

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebetol 200 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg ribavirino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 40 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Baltos, matinės ir pažymėtos mėlyno rašalo atspaudu.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rebetol derinyje su kitais vaistiniais preparatais skirtas suaugusių pacientų lėtinio hepatito C (LHC) gydymui (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Rebetol kartu su kitais vaistiniais preparatais skirtas vaikų (3 metų ir vyresnių vaikų bei paauglių) lėtinio hepatito C (LHC) gydymui, jeigu jie anksčiau dar nebuvo gydyti, o kepenų funkcija nėra dekompenzuota (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas, turintis lėtinio hepatito C gydymo patirties.

Dozavimas

Rebetol skirti priydoma tik derinyje su kitais vaistiniais preparatais, kaip nurodyta 4.1 skyriuje. Daugiau informacijos apie derinyje su Rebetol vartojamų vaistinių preparatų skyrimo ypatumus bei papildomas dozavimo skiriant kartu su Rebetol rekomendacijas žiūrėkite atitinkamose preparato charakteristikų santraukose (PCS).

Rebetol kapsulės geriamos kasdien kartu su maistu, paros dozę dalijant į dvi dalis (rytinę ir vakarinę).

Suaugusieji

Rekomenduojamoji Rebetol dozė ir gydymo juo trukmė priklauso nuo paciento kūno masės ir derinyje vartojamo vaistinio preparato. Perskaitykite kartu su Rebetol vartojamų vaistinių preparatų PCS.

Tais atvejais, kai specialios dozavimo rekomendacijos nėra, turi būti skiriama tokia dozė: kai paciento kūno masė < 75 kg – 1000 mg, o kai > 75 kg – 1200 mg.

Vaikų populiacija

Duomenų apie jaunesnius kaip 3 metų vaikus nėra.

Pastaba. Skirdami pacientams, sveriantiems mažiau kaip 47 kg ar negalintiems praryti kapsulės, žiūrėkite Rebetol 40 mg/ml geriamojo tirpalo PCS.

Rebetol dozė vaikams ir paaugliams nustatoma pagal paciento kūno masę. Pavyzdžiui, dozavimas pagal kūno masę vartojant kartu su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b yra pateiktas **1 lentelėje**. Žiūrėkite atitinkamas derinyje su Rebetol vartojamų vaistinių preparatų PCS, nes kai kurių derinių skyrimas **1 lentelėje** pateiktų Rebetol dozavimo gairių neatitinka.

1 lentelė Rebetol dozė vaikams, atsižvelgiant į kūno masę, kai skiriamas derinys su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b		
Paciento kūno masė (kg)	Rebetol paros dozė	200 mg kapsulių skaičius
47–49	600 mg	3 kapsulės ^a
50–65	800 mg	4 kapsulės ^b
> 65	Žiūrėti rekomenduojamą dozavimą suaugusiesiems	

^a 1 ryte, 2 vakare

^b 2 ryte, 2 vakare

Dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Dozės keitimas suaugusiesiems

Rebetol dozės mažinimas priklauso nuo pradinės Rebetol dozės, priklausančios nuo derinyje su Rebetol skiriamo vaistinio preparato.

Jeigu pacientas patyrė sunkią nepageidaujamą reakciją, galimai susijusią su Rebetol, jo dozę reikia keisti arba, jeigu reikia, gydymą juo nutraukti, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės.

2 lentelėje pateikiamos dozės keitimo ir gydymo nutraukimo gairės, paremtos paciento hemoglobino koncentracija, širdies būkle ir netiesioginio bilirubino koncentracija.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų valdymas		
Laboratoriniai rodmenys	Sumažinkite Rebetol dozę*, jeigu:	Nutraukite gydymą Rebetol, jeigu
Hemoglobino kiekis širdies liga nesergančio paciento kraujyje	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobino kiekis stabilia širdies liga sergančio paciento kraujyje	≥ 2 g/dl hemoglobino sumažėjimas per bet kurias 4 gydymo savaites (nuolatinis dozės mažinimas)	< 12 g/dl, nepasant to, kad 4 savaites buvo vartojama sumažinta dozė
Netiesioginis bilirubinas	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (suaugusieji)

* 1000 mg (< 75 kg) arba 1200 mg (> 75 kg) dozę vartojantiems pacientams Rebetol dozę reikia mažinti iki 600 mg per parą (skirkite vieną 200 mg kapsulę ryte ir dvi 200 mg kapsules vakare). Jeigu tyrimų rezultatai normalizuojasi, gydančio gydytojo nuožiūra galima iš naujo paskirti 600 mg per parą Rebetol dozę ir vėliau padidinti iki 800 mg per parą. Vis dėlto prie didesnių dozių grįžti nerekomenduojama.

800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65-80 kg), 1200 mg (81-105 kg) ar 1400 mg (> 105 kg) dozę vartojantiems pacientams 1-asis Rebetol dozės sumažinimas turi būti 200 mg per parą (išskyrus pacientus, kurie vartoja 1400 mg dozę – jiems dozė turi būti mažinama 400 mg per parą). Jeigu reikia, 2-asis Rebetol dozės mažinimas turi būti papildomai 200 mg per parą. Pacientai, kuriems Rebetol dozė sumažinta iki 600 mg per parą, vartoja vieną 200 mg kapsulę ryte ir dvi 200 mg kapsules vakare.

Sunkių nepageidaujamų reakcijų į derinyje su Rebetol vartojamą vaistinį preparatą atveju žiūrėkite atitinkamas derinyje su Rebetol vartojamų vaistinių preparatų PCS, nes kai kurių derinių skyrimas **2 lentelėje** pateiktų Rebetol dozės keitimo ir (arba) gydymo nutraukimo gairių neatitinka.

