

- Ha sofferto di un grave problema **cardiaco** negli ultimi 6 mesi.
- Soffre di **alterazioni ematiche**, come anemia (basso numero di globuli rossi), talassemia, anemia falciforme.

Ricordi: legga il paragrafo “Non prenda” del foglio illustrativo degli altri medicinali usati in associazione con questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

La terapia di associazione della ribavirina con (peg)interferone alfa è associata a varie reazioni avverse gravi. Queste comprendono:

- Effetti psichiatrici e sul sistema nervoso centrale (come depressione, pensieri suicidi, tentativo di suicidio e comportamento aggressivo, ecc.). Si assicuri di cercare assistenza medica se nota la comparsa di depressione o di pensieri suicidi o un cambiamento nel suo modo di comportarsi. Può prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a stare attento a segni di depressione o modifiche nel suo comportamento.
- Severi disturbi agli occhi.
- Disturbi dentali e periodontali: in pazienti trattati con Rebetol in associazione con (peg)interferone alfa-2b sono stati riportati disturbi dentali e gengivali. È necessario lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli dal dentista. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.
- Incapacità di raggiungere un completo sviluppo della statura in età adulta può verificarsi in alcuni bambini e adolescenti.
- Incremento dei livelli dell'ormone correlato alla tiroide (TSH) in bambini e adolescenti.

Popolazione pediatrica

Se si sta prendendo cura di un bambino e il medico decide di non rinviare il trattamento di associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b all'età adulta, è importante essere consapevoli che questa terapia di associazione induce un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti può essere irreversibile.

Inoltre si sono verificati questi eventi in pazienti che assumevano Rebetol:

Emolisi: Rebetol può causare una rottura dei globuli rossi causando anemia che può compromettere la funzione del cuore o peggiorare i sintomi di una malattia del cuore.

Pancitopenia: Rebetol può causare una diminuzione delle piastrine e del numero dei globuli rossi e dei globuli bianchi quando usato in associazione a peginterferone.

Dovranno essere eseguiti **esami del sangue standard** per controllare il suo sangue e la funzione dei reni e del fegato.

- Gli esami del sangue saranno effettuati regolarmente per aiutare il medico a valutare se il trattamento sta funzionando.
- In funzione dei risultati di questi esami, il medico può modificare/aggiustare il numero di capsule figide che lei o il bambino di cui si prende cura deve prendere, prescriverle una diversa confezione di questo medicinale, e/o modificare la durata di questo trattamento.
- Se lei ha o sviluppa severi problemi renali o al fegato, questo trattamento sarà sospeso.

Cerchi **immediatamente** assistenza medica se sviluppa sintomi di una grave reazione allergica (come difficoltà a respirare, affanno o orticaria), mentre sta assumendo questo trattamento.

Si rivolga al medico se lei o il bambino del quale si prende cura:

- è una donna in **età fertile** (vedere paragrafo “Gravidanza e allattamento”);
- è un **uomo** e la sua partner è in età fertile (vedere paragrafo “Gravidanza e allattamento”);
- ha avuto una precedente condizione **cardiaca** o ha una malattia del cuore;
- ha un altro problema al **fegato** in aggiunta all'infezione da epatite C;
- ha problemi ai **reni**;

- ha l'**HIV** (virus dell'immunodeficienza umana) o ha mai avuto altri problemi riguardanti il sistema immunitario.

Faccia riferimento al Foglio Illustrativo di (peg)interferone alfa per maggiori informazioni su questi aspetti relativi alla sicurezza.

Ricordi: legga il paragrafo “Avvertenze e precauzioni” del foglio illustrativo degli altri medicinali usati in combinazione con Rebetol prima di iniziare la terapia di associazione.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Se il bambino pesa meno di 47 kg o non è in grado di deglutire è disponibile una soluzione orale di Rebetol.

Altri medicinali e Rebetol

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino del quale si prende cura sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere:

- azatioprina è un medicinale che sopprime il sistema immunitario, l'uso di questo medicinale in associazione con Rebetol può aumentare il rischio di sviluppare patologie ematiche gravi.
- medicinali contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) – [inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, **NRTI**) e/o terapia antiretrovirale di combinazione (*combined anti retroviral therapy*, **cART**)]:
 - L'assunzione di questo medicinale in associazione con interferone alfa e un medicinale anti-HIV può aumentare il rischio di sviluppare acidosi lattica, insufficienza della funzione del fegato e anomalie del sangue (riduzione del numero dei globuli rossi che trasportano l'ossigeno, di certi globuli bianchi che combattono le infezioni e delle cellule che coagulano il sangue, dette piastrine).
 - Con **zidovudina** o **stavudina**, non è certo se questo medicinale alteri il meccanismo di azione di questi medicinali. Pertanto il suo sangue sarà controllato regolarmente per accertare che l'infezione da HIV non peggiori. Se ciò dovesse verificarsi il medico deciderà se modificare il suo trattamento con Rebetol. Inoltre i pazienti che ricevono **zidovudina** con **ribavirina** in associazione con **interferoni alfa** potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi). Di conseguenza l'uso di zidovudina con ribavirina in associazione con interferoni alfa non è raccomandata.
 - A causa del rischio di acidosi lattica (aumento dell'acido lattico nel corpo) e pancreatite, l'uso di **ribavirina e didanosina** non è raccomandato e l'uso di **ribavirina e stavudina** deve essere evitato.
 - I pazienti coinfezati affetti da malattia del fegato in stadio avanzato che ricevono una terapia cART possono aumentare il rischio di peggiorare la funzione del fegato. L'aggiunta del trattamento con un interferone alfa da solo o in associazione con ribavirina può aumentare il rischio in questo gruppo di pazienti.

Ricordi: legga il paragrafo “Altri medicinali” del foglio illustrativo degli altri medicinali usati in combinazione con Rebetol prima di iniziare la terapia di associazione con questo medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se lei è in **gravidanza** non deve prendere questo medicinale. Questo medicinale può essere molto dannoso per il suo bambino non ancora nato (embrione).

I pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare **molta attenzione** nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:

- **Ragazza o donna** in età fertile:
 - Prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 9 mesi successivi alla sospensione. Deve utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento e per 9 mesi successivi all'ultima dose. Deve discutere di questo argomento con il medico.