Dozės keitimas vaikams

Širdies liga nesergantiems vaikams mažinti dozę reikia vadovaujantis gairėmis, skirtomis širdies liga nesergantiems suaugusiems pacientams pagal hemoglobino kiekį kraujyje (**2 lentelė**).

Duomenų apie širdies liga sergančius vaikus nėra (žr. 4.4 skyrių).

3 lentelėje pateikiamos gydymo nutraukimo gairės, remiantis netiesioginio bilirubino koncentracija paciento kraujyje.

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų valdymas	
Laboratoriniai rodmenys	Gydymą Rebetol nutraukite, jeigu:
Netiesioginis bilirubinas	> 5 mg/dl (ilgiau kaip 4 savaites) (interferonu alfa-2b gydyti vaikai ir paaugliai), arba > 4 mg/dl (ilgiau kaip 4 savaites) (peginterferonu alfa-2b gydyti vaikai ir paaugliai)

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Neatrodo, kad Rebetol farmakokinetika reikšmingai priklausytų nuo amžiaus. Tačiau, kaip ir jaunesniems pacientams, prieš paskiriant gydymą Rebetol būtina iširti inkstų funkciją (žr. 5.2 skyrių).

Vaikai (3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai)

Rebetol galima skirti kartu su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b (žr. 4.4 skyrių).

Rebetol farmacinė forma parenkama atsižvelgiant į individualias paciento charakteristikas.

Ribavirino saugumas ir veiksmingumas vartojant kartu su tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistiniais preparatais su tokiais pacientais netirtas. Duomenų nėra.

Daugiau informacijos apie dozavimo rekomendacijas skiriant derinį žiūrėkite atitinkamose kartu skiriamų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose (PCS).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, Rebetol farmakokinetika pasikeičia dėl menamojo kreatinino klirensa sumažėjimo (žr. 5.2 skyrių). Todėl, prieš pradėdant gydyti Rebetol, rekomenduojama iširti visų pacientų inkstų funkciją. Suaugusiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30- 50 ml/min.), reikia skirti pakaitomis 200 mg ir 400 mg paros dozes. Suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) arba kuriems atliekama hemodializė, reikia skirti 200 mg per parą dozę. **4 lentelėje** yra pateiktos gairės, kaip keisti dozę pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi. Būtina atidžiau stebėti pacientus su sutrikusia inkstų funkcija dėl anemijos atsiradimo. Duomenų apie dozės keitimą vaikams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, nėra.

4 lentelė. Dozės keitimas suaugusiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi	
Kreatinino klirensas	Rebetol dozė (paros)
Nuo 30 iki 50 ml/min	Pakaitomis skiriama 200 mg ar 400 mg dozė kas antrą parą
Mazesnis kaip 30 ml/min	200 mg per parą
Hemodializė (GSIL)	200 mg per parą

Sutrikusi kepenų funkcija

Farmakokinetinės sąveikos tarp Rebetol ir kepenų funkcijos nėra (žr. 5.2 skyrių). Skirdami pacientams, kuriems yra dekompensuota cirozė, žiūrėkite atitinkamas derinyje su Rebetol skiriamų vaistinių preparatų PCS.

Vartojimo metodas

Rebetol turi būti vartojamas per burną valgio metu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas (žr. 4.4, 4.6 ir 5.3 skyrius). Negalima pradėti gydyti Rebetol vaisingų moterų, prieš pat gydymo pradžią negavus neigiamo nėštumo testo atsakymo.
- Žindymas.
- Buvusi sunki širdies liga per pastaruosius 6 mėnesius, įskaitant nestabilią ar nekontroliuojamą širdies ligą (žr. 4.4 skyrių).
- Hemoglobinopatijos (pvz.: talasemija, pjautuvinė anemija).

Konkrečias derinyje su Rebetol vartojamų vaistinių preparatų skyrimo kontraindikacijas rasite atitinkamose PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rebetol privalo būti skiriamas derinyje su kitais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Informacijos apie toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų stebėsenos ir valdymo prieš pradėdant gydymą rekomendacijas ir kitas atsargumo priemones, susijusias su (peg)interferonu alfa, rasite (peg)interferono alfa PCS.

Yra keletas sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu Rebetol ir (peg)interferono alfa deriniu. Tai:

- stiprus poveikis psichikai ir centrinei nervų sistemai (pavyzdžiui, depresija, mintys apie savižudybę, bandymas nusižudyti, agresyvūs elgesys ir t.t.);
- vaikų ir paauglių augimo slopinimas, kuris kai kuriems pacientams gali būti negrįžtamas;
- padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekis vaikams ir paaugliams;
- sunkūs akių sutrikimai;
- dantų ir periodonto sutrikimai.

Vaikų populiacija

Sprendžiant neatidėti gydymo deriniu su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b iki pilnametystės yra svarbu atsižvelgti į tai, kad gydymas tokiu deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris kai kuriems pacientams gali būti negrįžtamas. Kiekvienu atveju turi būti priimtas individualus gydymo sprendimas.