- **Uomo:**
Non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non **usi un preservativo**. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 6 mesi dopo la sospensione dello stesso. Lei o la sua partner dovete utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con Rebetol e nei 6 mesi successivi al termine della stessa. Discuta di questo argomento con il medico (vedere paragrafo “Non prenda Rebetol”).

Se lei è una donna **in allattamento** non deve utilizzare questo medicinale. Sospenda l’allattamento prima di cominciare a prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non influisce sulla sua capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari; tuttavia gli altri medicinali usati in associazione con Rebetol possono alterare la sua capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari. Pertanto, non guidi e non usi macchinari se il trattamento le causa stanchezza, sonnolenza o confusione.

Rebetol contiene lattosio

Ogni capsula contiene una piccola quantità di **lattosio**.

Se il medico le ha diagnosticato **una intolleranza ad alcuni zuccheri**, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Rebetol contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come usare Rebetol

Informazioni generali su come prendere questo medicinale:

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Non prenda più della dose raccomandata e la prenda per il periodo prescritto.

Il medico ha determinato la dose corretta di questo medicinale in base al suo peso o a quello del bambino del quale si prende cura.

Adulti

La dose raccomandata e la durata del trattamento con Rebetol dipendono dal peso del paziente e dai medicinali usati in associazione.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose per i bambini di età superiore a 3 anni e gli adolescenti dipende dal peso della persona e dai medicinali usati in associazione. La dose raccomandata di Rebetol in associazione con interferone alfa-2b o con peginterferone alfa-2b è illustrata nella tabella seguente.

Dose di Rebetol sulla base del peso corporeo se usato in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b in bambini di età superiore a 3 anni e adolescenti		
Se il bambino/adolescente pesa (kg)	Dose giornaliera abituale di Rebetol	Numero di capsule da 200 mg
47 - 49	600 mg	1 capsula al mattino e 2 capsule alla sera
50 - 65	800 mg	2 capsule al mattino e 2 capsule alla sera
> 65	Vedere la dose per gli adulti	

Assuma la dose prescritta per bocca con acqua durante i pasti. Non mastichi le capsule rigide. Per bambini o adolescenti che non possono deglutire la capsula rigida, è disponibile una soluzione orale di questo medicinale.

Ricordi: questo medicinale viene utilizzato in associazione con altri medicinali per l'infezione da virus dell'epatite C. Per avere informazioni complete legga il paragrafo "Come prendere" del foglio illustrativo degli altri medicinali usati in associazione con Rebetol.

Se prende più Rebetol di quanto deve

Lo comunichi al medico o al farmacista non appena possibile.

Se dimentica di prendere Rebetol

Assuma/somministri la dose dimenticata non appena possibile nello stesso giorno. Se salta la dose di un intero giorno, consulti il medico. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale utilizzato in associazione con altri medicinali può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, se dovessero manifestarsi potrebbero richiedere cure mediche.

Gli effetti indesiderati elencati in questo paragrafo sono stati osservati principalmente quando ribavirina è stata usata in associazione con medicinali contenenti interferone.

Negli studi clinici su adulti, quando questo medicinale è stato usato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C (chiamati anche agenti antivirali ad azione diretta) gli effetti indesiderati più frequentemente riportati associati a questo medicinale sono stati anemia (basso numero di globuli rossi), nausea, vomito, affaticamento, stanchezza, insonnia (difficoltà a dormire), tosse, respiro affannoso, prurito ed eruzione cutanea.

Faccia riferimento anche ai fogli illustrativi degli altri medicinali usati in associazione con ribavirina per informazioni sugli effetti indesiderati di tali medicinali.

Contatti immediatamente il medico se si verifica uno dei seguenti effetti indesiderati durante il trattamento di associazione con altri medicinali:

- dolore al torace o tosse persistente; cambiamenti nel battito cardiaco, svenimento,
- confusione, sensazione di depressione; pensieri di suicidio o comportamento aggressivo, tentativo di suicidio, pensieri di minaccia alla vita degli altri,
- sensazione di torpore o di formicolio,
- difficoltà a dormire, a pensare e a concentrarsi,
- forte dolore allo stomaco, feci nere o catramose, sangue nelle feci o nelle urine, dolore alla parte bassa o laterale della schiena,
- dolore o difficoltà a urinare,
- forte sanguinamento del naso,
- febbre o brividi dopo alcune settimane di trattamento,
- problemi di vista o di udito,
- gravi eruzioni cutanee o arrossamenti.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con la terapia di associazione con questo medicinale in capsule rigide e un interferone alfa **negli adulti**:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (possono interessare più di 1 persona su 10):

- diminuzione del numero dei globuli rossi (che può causare stanchezza, mancanza di respiro, vertigini), diminuzione dei neutrofili (che può rendere più sensibili a diverse infezioni),

- difficoltà a concentrarsi, sensazione di ansia o nervosismo, cambiamenti dell'umore, sensazione di depressione o irritabilità, sensazione di stanchezza, difficoltà a dormire o a riposare,
- tosse, secchezza delle fauci (della bocca), faringite (gola infiammata),
- diarrea, vertigini, febbre, sintomi da influenza, mal di testa, nausea, tremori, infezioni virali, vomito, debolezza,
- perdita di appetito, perdita di peso, dolore allo stomaco,
- pelle secca, irritazione, perdita dei capelli, prurito, indolenzimento ai muscoli, dolore muscolare, dolore alle giunture e ai muscoli, eruzioni cutanee.

Effetti indesiderati riportati comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- diminuzione delle cellule che coagulano il sangue, dette piastrine, che può provocare formazione di lividi e sanguinamento spontaneo, diminuzione di alcuni tipi di globuli bianchi detti linfociti che aiutano a combattere le infezioni, diminuzione dell'attività della tiroide (che può farla sentire stanco, depresso, aumentare la sua sensibilità al freddo e altri sintomi), eccesso di zucchero o acido urico (come in caso di gotta) nel sangue, basso livello di calcio nel sangue, grave anemia,
- infezioni fungine o batteriche, voglia di piangere, agitazione, amnesia, compromissione della memoria, nervosismo, comportamento anormale, comportamento aggressivo, rabbia, confusione, mancanza di interesse, disordine mentale, cambiamenti dell'umore, sogni inusuali, desiderio di fare del male a se stesso, sonnolenza, disturbi del sonno, mancanza di interesse per il sesso o incapacità a praticarlo, vertigini (giramenti di testa),
- visione confusa o anomala, irritazione o dolore o infezione agli occhi, occhi secchi o lacrimanti, cambiamento nell'udito o nella voce, campanelli nelle orecchie, infezioni delle orecchie, dolore all'orecchio, lesioni erpetiche (herpes simplex), cambiamento del gusto, perdita del gusto, gengive sanguinanti o ulcere in bocca, sensazione di bruciore alla lingua, ferite alla lingua, gengive infiammate, problemi ai denti, emicrania, infezioni delle vie respiratorie, sinusite, sangue dal naso, tosse non produttiva, respirazione affrettata o difficoltosa, naso chiuso o gocciolante, sete, disturbi ai denti,
- soffio cardiaco (suono dei battiti cardiaci anormale), dolore o disturbo toracico, sensazione di svenimento, malessere, vampate, aumento della sudorazione, intolleranza al caldo e sudorazione eccessiva, abbassamento o innalzamento della pressione sanguigna, palpitazioni (battiti cardiaci anormali), tachicardia,
- gonfiore, costipazione, indigestione, gas intestinali (flatulenza), aumento dell'appetito, colon irritato, irritazione della ghiandola prostatica, ittero (pelle gialla), perdita di feci, dolore nella parte destra della sua cassa toracica, fegato ingrossato, disturbi di stomaco, frequente necessità di urinare, produzione più abbondante di urina del solito, infezioni del tratto urinario, urinare in modo anomalo,
- cicli mestruali difficili, irregolari o assenti, cicli mestruali anormalmente abbondanti e prolungati, mestruazioni dolorose, problemi all'ovaio o alla vagina, dolore al petto, disfunzione erettile,
- anomalie del tessuto pilifero, acne, artrite, ecchimosi, eczema (infiammazione, rossore, prurito e secchezza della pelle con possibilità di lesioni essudative), orticaria, aumentata o diminuita sensibilità al tatto, disordine delle unghie, spasmi muscolari, sensazione di insensibilità o formicolio, dolore agli arti, dolori articolari, tremore alle mani, psoriasi, mani e polsi ingrossati o gonfi, sensibilità al sole, eruzione cutanea con lesioni in rilievo a macchie, arrossamento o disordini della pelle, gonfiore al volto, ingrossamento delle ghiandole (ingrossamento dei linfonodi), tensione muscolare, tumore (non specificato), instabilità nel camminare, danno del ricambio idrico.

Effetti indesiderati riportati non comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- sentire o vedere cose che non sono presenti,
- attacco di cuore, attacco di panico,
- reazioni di ipersensibilità al medicinale,
- infiammazione al pancreas, dolore alle ossa, diabete mellito,
- debolezza muscolare.

Effetti indesiderati riportati raramente (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- crisi (convulsioni),
- polmonite,
- artrite reumatoide, problemi renali,
- feci scure o con presenza di sangue, forte dolore addominale,
- sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore alle giunture e gonfiore, lesione della cute e gonfiore alle ghiandole),
- vasculite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

- suicidio,
- ictus (eventi cerebrovascolari).

Effetti indesiderati non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- pensieri di minaccia alla vita degli altri,
- mania (entusiasmo eccessivo o irrazionale),
- pericardite (infiammazione della membrana che riveste il cuore), versamento pericardico [presenza di liquido tra il pericardio (la membrana che riveste il cuore) e il cuore stesso],
- alterazione del colore della lingua.

Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con l'associazione di questo medicinale e un interferone alfa-2b **in bambini e adolescenti**:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (possono interessare più di 1 persona su 10):

- diminuzione del numero dei globuli rossi (che può causare stanchezza, mancanza di respiro, vertigini), diminuzione dei neutrofili (che può rendere più sensibili a diverse infezioni),
- diminuzione dell'attività della tiroide (che può farla sentire stanco, depresso, aumentare la sua sensibilità al freddo e altri sintomi),
- sensazione di depressione o irritabilità, malessere allo stomaco, malessere, cambiamenti dell'umore, sensazione di stanchezza, difficoltà a dormire o a riposare, infezione virale, debolezza,
- diarrea, vertigini, febbre, sintomi da influenza, mal di testa, perdita o aumento dell'appetito, perdita di peso, diminuzione del tasso di crescita (altezza e peso), dolore nella parte destra della sua cassa toracica, faringite (mal di gola), brividi che scuotono, dolore allo stomaco, vomito,
- pelle secca, perdita dei capelli, irritazione, prurito, indolenzimento ai muscoli, dolore muscolare, dolore alle giunture e ai muscoli, eruzioni cutanee.

Effetti indesiderati riportati comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- diminuzione delle cellule che coagulano il sangue, dette piastrine (che può provocare formazione di lividi e sanguinamento spontaneo),
- eccesso dei trigliceridi nel sangue, eccesso di acido urico (come in caso di gotta) nel sangue, aumento dell'attività della tiroide (che può causare nervosismo, intolleranza al calore ed eccessiva sudorazione, perdita di peso, palpitazioni, tremori),
- agitazione, rabbia, comportamento aggressivo, disturbi del comportamento, difficoltà di concentrazione, instabilità emotiva, svenimenti, sensazione di ansia o nervosismo, sensazione di freddo, sensazione di confusione, sensazione di irrequietezza, sensazione di sonnolenza, mancanza di interesse o di attenzione, disturbi dell'umore, dolore, cattiva qualità del sonno, sonnambulismo, tentativo di suicidio, problemi del sonno, sogni insoliti, desiderio di fare del male a se stesso,
- infezioni batteriche, comune raffreddore, infezioni fungine, visione anormale, occhi secchi o lacrimanti, infezione alle orecchie, irritazione o dolore o infezione agli occhi, alterazione del gusto, cambiamenti nella voce, lesioni erpetiche, tosse, infiammazione delle gengive, sangue dal naso, irritazione del naso, dolore della bocca, faringite (mal di gola), respirazione rapida, infezioni respiratorie, desquamazione delle labbra e tagli agli angoli della bocca, difficoltà a