Hemolizė

Atliekant klinikinius tyrimus nustatyta, kad, gydant Rebetol derinyje su peginterferonu alfa-2b ar interferonu alfa-2b, iki 14 % suaugusių pacientų ir 7 % vaikų ir paauglių hemoglobino kiekis tapo mažesnis nei 10 g/dl. Nors Rebetol nepasižymi tiesioginiu poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemai, dėl anemijos, atsiradusios vartojant Rebetol, gali pablogėti širdies funkcija, paūmėti koronarinės ligos simptomai arba ir viena, ir kita. Todėl pacientams, sergantiems širdies liga, Rebetol turi būti skiriamas atsargiai (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradėdant gydyti, būtina iširti širdies būklę ir gydymo metu ją kliniškai stebėti; būklei pablogėjus, gydymą reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistema

Būtina atidžiai stebėti suaugusius pacientus, sirgusius staziniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (arba) sirgusius arba sergančius širdies aritmijomis. Ligoniams, sergantiems

širdies ligomis, prieš gydymą ir gydant rekomenduojama atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmijos (dažniausiai supraventrikulinės) dažniausiai pasiduoda įprastiniam gydymui, bet gali prireikti nutraukti gydymą. Duomenų apie pacientus vaikus arba paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Teratogeninio poveikio pavojus

Prieš pradėdant gydymą Rebetol gydytojas privalo pacientus vyrus ir moteris išsamiai supažindinti su Rebetol teratogeninio poveikio pavojumi, veiksmingos ir nuolatinės kontracepcijos būtinybe, tokia tikimybe, kad kontraceptinės priemonės gali nesuveikti bei galimas gydymo Rebetol metu arba po jo atsiradusio nėštumo pasekmes (žr. 4.6 skyrių). Apie laboratorinę nėštumo stebėseną žiūrėkite poskyryje „Laboratoriniai tyrimai“.

Ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos

Išsivysčius ūminei padidėjusio jautrumo reakcijai (pvz., dilgėlinei, angioedemai, bronchospazmui, anafilaksijai), Rebetol vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir tuoj pat skirti tinkamą gydymą. Dėl praeinančių bėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Kepenų funkcija

Kiekvieną ligonį, kuriam gydymo metu vystosi stiprūs kepenų funkcijos sutrikimai, būtina atidžiai stebėti. Gydymo nutraukimo ar dozės keitimo rekomendacijas rasite atitinkamo derinyje su Rebetol vartojamo vaistinio preparato PCS.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, organizme Rebetol farmakokinetika pasikeičia, nes sumažėja tariamasis klirensas. Dėl to rekomenduojama prieš paskiriant gydymą Rebetol inkstų funkciją vertinti visiems pacientams. Dėl reikšmingai padidėjusios ribavirino koncentracijos kraujyje pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama koreguoti Rebetol dozę suaugusiems pacientams, kurių organizme kreatinino klirensas yra mažesnis nei 50 ml/min. Kaip keisti dozę vaikams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, duomenų nėra (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Gydymo metu reikia atidžiai stebėti hemoglobino koncentraciją ir, jei reikia, imtis koregavimo veiksmų (žr. 4.2 skyrių).

Galimas imunosupresijos sustiprėjimas

Literatūroje buvo pranešimų, kad per 3–7 savaites po peginterferono ir Rebetol vartojimo kartu su azatioprinu pasitaikė pancytopenija ir kaulų čiulpų slopinimas. Nutraukus HCV antivirusinį gydymą, skiriamą kartu su azatioprinu, šis toksinis poveikis kaulų čiulpams per 4–6 savaites buvo grįžtamas ir nebeprisikartojė vėl pradėjus gydyti bet kuriuo vienu šių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

HCV/ŽIV koinfekcija

Toksinis poveikis mitochondrijoms ir pieno rūgšties acidozė

Atsargiai turėtų būti skiriamas ŽIV teigiamiems asmenims, koinfekuotiems HCV (ypač *ddl* ir *d4T*), kurie gydomi nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) bei interferono alfa-2b ir ribavirino deriniu. Tokiu atveju, jei asmuo yra ŽIV teigiamas, gydomas NATI ir papildomai skiriamas Rebetol, gydytojai turėtų atidžiai stebėti mitochondrinio toksiškumo ir pieno rūgšties acidozės rodmenis. Daugiau informacijos rasite 4.5 skyriuje.

Kepenų dekomensacija HCV/ŽIV koinfekuotiems pacientams, sergantiems progresavusia ciroze

Koinfekuotiems pacientams su progresuojančia ciroze, kuriems taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG), gali padidėti kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Kiti koinfekėtų pacientų

pradiniai veiksniai, kurie gali būti susiję su didesne kepenų dekomensacijos rizika, yra gydymas didanozinu ir padidėjęs bilirubino kiekis serume.

Koinfekuotus pacientus, kuriems taikoma antiretrovirusinė terapija (ART) ir kartu antihepatitinis gydymas, būtina atidžiai stebėti, gydymo metu reikia matuoti jų *Child-Pugh* reikšmę. Gydymo nutraukimo ar dozės keitimo rekomendacijas rasite atitinkamo kartu su Rebetol vartojamo vaistinio preparato PCS. Pacientams, kurių būklė blogėja ir gresia kepenų funkcijos dekomensacija, nedelsiant reikia nutraukti antihepatitinį gydymą ir pakartotinai apvarstyti ART gydymo reikalingumą.

Kraujo sutrikimai HCV/ŽIV koinfekuotiems pacientams

HCV/ŽIV koinfekuotiems ligoniams, kuriems taikomas gydymas peginterferonu alfa-2b/ribavirinu ir SARG, kraujo sutrikimų (pvz., neutropenijos, trombocitopenijos ir anemijos) rizika gali būti didesnė negu infekuotiems vien HCV. Nors daugumai jų suvaldyti pakanka sumažinti dozę, tačiau būtina atidžiai sekti tokių pacientų kraujo parametrus (žr. 4.2 skyrių, žemiau esantį poskyrį „Laboratoriniai tyrimai“ ir 4.8 skyrių).

Pacientams, gydomiems Rebetol ir zidovudinu, anemijos pasireiškimo rizika yra didesnė, todėl Rebetol ir zidovudino derinio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis mažas

Apie veiksmingumą ir saugumą HCV/ŽIV koinfekuotiems ligoniams (N = 25), kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažesnis negu 200 ląstelių/ μ l, duomenų yra mažai. Vadinasi, pacientus, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažas, reikia gydyti atsargiai.