- respirare, sinusite, starnuti, piaghe in bocca, ferite alla lingua, naso chiuso o gocciolante, mal di gola, mal di denti, ascesso dentale, problemi dentali, vertigini (giramenti di testa), debolezza,
- dolore toracico, vampate, palpitazioni (battiti cardiaci anormali), tachicardia,
- funzione del fegato anormale,
- reflusso acido, dolore alla schiena, bagnare il letto, costipazione, disturbi gastro-esofagei o rettali, incontinenza, aumento dell'appetito, infiammazione della membrana dello stomaco e dell'intestino, disturbi di stomaco, perdita di feci,
- urinare in modo anomalo, infezione del tratto urinario,
- cicli mestruali difficili, irregolari o assenti, cicli mestruali anormalmente abbondanti e prolungati, problemi alla vagina, infiammazione della vagina, dolore ai testicoli, sviluppo di tratti maschili,
- acne, ecchimosi, eczema (infiammazione, rossore, prurito e secchezza della pelle con possibilità di lesioni essudative), aumentata o diminuita sensibilità al tatto, aumentata sudorazione, aumento del movimento muscolare, tensione muscolare, dolore alle estremità, disordini delle unghie, sensazione di torpore o formicolio, pallore, eruzione cutanea con lesioni in rilievo a macchie, tremore alle mani, arrossamento o disordini della pelle, scolorimento della pelle, pelle sensibile al sole, ferite della pelle, gonfiore causato da un incremento dell'acqua in eccesso, gonfiore delle ghiandole (gonfiore dei linfonodi), tremore, tumore (non specificato).

Effetti indesiderati riportati non comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- comportamento anormale, disturbi emotivi, paura, incubo,
- sanguinamento delle mucose della superficie interna delle palpebre, visione confusa, sonnolenza, intolleranza alla luce, prurito agli occhi, dolore facciale, gengive infiammate,
- dolore al petto, difficoltà respiratoria, infezione polmonare, disturbi nasali, polmonite, dispnea,
- bassa pressione sanguigna,
- fegato ingrossato,
- mestruazioni dolorose,
- prurito alla zona anale (ossiuri o ascaridi), eruzione cutanea vescicante (herpes), diminuita sensibilità al tatto, spasmi muscolari, dolore alla pelle, pallore, desquamazione della pelle, rossore, gonfiore.

Il tentativo di farsi del male è stato riportato anche in adulti, bambini e adolescenti.

Questo medicinale in associazione con un interferone alfa può causare anche:

- anemia aplastica, aplasia delle cellule della serie rossa (che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi); questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia,
- delirio,
- infezione delle vie aeree superiori ed inferiori,
- infiammazione del pancreas,
- grave eruzione cutanea che può essere associata a vesciche in bocca, nel naso, agli occhi e ad altre membrane mucose (eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson), necrolisi epidermica tossica (vesciche e desquamazione dello strato superiore della pelle).

I seguenti altri effetti indesiderati sono stati anche riportati con l'associazione di questo medicinale e un interferone alfa:

- pensieri anormali, sentire o vedere immagini che non esistono, stato mentale alterato, disorientamento,
- angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che può causare difficoltà a deglutire o a respirare),
- sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e la colonna vertebrale),
- broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo), tosse continua,
- problemi agli occhi compresi danni alla retina, ostruzione della arteria retinica, infiammazione del nervo ottico, gonfiore degli occhi e chiazza cotonosa (depositi bianchi sulla retina),

- dilatazione della zona addominale, bruciore di stomaco, movimento intestinale fastidioso o doloroso,
- reazioni da ipersensibilità acuta compresa orticaria (ponfi), ematomi, intenso dolore alle estremità, dolore alla gamba o alla coscia, perdita di parte del movimento, rigidità, sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle giunture, lesioni della pelle e ghiandole ingrossate).

Questo medicinale in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b può inoltre provocare:

- urine scure, torbide o di colore anomalo,
- difficoltà respiratoria, variazione dei battiti cardiaci, dolore toracico, dolore sotto il braccio sinistro, dolore alla mandibola,
- perdita di coscienza,
- perdita di uso, rilasciamento o perdita di tono dei muscoli facciali, perdita di sensibilità,
- perdita della vista.

Lei o chi si prende cura di lei deve informare immediatamente il medico se avverte uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Se lei è un paziente adulto coinfectato con HCV/HIV e sta ricevendo una terapia anti-HIV, l'aggiunta di questo medicinale e peginterferone alfa può aumentare il rischio di peggiorare la funzione del fegato (per la terapia anti-retrovirale di combinazione (cART)) e aumentare il rischio di acidosi lattica, alterazione della funzione del fegato e sviluppo di anomalie del sangue (diminuzione del numero dei globuli rossi che veicolano l'ossigeno, di alcuni globuli bianchi che combattono le infezioni, e delle piastrine che coagulano il sangue) (NRTI).

Nei pazienti coinfectati con HCV/HIV che ricevono cART, gli effetti indesiderati di seguito elencati sono stati segnalati con la terapia di associazione Rebetol capsule rigide e peginterferone alfa-2b (effetti indesiderati in adulti non riportati in precedenza):

- diminuzione dell'appetito,
- dolore alla schiena,
- diminuzione dei linfociti CD4,
- insufficienza del metabolismo dei grassi,
- epatite,
- dolore alle estremità,
- candidiasi orale (mughetto alla bocca),
- diverse alterazioni dei parametri del sangue di laboratorio.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rebetol

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non usi questo medicinale se nota un'alterazione nell'aspetto delle capsule rigide senza avere prima avvisato il medico o il farmacista.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rebetol

- Il principio attivo è ribavirina 200 mg.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato (40 mg), croscarmellosa sodica, magnesio stearato. Le capsule sono costituite da gelatina, biossido di titanio (E 171). Nella stampa sulla capsula sono presenti gommalacca, propilene glicole (E 1520), idrossido di ammonio, colorante (E 132).

Descrizione dell'aspetto di Rebetol e contenuto della confezione

Questo medicinale è una capsula rigida, bianca, opaca e impressa con inchiostro blu. Questo medicinale è disponibile in diverse confezioni contenenti 84, 112, 140 o 168 capsule da 200 mg da inghiottire. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Il medico prescriverà la confezione più adatta alle sue esigenze.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Rebetol 40 mg/mL soluzione orale ribavirina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Rebetol e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rebetol
3. Come usare Rebetol
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rebetol
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Questo foglio illustrativo contiene informazioni destinate al paziente pediatrico (bambini o adolescenti, tra 3 e 17 anni di età), o per i loro genitori o per chi se ne prenda cura.

1. Cos'è Rebetol e a cosa serve

Rebetol contiene il principio attivo ribavirina. Questo medicinale blocca la proliferazione del virus dell'epatite C. Rebetol non deve essere utilizzato da solo.