Reikia susipažinti su atitinkamomis antiretrovirusinių vaistinių preparatų, vartojamų kartu su vaistais nuo HCV, preparato charakteristikų santraukomis, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksinį kiekvieno tokio preparato poveikį ir galimą toksinio poveikio sutaptį gydant Rebetol.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš pradėdamas gydymą visiems ligoniams būtina atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius kraujo tyrimus (bendrą kraujo tyrimą [BKT], leukocitų diferencinį skaičiavimą, trombocitų skaičiaus, elektrolitų, serumo kreatinino, kepenų funkcijos tyrimą, šlapimo rūgšties) bei nėštumo testą. Priimtini norminiai dydžiai, pagal kuriuos gali būti sprendžiama, ar galima pradėti gydyti Rebetol:

- Hemoglobino kiekis Suaugusiems: ≥ 12 g/dl (moterims); ≥ 13 g/dl (vyrams)
 Vaikams ir paaugliams: ≥ 11 g/dl (mergaitėms); ≥ 12 g/dl (berniukams)

Laboratorinius tyrimus būtina atlikti 2 ir 4 gydymo savaitę, o vėliau – periodiškai, atsižvelgiant į klinikinę būklę. HCV-RNR turi būti periodiškai tiriamas gydymo metu (žr. 4.2 skyrių).

Gydant Rebetol, dėl hemolizės gali padaugėti šlapimo rūgšties, todėl būtina atidžiai stebėti turinčius polinkį į podagrą pacientus.

Laktozė

Kiekvienoje Rebetol kapsulėje yra 40 mg laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, visiškas laktozės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

In vitro tyrimų, tiriant ir žmogaus, ir žiurkių kepenų mikrosomų preparatus, rezultatai rodo, kad citochromo P450 fermentų sistema neveikia Rebetol metabolizmo. Rebetol neslopina citochromo P450 fermentų. Tiriant toksiškumą nerasta įrodymų, kad Rebetol indukuotų kepenų fermentus. Todėl sąveikos su P450 fermentais galimybė yra minimali.

Rebetol, pasižymėdamas slopinančiu poveikiu inozinmonofosfato dehidrogenazei, gali paveikti azatioprino metabolizmą galbūt sukeldamas 6-metiltioinozinmonofosfato (6-MTIMF) kaupimąsi, kuris yra susijęs su toksišku poveikiu azatioprinu gydomų pacientų kaulų čiulpams. Turi būti vengiama pegiliuotų interferonų alfa ir Rebetol vartojimo kartu su azatioprinu. Atskirais atvejais, kai Rebetol ir azatioprino derinio vartojimo nauda pateisina galimą riziką, kartu vartojant azatioprino rekomenduojama atidžiai stebėti hematologinius rodiklius, siekiant nustatyti toksiško poveikio kaulų čiulpams požymius, kuriems atsiradus gydymas šiais vaistiniais preparatais turi būti nutrauktas (žr. 4.4 skyrių).

Netirta Rebetol sąveika su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus peginterferoną alfa-2b, interferoną alfa-2b ir skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus. Atliekant kartotinių dozių farmakokinetinius tyrimus, nepastebėta jokių farmakokinetinės sąveikos formų tarp Rebetol ir peginterferono alfa-2b ar interferono alfa-2b.

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai

Rebetol 600 mg biologinis prieinamumas sumažėjo, kartu vartojant skrandžio rūgštingumą mažinančius preparatus, į kurių sudėtį įėjo aliuminis, magnis ir simetikonas; AUC_{if} sumažėjo 14 %. Atliekant šį tyrimą, ribavirino biologinis prieinamumas galbūt sumažėjo dėl sulėtėjusio Rebetol tranzito, arba dėl pakitusios pH. Manoma, kad ši sąveika kliniškai nereikšminga.

Nukleozidų analogai

Nukleozidų analogų vartojimas atskirai arba kartu su kitais nukleozidais sukelia pieno rūgšties acidozę. Farmakologiškai, Rebetol padidina purino nukleozidų fosforilintų metabolitų kiekį *in vitro*. Šis aktyvumas gali padidinti pieno rūgšties acidozės, kurią sukelia purino nukleozidų analogai (pvz., didanozinas ar abakaviras), atsiradimo riziką. Nerekomenduojama kartu skirti Rebetol ir didanozino. Nustatyta mitochondrinio toksiškumo, ypač pieno rūgšties acidozės ir pankreatito, atvejų, kai kurie jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Taikant ŽIV gydymo schemas, kuriose kartu skiriamas zidovudinas, nustatyta Rebetol sukeltos anemijos pablogėjimo atvejų, tačiau tikslus šio poveikio mechanizmas nėra išaiškintas. Dėl padidėjusio anemijos pavojaus, Rebetol ir zidovudino derinio skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taikoma antiretrovirusinės terapijos (ART) schema, kurioje kartu skiriamas zidovudinas, reikia apsvarstyti jo pakeitimo galimybę. Tai ypatingai svarbu, jeigu pacientui jau buvo dėl zidovudino vartojimo pasireiškusi anemija.

Nustojus vartoti Rebetol, dėl ilgo jo pusinės eliminacijos periodo, bet kurios sąveikos galimybė išlieka iki dviejų mėnesių (penki Rebetol pusinės eliminacijos laikai) (žr. 5.2 skyrių).

Nėra duomenų, kurie rodytų, kad Rebetol sąveikautų su ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės ar proteazės inhibitoriais.