L'associazione di Rebetol e altri medicinali è usata per il trattamento di pazienti con epatite C cronica (HCV).

Rebetol può essere usato in pazienti pediatrici (bambini da 3 anni in su e adolescenti) mai trattati in precedenza e senza una malattia epatica severa.

2. Cosa deve sapere prima di usare Rebetol

Non prenda Rebetol

Non prenda Rebetol se una qualsiasi delle situazioni di seguito indicate riguarda lei o il bambino del quale si prende cura.

Se ha dei dubbi, **si rivolga al medico** o al farmacista prima di prendere Rebetol.

- È **allergico** alla ribavirina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Ha **una gravidanza in corso o sta progettando una gravidanza** (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento").
- Sta **allattando**.
- Ha sofferto di un grave problema **cardiaco** negli ultimi 6 mesi.
- Soffre di **alterazioni ematiche**, come anemia (basso numero di globuli rossi), talassemia, anemia falciforme.

Ricordi: legga il paragrafo "Non prenda" del foglio illustrativo degli altri medicinali usati in associazione con questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

La terapia di associazione della ribavirina con (peg)interferone alfa è associata a varie reazioni avverse gravi. Queste comprendono:

- Effetti psichiatrici e sul sistema nervoso centrale (come depressione, pensieri suicidi, tentativo di suicidio e comportamento aggressivo, ecc.). Si assicuri di cercare assistenza medica se nota la comparsa di depressione o di pensieri suicidi o un cambiamento nel suo modo di comportarsi. Può prendere in considerazione di chiedere a un familiare o a un amico di aiutarla a stare attento a segni di depressione o modifiche nel suo comportamento.
- Severi disturbi agli occhi.
- Disturbi dentali e periodontali: in pazienti trattati con Rebetol in associazione con (peg)interferone alfa-2b sono stati riportati disturbi dentali e gengivali. È necessario lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli dal dentista. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, si assicuri di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.
- Incapacità di raggiungere un completo sviluppo della statura in età adulta può verificarsi in alcuni bambini e adolescenti.
- Incremento dei livelli dell'ormone correlato alla tiroide (TSH) in bambini e adolescenti.

Popolazione pediatrica

Se si sta prendendo cura di un bambino e il medico decide di non rinviare il trattamento di associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b all'età adulta, è importante essere consapevoli che questa terapia di associazione induce un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti può essere irreversibile.

Inoltre si sono verificati questi eventi in pazienti che assumevano Rebetol:

Emolisi: Rebetol può causare una rottura dei globuli rossi causando anemia che può compromettere la funzione del cuore o peggiorare i sintomi di una malattia del cuore.

Pancitopenia: Rebetol può causare una diminuzione delle piastrine e del numero dei globuli rossi e dei globuli bianchi quando usato in associazione a peginterferone.

Dovranno essere eseguiti **esami del sangue standard** per controllare il suo sangue e la funzione dei reni e del fegato.

- Gli esami del sangue saranno effettuati regolarmente per aiutare il medico a valutare se il trattamento sta funzionando.
- In funzione dei risultati di questi esami, il medico può modificare/aggiustare il numero di capsule rigide che lei o il bambino di cui si prende cura deve prendere, prescrivere una diversa confezione di questo medicinale, e/o modificare la durata di questo trattamento.
- Se lei ha o sviluppa severi problemi renali o al fegato, questo trattamento sarà sospeso.

Cerchi **immediatamente** assistenza medica se sviluppa sintomi di una grave reazione allergica (come difficoltà a respirare, affanno o orticaria), mentre sta assumendo questo trattamento.

Si rivolga al medico se lei o il bambino del quale si prende cura:

- è una donna in **età fertile** (vedere paragrafo “Gravidanza e allattamento”);
- è un **uomo** e la sua partner è in età fertile (vedere paragrafo “Gravidanza e allattamento”);
- ha avuto una precedente condizione **cardiaca** o ha una malattia del cuore;
- ha un altro problema al **fegato** in aggiunta all'infezione da epatite C;
- ha problemi ai **reni**;
- ha l'**HIV** (virus dell'immunodeficienza umana) o ha mai avuto altri problemi riguardanti il sistema immunitario.

Faccia riferimento al Foglio Illustrativo di (peg)interferone alfa per maggiori informazioni su questi aspetti relativi alla sicurezza.

Ricordi: legga il paragrafo “Avvertenze e precauzioni” dei Fogli Illustrativi degli altri medicinali usati in combinazione con Rebetol prima di iniziare la terapia di associazione.

Altri medicinali e Rebetol

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino del quale si prende cura sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere:

- azatioprina è un medicinale che sopprime il sistema immunitario, l'uso di questo medicinale in associazione con Rebetol, può aumentare il rischio di sviluppare patologie ematiche gravi.
- medicinali contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) – [inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, **NRTI**) e/o terapia antiretrovirale di combinazione (*combined anti retroviral therapy*, **cART**)]:
 - L'assunzione di questo medicinale in associazione con interferone alfa e un medicinale anti-HIV può aumentare il rischio di sviluppare acidosi lattica, insufficienza della funzione del fegato, e anomalie del sangue (riduzione del numero dei globuli rossi che trasportano l'ossigeno, di certi globuli bianchi che combattono le infezioni e delle cellule che coagulano il sangue, dette piastrine).
 - Con **zidovudina** o **stavudina**, non è certo se questo medicinale alteri il meccanismo di azione di questi medicinali. Pertanto il suo sangue sarà controllato regolarmente per accertare che l'infezione da HIV non peggiori. Se ciò dovesse verificarsi il medico deciderà se modificare il suo trattamento con Rebetol.
Inoltre i pazienti che ricevono **zidovudina** con **ribavirina** in associazione con **interferoni alfa** potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi). Di conseguenza l'uso di zidovudina con ribavirina in associazione con interferoni alfa non è raccomandata.
 - A causa del rischio di acidosi lattica (aumento dell'acido lattico nel corpo) e pancreatite, l'uso di **ribavirina e didanosina** non è raccomandato e l'uso di **ribavirina e stavudina** deve essere evitato.
 - I pazienti coinfectati affetti da malattia del fegato in stadio avanzato che ricevono una terapia cART possono aumentare il rischio di peggiorare la funzione del fegato. L'aggiunta del trattamento con un interferone alfa da solo o in associazione con ribavirina può aumentare il rischio in questo gruppo di pazienti.