Literatūroje aprašyti prieštaringi duomenys apie abakaviro ir Rebetol skyrimą kartu. Kai kurie duomenys rodo, kad ŽIV/HCV koinfekuotiems pacientams, kuriems taikoma ART su abakaviru, yra rizika, jog gydymas pegiliuotu interferonu ir Rebetol turės mažesnę atsaką. Reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems skiriami abu vaistiniai preparatai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys – vyrų ir moterų kontracepcija

Pacientės moterys

Rebetol negalima vartoti nėščioms moterims (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius). Siekiant išvengti nėštumo, reikia išskirtinių atsargumo priemonių (žr. 5.3 skyrių). Draudžiama pradėti gydyti Rebetol, prieš pat gydymą negavus neigiamo nėštumo testo atsakymo. Vaisingos moterys gydymo metu ir devynis mėnesius po gydymo privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones, tuo laikotarpiu būtina kiekvieną mėnesį atlikti standartinį nėštumo testą. Jei moteris pastoja gydymo metu ar devynių mėnesių laikotarpiu po gydymo, ji turi būti informuota apie didelę teratogeninę Rebetol riziką vaisiui (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai vyrai ir jų partnerės

Būtinasis išskirtinis atsargumas, kad vyrų, vartojančių Rebetol, partnerės išvengtų nėštumo (žr. 4.3, 4.4 ir 5.3 skyrius). Rebetol kaupiasi ląstelėse ir labai lėtai pašalinama iš organizmo. Nežinoma, ar spermoje esantis Rebetol turės įtakos žmogaus embrionui / vaisiui per galimą teratogeninę ar genotoksinę poveikį. Nors duomenys, gauti perspektyviai stebint apie 300 nėštumų, kurių metu vyrai buvo veikiami Rebetol, neparodė padidėjusios apsigimimų rizikos bei nepateikė jokio specifinio apsigimimų pavyzdžio, lyginant su bendrąja populiacija, tačiau arba pacientams vyrams, arba jų vaisingo amžiaus partnerėms moterims patariama naudoti efektyvias kontraceptines priemones per visą gydymo Rebetol laikotarpį ir dar šešis mėnesius po gydymo. Šiuo laikotarpiu privaloma kas mėnesį atlikti įprastą nėštumo testą. Vyrams, kurių partnerės yra nėščios, patariama naudoti prezervatyvus, kad kuo mažiau Rebetol patektų partneriai.

Nėštumas

Nėštumo metu Rebetol vartoti draudžiama. Ikiklinikiniais tyrimais įrodyta, kad Rebetol yra teratogeniškas ir genotoksiškas (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Žindymas

Ar Rebetol patenka į motinos pieną, nėra žinoma. Dėl galimo nepageidaujamo poveikio žindomam kūdikiui, prieš pradėdant gydymą žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Ikiklinikiniai duomenys

- Vaisingumas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė grįžtamąjį Rebetol poveikį spermatogenezai (žr. 5.3 skyrių).
- Teratogeniškumas. Visų rūšių gyvūnams, kuriems buvo atliekami atitinkami tyrimai, buvo nustatytas reikšmingas teratogeninis ir (arba) embriocidinis Rebetol poveikis, atsirandantis vartojant labai mažą, tesudarančią vieną dvidešimtąją rekomenduojamos žmogui, dozę (žr. 5.3 skyrių).
- Genotoksiškumas. Rebetol sukelia genotoksinį poveikį (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rebetol gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai; tačiau kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai tokį poveikį gali turėti. Dėl to pacientus, kurie gydymo metu jaučia nuovargį, mieguistumą ar suglumimą, būtina įspėti, kad vengtų vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Svarbiausioji Rebetol saugumo problema yra hemolizinė anemija, pasireiškianti per pirmąsias gydymo savaites. Ši hemolizinė anemija, susijusi su gydymu Rebetol, gali pabloginti širdies veiklą ir (arba) pasunkinti esamas širdies ligas. Taip pat, kai kuriems pacientams buvo pastebėta su hemolize susijusių šlapimo rūgšties ir netiesioginio bilirubino koncentracijų padidėjimas.

Šiame skyriuje išvardytos nepageidaujamos reakcijos daugiausia yra nustatytos klinikinių tyrimų metu ir (arba) gautos spontaninių pranešimų būdu, kai Rebetol buvo vartojamas derinyje su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b.

Ribavirino vartojimas derinyje su tiesioginio poveikio antivirusinėmis medžiagomis (TPAM)

Peržiūrėjus klinikinių tyrimų metu gautus saugumo savybių duomenis, kai suaugusiesiems buvo skiriamas TPAM ir ribavirino derinys, nustatyta, jog dažniausios su ribavirinu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija, pykinimas, vėmimas, astenija, nuovargis, nemiga, kosulys, dusulys, niežulys ir išbėrimas. Išskyrus anemiją, daugelis šių nepageidaujamų reakcijų buvo nesunkios ir jos išnyko nenutraukus gydymo.

Žiūrėkite derinyje su Rebetol vartojamų vaistinių preparatų atitinkamas PCS, kuriose nurodytas papildomas šių preparatų nepageidaujamas poveikis.

Suaugusieji

Biterapija kartu su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b

Rebetol kapsulių saugumas buvo vertinamas remiantis keturių klinikinių tyrimų duomenimis, kuriuose dalyvavo anksčiau interferonu negydyti pacientai: du tyrimai atlikti Rebetol vartojant kartu su interferonu alfa-2b ir du tyrimai – Rebetol su peginterferonu alfa-2b.

Pacientams, kuriems liga recidyvavo po gydymo interferono monoterapija, arba tiems, kurie gydomi trumpesnę laikotarpį, paskirtas gydymas interferonu alfa-2b ir Rebetol deriniu gali būti saugesnis nei aprašyta žemiau.

Nepageidaujamų reakcijų suaugusiesiems santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pateikti **5 lentelėje**, yra gauti iš klinikinių tyrimų, kuriuose 1 metus dalyvavo anksčiau negydyti suaugę pacientai, ir vaistui jau esant rinkoje. Tam tikra dalis nepageidaujamų reakcijų, dažniausiai susijusių su gydymu interferonu, bet pranešimai apie kurias buvo gauti gydant hepatitą C (vartojant kartu su Rebetol), taip pat nurodomos **5 lentelėje**. Taip pat perskaitykite peginterferono alfa-2b ir interferono alfa-2b preparato charakteristikų santraukas, kad sužinotumėte apie nepageidaujamas reakcijas gydant vien tik interferonais. Nepageidaujamos reakcijos nurodytos organų sistemų klasėms, o jų dažnis pateikiamas naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ar vaistui esant rinkoje vartojant Rebetol ir kartu pegiliuotą interferoną alfa-2b arba interferoną alfa-2b	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas:	Virusinės infekcijos, faringitas

5 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ar vaistui esant rinkoje vartojant Rebetol ir kartu pegiliuotą interferoną alfa-2b arba interferoną alfa-2b	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Dažnas:	Bakterinė infekcija (įskaitant sepsį), grybelinė infekcija, gripas, kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, herpes simplex, sinusitas, vidurinės ausies uždegimas, rinitas, šlapimo takų infekcija
Nedažnas:	Apatinių kvėpavimo takų infekcija
Retas	Pneumonija*
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažnas:	Nepatikslintas navikas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas:	Anemija, neutropenija
Dažnas	Hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
Labai retas:	Aplazinė anemija*
Dažnis nežinomas:	Raudonųjų kraujo kūnelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombotinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažnas:	Padidėjęs jautrumas vaistui
Retas:	Sarkoidozė*, reumatoidinis artritas (naujai pasireiškęs arba pasunkėjęs)
Dažnis nežinomas:	<i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant dilgėlinę, angioedemą, bronchokonstrikciją, anafilaksiją
Endokrininiai sutrikimai	
Dažnas:	Hipotiroidizmas, hipertiroidizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas:	Anoreksija
Dažnas:	Hiperglikemija, hiperurikemija, hipokalcemija, dehidratacija, padidėjęs apetitas
Nedažnas;	Cukrinis diabetas, hipertrigliceridemija*
Psichikos sutrikimai	
Labai dažnas:	Depresija, nerimas, emocinis labilumas, nemiga
Dažnas:	Savižudybės įsivaizdavimas, psichoze, agresyvus elgesys, sumišimas, sujaudinimas, pyktis, pakitusi nuotaika, nenormalus elgesys, nervingumas, miego sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, apatija, nenormalūs sapnai, verkšmas
Nedažnas:	Bandymai nusižudyti, panikos priepuolis, haliucinacijos
Retas:	Bipolinis sutrikimas*
Labai retas:	Savižudybė*
Dažnis nežinomas:	Žmogžudystės įsivaizdavimas*, manija*, proto būklės pakitimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas:	Galvos skausmas, galvos svaigimas, burnos džiūvimas, koncentracijos sutrikimas
Dažnas:	Amnezija, atminties sutrikimas, sinkopė, migrena, ataksija, parestezija, disfonija, skonio praradimas, hipoastezija, hiperastezija, hipertoniya, mieguistumas, dėmesio sutrikimas, tremoras, skonio sutrikimas
Nedažnas:	Neuropatija, periferinė neuropatija
Retas:	Traukuliai (konvulsijos)*
Labai retas:	Cerebrovaskulinė hemoragija*, cerebrovaskulinė išemija*, encefalopatija*, polineuropatija*
Dažnis nežinomas:	Veido paralyžius, mononeuropatijos
Akių sutrikimai	
Dažnas:	Regėjimo sutrikimas, neryškus matymas, konjunktyvitas, akių sudirginimas, akių skausmas, nenormalus matymas, ašarų liaukos sutrikimai, akių sausumas

5 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ar vaistui esant rinkoje vartojant Rebetol ir kartu pegiliuotą interferoną alfa-2b arba interferoną alfa-2b	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Retas:	Tinklainės hemoragijos*, retinopatijos (įskaitant dėmės edemą)*, tinklainės arterijų okliuzija*, tinklainės venų okliuzija*, optinio nervo uždegimas*, papiloedema*, regėjimo aštrumo praradimas ar regėjimo lauko susiaurėjimas*, tinklainės eksudatai
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažnas:	Vertigo, klausos sutrikimas / netekimas, spengimas, ausų skausmas
Širdies sutrikimai	
Dažnas:	Palpitacija, tachikardija
Nedažnas:	Miokardo infarktas
Retas:	Kardiomiopatija, aritmija*
Labai retas:	Širdies ischemija*
Dažnis nežinomas:	Skysčio susikaupimas perikarde*, perikarditas*
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas:	Hipotenzija, hipertenzija, karščio pylimas
Retas:	Vaskulitas
Labai retas:	Periferinė ischemija*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas:	Dispneja, kosulys
Dažnas:	Epistaksė, kvėpavimo sistemos sutrikimai, kvėpavimo takų kongestija, sinusų užgulimas, nosies užgulimas, rinoreja, padidėjusi viršutinių kvėpavimo takų sekrecija, ryklės ir gerklų skausmas, neproduktyvus kosulys
Labai retas:	Infiltratai plaučiuose*, pneumonitas*, intersticinis pneumonitas*
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas
Dažnas:	Opinis stomatitas, stomatitas, burnos išopėjimas, kolitas, skausmas viršutiniame dešiniajame kvadrante, dispepsija, gastroezofaginis refliuksas*, glositas, cheilitas, pilvo išpūtimas, dantenu kraujavimas, gingivitas, skystos išmatos, dantų sutrikimas, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis žarnyne
Nedažnas:	Pankreatitas, burnos skausmas
Retas:	Išeminis kolitas
Labai retas:	Opinis kolitas*
Dažnis nežinomas:	Periodonto sutrikimai, dantų sutrikimai, liežuvio pigmentacija
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	
Dažnas:	Hepatomegalija, gelta, hiperbilirubinemia*
Labai retas:	Hepatotoksiškumas (tarp jų – mirties atvejai)*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas:	Alopecija, niežėjimas, odos sausumas, bėrimas
Dažnas:	Psoriazė, psoriazės paūmėjimas, egzema, fotosensibilizacijos reakcija, makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, naktinis prakaitavimas, hiperhidrozė, dermatitas, aknė, furunkulai, eritema, dilgėlinė, odos sutrikimai, kraujosruvos, padidėjęs prakaitavimas, nenormali plaukų tekstūra, nagų sutrikimai*
Retas:	Odos sarkoidozė
Labai retas:	Stivenso ir Džonsono sindromas*, toksinė epiderminė nekrolizė*, daugiaformė eritema*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas:	Artralgija, mialgija, raumenų ir skeleto skausmas
Dažnas:	Artritas, nugaros skausmas, raumenų spazmas, skausmas galūnėje
Nedažnas:	Kaulų skausmas, raumenų silpnumas

5 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ar vaistui esant rinkoje vartojant Rebetol ir kartu pegiliuotą interferoną alfa-2b arba interferoną alfa-2b	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Retas:	Rabdomioliozė*, miozitas*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas:	Dažnas skausmingas šlapinimasis, poliurija, nenormalus šlapimas
Retas:	Inkstų funkcijos susilpnėjimas, inkstų nepakankamumas*
Labai retas:	Nefrotinis sindromas*
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Dažnas:	<u>Moterys</u> : amenorėja, menoragija, menstruacijų sutrikimas, dismenorėja, krūties skausmas, kiaušidžių sutrikimas, makšties sutrikimas. <u>Vyrai</u> : impotencija, prostatitas, erekcijos disfunkcija. Seksualinė disfunkcija (nepatikslinta)*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas:	Nuovargis, sustingimas, piroksija, į gripą panašūs simptomai, astenija, dirglumas
Dažnas:	Krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, periferinė edema, negalavimas, nenormalumo pojūtis, troškulys
Nedažnas:	Veido edema
Tyrimai	
Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas
Dažnas:	Širdies užgesys

* Kadangi Rebetol visada skiriamas su interferono alfa preparatais, o nepageidaujamos reakcijos nurodomos ir iš duomenų, gautų vaistui esant rinkoje, todėl negalima tiksliai nurodyti jų dažnio, todėl aukščiau lentelėje nurodomas dažnis yra iš klinikinių tyrimų, kurių metu buvo vartojamas Rebetol kartu su interferonu alfa-2b (pegiliuotu arba nepegiliuotu).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pastebėta, kad 30 % pacientų, gydytų Rebetol ir peginterferonu alfa-2b, ir 37 % pacientų, gydytų Rebetol ir interferonu alfa-2b, hemoglobino koncentracija sumažėjo > 4 g/dl. Iki 14 % suaugusių pacientų ir iki 7 % pacientų vaikų ir paauglių, gydytų Rebetol kartu su peginterferonu alfa-2b ar su interferonu alfa-2b, hemoglobino koncentracija nukrito žemiau 10 g/dl.

Dauguma anemijos, neutropenijos ir trombocitopenijos atvejų buvo lengvi (pagal PSO skalę, 1 ar 2 laipsnis). Pacientams, gydytiems Rebetol ir peginterferonu alfa-2b, užfiksuoti keli sunkesni neutropenijos atvejai (pagal PSO skalę, 3 laipsnis: 39 iš 186 [21 %]; ir, pagal PSO skalę, 4 laipsnis: 13 iš 186 [7 %]); šioje gydymo grupėje 7 % pasireiškė 3 laipsnio leukopenija (pagal PSO).

Kai kuriems pacientams, klinikiniuose tyrimuose gydytiems Rebetol ir peginterferono alfa-2b ar interferono alfa-2b deriniu, buvo pastebėtas šlapimo rūgšties ir netiesioginio bilirubino tyrimų reikšmių padidėjimas, susijęs su hemolize. Praėjus keturioms savaitėms po gydymo pabaigos šios reikšmės grįžo į pradinį lygį. Tarp šių pacientų su padidėjusiomis šlapimo rūgšties tyrimo reikšmėmis, tik keletui gydytų kombinuota terapija išsivystė podagros klinika, nė vienu atveju nebuvo reikalinga keisti gydymą ar nutraukti dalyvavimą klinikiniame tyrime.

HCV/ŽIV koinfekuoti pacientai

Tyrimų metu HCV/ŽIV koinfekuotiems pacientams, gydomiems Rebetol ir peginterferono alfa-2b deriniu, dar ir kitokios nepageidaujamos reakcijos (jų nebuvo pacientams, infekuotiems tik vienos rūšies infekcija), kurių dažnis buvo > 5 %, buvo: burnos kandidamiozė (14 %), įgyta riebalinė distrofija (13 %), CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas (8 %), apetito sumažėjimas (8 %), gama glutamiltransferazės kiekio padidėjimas (9 %), nugaros skausmas (5 %), amilazės kiekio padidėjimas kraujyje (6 %), pieno rūgšties kiekio padidėjimas kraujyje (5 %), citolizinis hepatitas (6 %), lipazės kiekio padidėjimas (6 %) ir galūnių skausmas (6 %).