Ricordi: legga il paragrafo "Altri medicinali" del foglio illustrativo degli altri medicinali usati in combinazione con Rebetol prima di iniziare la terapia di associazione con questo medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se lei è in **gravidanza** non deve prendere questo medicinale. Questo medicinale può essere molto dannoso per il suo bambino non ancora nato (embrione).

I pazienti sia di sesso femminile che di sesso maschile devono prestare **molta attenzione** nei loro rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:

- **Ragazza o donna** in età fertile:
Prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 9 mesi successivi alla sospensione. Deve utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento e per 9 mesi successivi all'ultima dose. Deve discutere di questo argomento con il medico.
- **Uomo**:
Non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non **usi un preservativo**. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner non è incinta, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 6 mesi dopo la sospensione dello stesso. Lei o la sua partner dovete utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con Rebetol e nei 6 mesi successivi al termine della stessa. Discuta di questo argomento con il medico (vedere paragrafo "Non prenda Rebetol").

Se lei è una donna **in allattamento** non deve utilizzare questo medicinale. Sospenda l'allattamento prima di cominciare a prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non influisce sulla sua capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari; tuttavia, gli altri medicinali usati in associazione con Rebetol possono alterare la sua capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari. Pertanto, non guidi e non usi macchinari se il trattamento le causa stanchezza, sonnolenza o confusione.

Rebetol contiene alcol benzilico (E 1519)

Questo medicinale contiene 0,5 mg di alcol benzilico per mL.

Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Chieda consiglio al medico o al farmacista se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Rebetol contiene propilene glicole (E 1520)

Questo medicinale contiene 100,3 mg di propilene glicole in ogni mL.

Rebetol contiene sodio

Questo medicinale contiene fino a 23,8 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ogni dose giornaliera. Questo equivale a 1,19 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Rebetol contiene sodio benzoato (E 211)

Questo medicinale contiene 1 mg di sodio benzoato per mL.

Rebetol contiene sorbitolo (E 420)

Questo medicinale contiene 142 mg di sorbitolo in ogni mL. Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei (o il bambino) è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei (o il bambino) prenda o riceva questo medicinale.

Rebetol contiene saccarosio

Se il medico le ha diagnosticato **una intolleranza ad alcuni zuccheri**, lo contatti prima di prendere questo medicinale. Il saccarosio può essere dannoso per i denti.

3. Come usare Rebetol

Informazioni generali su come prendere questo medicinale:

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Non prenda più della dose raccomandata e la prenda per il periodo prescritto.

Il medico ha determinato la dose corretta di questo medicinale in base al suo peso o a quello del bambino del quale si prende cura.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose per i bambini di età superiore a 3 anni e gli adolescenti dipende dal peso della persona e dai medicinali usati in associazione. La dose raccomandata di Rebetol in associazione con interferone alfa-2b o con peginterferone alfa-2b è illustrata nella tabella seguente.

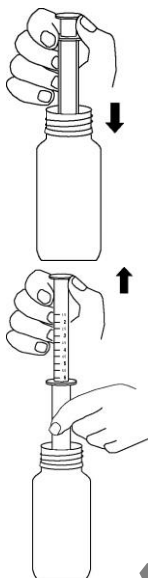
Rebetol soluzione orale - Dose abituale da usare con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b nei bambini di età superiore a 3 anni e adolescenti		
Se il paziente rientra in questa categoria di peso (kg)	Misurare e somministrare queste dosi	
	Dose del mattino	Dose della sera
10-12	2 mL	2 mL

Rebetol soluzione orale - Dose abituale da usare con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b nei bambini di età superiore a 3 anni e adolescenti		
Se il paziente rientra in questa categoria di peso (kg)	Misurare e somministrare queste dosi	
	Dose del mattino	Dose della sera
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. Misura:

Lei può misurare la dose con la siringa dosatrice per uso orale, seguendo le seguenti istruzioni.

La siringa dosatrice di plastica per uso orale è costituita da due parti, un cilindro opaco e un pistoncino bianco che si inserisce nel cilindro. Il pistoncino è contrassegnato da tacche ogni 0,5 mL iniziando a 1,5 mL (nella parte più alta del pistoncino) e finendo a 10 mL.



A. Introduca la siringa dosatrice assemblata nel flacone di Rebetol soluzione orale.

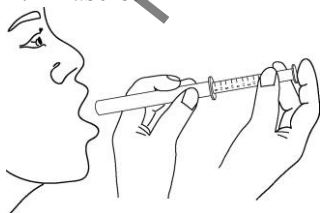
B. Mantenendo la punta nel liquido, estraiga il pistoncino. Mentre la soluzione riempie la siringa, vedrà salire i numeri sul pistoncino, come 1,5 mL, 2,0 mL, 2,5 mL, ecc.

Ricordi: il medico può aver modificato la quantità sulla base dei recenti risultati dei test.

C. Estraiga il pistoncino fino a quando può vedere il numero giusto di mL per la dose che sta misurando.

D. Estraiga la siringa per uso orale dal flacone e verifichi che la giusta quantità appaia sul fondo della siringa. Se ce n'è troppa o troppo poca, provi ancora fino a che non ottenga la quantità corretta.

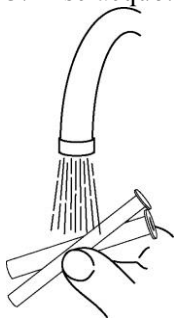
2. Rilascio:



Cerchi di fare in modo che la siringa per uso orale non tocchi l'interno della bocca.

Tenga la siringa vicino alla bocca e rilasci la dose nella sua bocca (o nella bocca del paziente di cui si sta prendendo cura) spingendo sul pistoncino. Inghiotta la dose.

3. Risciacquo:



Se la siringa ha toccato l'interno della bocca, la risciacqui con acqua prima di inserirla nuovamente nel flacone.
La siringa deve essere sciacquata con acqua dopo ogni utilizzo per evitare che diventi appiccicosa.

4. Prenda tutto il medicinale:

Assuma o somministri la dose prescritta per bocca alla mattina e alla sera, durante i pasti.

Ricordi: questo medicinale viene utilizzato in associazione con altri medicinali per l'infezione del virus dell'epatite C. Per avere informazioni complete legga il paragrafo "Come prendere" del foglio illustrativo degli altri medicinali usati in associazione con Rebetol.

Se prende più Rebetol di quanto deve

Lo comunichi al medico o al farmacista non appena possibile.

Se dimentica di prendere Rebetol

Assuma/somministri la dose dimenticata non appena possibile nello stesso giorno. Se salta la dose di un intero giorno, consulti il medico. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale utilizzato in associazione con altri medicinali può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possano verificarsi, se dovessero manifestarsi potrebbero richiedere cure mediche.

Gli effetti indesiderati elencati in questo paragrafo sono stati osservati principalmente quando ribavirina è stata usata in associazione con medicinali contenenti interferone.

Faccia riferimento anche ai fogli illustrativi degli altri medicinali usati in associazione con ribavirina per informazioni sugli effetti indesiderati di tali medicinali.

Contatti immediatamente il medico se si verifica uno dei seguenti effetti indesiderati durante il trattamento di associazione con altri medicinali:

- dolore al torace o tosse persistente; cambiamenti nel battito cardiaco, svenimento,
- confusione, sensazione di depressione; pensieri di suicidio o comportamento aggressivo, tentativo di suicidio, pensieri di minaccia alla vita degli altri,
- sensazione di torpore o di formicolio,
- difficoltà a dormire, a pensare e a concentrarsi,
- forte dolore allo stomaco, feci nere o catramose, sangue nelle feci o nelle urine, dolore alla parte bassa o laterale della schiena,
- dolore o difficoltà a urinare,
- forte sanguinamento del naso,
- febbre o brividi dopo alcune settimane di trattamento,
- problemi di vista o di udito,
- gravi eruzioni cutanee o arrossamenti.

Bambini e adolescenti

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con la terapia di associazione con questo medicinale e interferone alfa-2b **in bambini e adolescenti**:

Effetti indesiderati riportati molto comunemente (possono interessare più di 1 persona su 10):

- diminuzione del numero dei globuli rossi (che può causare stanchezza, mancanza di respiro, vertigini), diminuzione dei neutrofili (che può rendere più sensibili a diverse infezioni),
- diminuzione dell'attività della tiroide (che può farla sentire stanco, depresso, aumentare la sua sensibilità al freddo e altri sintomi),
- sensazione di depressione o irritabilità, malessere allo stomaco, malessere, cambiamenti dell'umore, sensazione di stanchezza, difficoltà a dormire o a riposare, infezione virale, debolezza,
- diarrea, vertigini, febbre, sintomi da influenza, mal di testa, perdita o aumento dell'appetito, perdita di peso, diminuzione del tasso di crescita (altezza e peso), dolore nella parte destra della sua cassa toracica, faringite (mal di gola), brividi che scuotono, dolore allo stomaco, vomito,
- pelle secca, perdita dei capelli, irritazione, prurito, indolenzimento ai muscoli, dolore muscolare, dolore alle giunture e ai muscoli, eruzioni cutanee.

Effetti indesiderati riportati comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- diminuzione delle cellule che coagulano il sangue, dette piastrine (che può provocare formazione di lividi e sanguinamento spontaneo),
- eccesso dei trigliceridi nel sangue, eccesso di acido urico (come in caso di gotta) nel sangue, aumento dell'attività della tiroide (che può causare nervosismo, intolleranza al calore ed eccessiva sudorazione, perdita di peso, palpitazioni, tremori),
- agitazione, rabbia, comportamento aggressivo, disturbi del comportamento, difficoltà di concentrazione, instabilità emotiva, svenimenti, sensazione di ansia o nervosismo, sensazione di freddo, sensazione di confusione, sensazione di irrequietezza, sensazione di sonnolenza, mancanza di interesse o di attenzione, disturbi dell'umore, dolore, cattiva qualità del sonno, sonnambulismo, tentativo di suicidio, problemi del sonno, sogni insoliti, desiderio di fare del male a se stesso,
- infezioni batteriche, comune raffreddore, infezioni fungine, visione anormale, occhi secchi o lacrimanti, infezione alle orecchie, irritazione o dolore o infezione agli occhi, alterazione del gusto, cambiamenti nella voce, lesioni erpetiche, tosse, infiammazione delle gengive, sangue dal naso, irritazione del naso, dolore della bocca, faringite (mal di gola), respirazione rapida, infezioni respiratorie, desquamazione delle labbra e agli angoli della bocca, difficoltà a respirare, sinusite, starnuti, piaghe in bocca, ferite alla lingua, naso chiuso o gocciolante, mal di gola, mal di denti, ascesso dentale, problemi dentali, vertigini (giramenti di testa), debolezza,
- dolore toracico, vampate, palpitazioni (battiti cardiaci anormali), tachicardia,
- funzione del fegato anormale,
- reflusso acido, dolore alla schiena, bagnare il letto, costipazione, disturbi gastro-esofagei o rettili, incontinenza, aumento dell'appetito, infiammazione della membrana dello stomaco e dell'intestino, disturbi di stomaco, perdita di feci,
- urinare in modo anormale, infezione del tratto urinario,
- cicli mestruali difficili, irregolari o assenti, cicli mestruali anormalmente abbondanti e prolungati, problemi alla vagina, infiammazione della vagina, dolore ai testicoli, sviluppo di tratti maschili,
- acne, ecchimosi, eczema (infiammazione, rossore, prurito e secchezza della pelle con possibilità di lesioni essudative), aumentata o diminuita sensibilità al tatto, aumentata sudorazione, aumento del movimento muscolare, tensione muscolare, dolore alle estremità, disordini delle unghie, sensazione di torpore o formicolio, pallore, eruzione cutanea con lesioni in rilievo a macchie, tremore alle mani, arrossamento o disordini della pelle, scolorimento della pelle, pelle sensibile al sole, ferite della pelle, gonfiore causato da un incremento dell'acqua in eccesso, gonfiore delle ghiandole (gonfiore dei linfonodi), tremore, tumore (non specificato).

Effetti indesiderati riportati non comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- comportamento anormale, disturbi emotivi, paura, incubo,

- sanguinamento delle mucose della superficie interna delle palpebre, visione confusa, sonnolenza, intolleranza alla luce, prurito agli occhi, dolore facciale, gengive infiammate,
- dolore al petto, difficoltà respiratoria, infezione polmonare, disturbi nasali, polmonite, dispnea,
- bassa pressione sanguigna,
- fegato ingrossato,
- mestruazioni dolorose,
- prurito alla zona anale (ossiuri o ascaridi), eruzione cutanea vescicante (herpes), diminuita sensibilità al tatto, spasmi muscolari, dolore alla pelle, pallore, desquamazione della pelle, rossore, gonfiore.