Toksinis poveikis mitochondrijoms

Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) gydomiems ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kurie nuo HCV infekcijos vartojo Rebetol, buvo toksinio poveikio mitochondrijoms ir pieno rūgšties acidozės atvejų (žr. 4.4 skyrių).

HCV/ŽIV koinfekuotų pacientų laboratorinių tyrimų duomenys

Nors HCV/ŽIV koinfekuotiems ligoniams toksinis poveikis kraujui: neutropenija, trombocitopenija ir anemija, pasireiškė dažniau, jiems dažniausiai užteko pakeisti dozę, o gydymą prieš laiką reikėjo nutraukti retai (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems Rebetol ir kartu peginterferonu alfa-2b, kraujo sutrikimų atsirado dažniau negu gydytiems Rebetol ir kartu interferonu alfa-2b. Tyrimo 1 (žr. 5.1 skyrių) metu 4 % (8/194) Rebetol ir kartu peginterferonu alfa-2b gydomų ligonių absoliutus neutrofilų kiekis tapo mažesnis negu 500 ląstelių/mm³ ir 4 % (8/194) trombocitų kiekis tapo mažesnis negu 50 000/mm³. 12 % (23/194) Rebetol ir kartu peginterferonu alfa-2b gydomų ligonių atsirado anemija (hemoglobino kiekis < 9,4 g/dl).

CD4 limfocitų kiekio sumažėjimas

Gydymas Rebetol ir peginterferono alfa-2b deriniu buvo susijęs su absoliutaus CD4+ ląstelių kiekio sumažėjimu per pirmas 4 gydymo savaites, tačiau be CD4+ ląstelių procento sumažėjimo. Sumažinus dozę arba nutraukus gydymą, CD4+ ląstelių kiekio sumažėjimas praėjo. Gydymas Rebetol ir peginterferono alfa-2b deriniu pastebimos neigiamos įtakos ŽIV viremijos kontrolei gydymo arba sekimo metu neturėjo. Koinfekuotiems pacientams, kurių organizme CD4+ ląstelių kiekis yra < 200/μl, saugumo duomenys yra riboti (N = 25) (žr. 4.4 skyrių).

Žiūrėkite atitinkamų antiretrovirusinių vaistinių preparatų, vartojamų kartu gydant nuo HCV, PCS, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksinį kiekvieno tokio preparato poveikį ir galimą toksinio poveikio sutaptį gydant Rebetol ir kitais vaistinėmis preparatais.

Vaikų populiacija

Derinys su peginterferonu alfa-2b

Klinikinio tyrimo metu 107 vaikai ir paaugliai (nuo 3 iki 17 metų amžiaus) buvo gydomi peginterferono alfa-2b ir Rebetol deriniu, keisti dozę reikėjo 25 % pacientų, dažniausiai dėl anemijos, neutropenijos ir svorio netekimo. Bendrai, nepageidaujamų reakcijų pobūdis vaikams ir paaugliams buvo panašus į suaugusių, nors yra susirūpinimą keliantis dalykas, būdingas vaikams - augimo slopinimas. Gydant pegiliuoto interferono alfa-2b ir Rebetol deriniu iki 48 savaičių buvo stebėtas augimo slopinimas, dėl kurio kai kurių pacientų ūgis liko mažesnis (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu svorio netekimas ir augimo slopinimas buvo labai dažni (gydymo pabaigoje vidutinis svorio bei ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios buvo atitinkamai 15 ir 8 procentilių) ir augimo greitis buvo slopinamas (< 3-iojo procentilio 70 % pacientų).

Pasibaigus 24 savaičių trukmės stebėjimo laikotarpiui po gydymo, vidutinis svorio ir ūgio procentilių sumažėjimas nuo gydymo pradžios buvo atitinkamai 3 procentiliai ir 7 procentiliai, o 20 % vaikų augimas buvo slopinamas (augimo greitis < 3-iojo procentilio). Į 5 metų trukmės ilgalaikės stebėsenos tyrimą buvo įtraukti devyniasdešimt keturi iš 107 tiriamųjų. Poveikiai augimui buvo mažesni 24 savaites gydytiems tiriamiesiems, nei gydytiems 48 savaites. Nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos 24 savaites gydytų pacientų ūgio pagal amžių procentilė sumažėjo 1,3 procentilės, o gydytų 48 savaites – 9,0 procentilės. Dvidešimt keturių procentų tiriamųjų (11 iš 46), gydytų 24 savaites, ir 40 % tiriamųjų (19 iš 48), gydytų 48 savaites, ūgio pagal amžių sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo > 15 procentilių, lyginant su prieš pradėdant tyrimą buvusiu procentile. Buvo pastebėta, kad vienuolikai procentų tiriamųjų (5 iš 46), gydytų 24 savaites, ir 13 % tiriamųjų (6 iš 48), gydytų 48 savaites, ūgio pagal amžių sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo > 30 procentilių, lyginant su prieš pradėdant tyrimą buvusiu procentile. Kūno masės pagal amžių procentilės sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo 1,3 ir 5,5 procentilės, atitinkamai, 24 arba 48 savaites gydytiems tiriamiesiems. KMI pagal amžių procentilės sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki

ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo 1,8 ir 7,5 procentilės, atitinkamai, 24 arba 48 savaites gydytiems tiriamiesiems.

Vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas pirmaisiais ilgalaikės stebėsenos metais buvo ypač pastebimas vaikams prieš lytinę brandą. Ūgio, kūno