Adulti

Rebetol quando usato in associazione ad agenti antivirali ad azione diretta:

Negli studi clinici su adulti, quando questo medicinale è stato usato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C (chiamati anche agenti antivirali ad azione diretta) gli effetti indesiderati più frequentemente riportati associati a questo medicinale sono stati anemia (basso numero di globuli rossi), nausea, vomito, affaticamento, stanchezza, insonnia (difficoltà a dormire), tosse, respiro affannoso, prurito ed eruzione cutanea.

I seguenti ulteriori *effetti indesiderati* riportati comunemente si sono verificati con la terapia di associazione con questo medicinale e un interferone alfa **negli adulti ma non nei bambini**:

Effetti indesiderati riportati comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- diminuzione di alcune cellule bianche chiamate leucociti che aiutano a combattere l'infezione, eccesso di zucchero nel sangue, basso livello di calcio nel sangue,
- amnesia, voglia di piangere, gengive sanguinanti, sensazione di svenimento, rabbia, memoria compromessa, disturbi mentali,
- soffio cardiaco (suono dei battiti cardiaci anormale), respirazione difficoltosa, abbassamento o innalzamento della pressione sanguigna,
- visione confusa, cambiamento nell'udito, campanelli nelle orecchie, dolore all'orecchio, gonfiore addominale, sensazione di bruciore alla lingua, cambiamento del gusto, perdita del gusto, secchezza della bocca, emicrania, tosse non produttiva, sete,
- urinare in modo anomalo, produzione più abbondante di urina del solito,
- colon irritato, irritazione della ghiandola prostatica, gas intestinali (flatulenza),
- ittero (pelle gialla),
- problemi alle ovaie, dolore al petto, mancanza di interesse per il sesso o incapacità a praticarlo, disfunzione erettile,
- anormalità del tessuto pilifero, artrite, psoriasi, spasmi muscolari, mani e polsi ingrossati o gonfi, gonfiore del volto, instabilità nel camminare, danno del ricambio idrico.

Effetti indesiderati riportati non comunemente (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- sentire o vedere cose che non sono presenti,
- attacco di cuore, attacco di panico,
- reazioni di ipersensibilità al medicinale,
- infiammazione al pancreas, dolore alle ossa, diabete mellito,
- debolezza muscolare.

Effetti indesiderati riportati raramente (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- crisi (convulsioni),
- polmonite,
- artrite reumatoide, problemi renali,
- feci scure o con presenza di sangue, forte dolore addominale,
- sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore alle giunture e gonfiore, lesione della cute e gonfiore alle ghiandole),
- vasculite.

Effetti indesiderati riportati molto raramente (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

- suicidio,
- ictus (eventi cerebrovascolari).

Effetti indesiderati non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- pensieri di minaccia alla vita degli altri,
- mania (entusiasmo eccessivo o irrazionale),
- pericardite (infiammazione della membrana che riveste il cuore), versamento pericardico [presenza di liquido tra il pericardio (la membrana che riveste il cuore) e il cuore stesso],
- alterazione del colore della lingua.

Il tentativo di farsi del male è stato riportato anche in adulti, bambini e adolescenti.

Questo medicinale in associazione con un interferone alfa può causare anche:

- anemia aplastica, aplasia delle cellule della serie rossa (che si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi); questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia,
- delirio,
- infezione delle vie aeree superiori ed inferiori,
- infiammazione del pancreas,
- grave eruzione cutanea che può essere associata a vesciche in bocca, nel naso, agli occhi e ad altre membrane mucose (eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson), necrolisi epidermica tossica (vesciche e desquamazione dello strato superiore della pelle).

I seguenti altri effetti indesiderati sono stati anche riportati con l'associazione di questo medicinale e un interferone alfa:

- pensieri anormali, sentire o vedere immagini che non esistono, stato mentale alterato, disorientamento,
- angioedema (gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola che può causare difficoltà a deglutire o a respirare),
- sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e la colonna vertebrale),
- broncocostrizione e anafilassi (una grave reazione allergica dell'intero organismo), tosse continua,
- problemi agli occhi compresi danni alla retina, ostruzione della arteria retinica, infiammazione del nervo ottico, gonfiore degli occhi e chiazza cotonosa (depositi bianchi sulla retina),
- dilatazione della zona addominale, bruciore di stomaco, movimento intestinale fastidioso o doloroso,
- reazioni da ipersensibilità acuta compresa orticaria (ponfi), ematomi, intenso dolore alle estremità, dolore alla gamba o alla coscia, perdita di parte del movimento, rigidità, sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle giunture, lesioni della pelle e ghiandole ingrossate).

Questo medicinale in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b può inoltre provocare:

- urine scure, torbide o di colore anomalo,
- difficoltà respiratoria, variazione dei battiti cardiaci, dolore toracico, dolore sotto il braccio sinistro, dolore alla mandibola,
- perdita di coscienza,
- perdita di uso, rilasciamento o perdita di tono dei muscoli facciali, perdita di sensibilità,
- perdita della vista.

Lei o chi si prende cura di lei deve informare immediatamente il medico se avverte uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Rebetol

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Una volta che il flacone è stato aperto, la soluzione orale può essere utilizzata entro 1 mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non usi questo medicinale se nota un'alterazione nell'aspetto della soluzione orale senza avere prima avvisato il medico o il farmacista.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Rebetol

- Il principio attivo è ribavirina 40 mg/mL.
- Gli altri componenti sono: sodio citrato, acido citrico anidro, sodio benzoato (E 211), glicerolo, saccarosio, sorbitolo liquido (cristallizzante) (E 420), propilene glicole (E 1520), acqua purificata, aromatizzante naturale e artificiale al gusto di gomma da masticare contenente alcol benzilico (E 1519) e propilene glicole.

Descrizione dell'aspetto di Rebetol e contenuto della confezione

Questa soluzione è confezionata in flaconi di vetro ambrato da 118 mL contenenti 100 mL di soluzione orale.

Per misurare la dose viene fornita una siringa per uso orale da 10 mL.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato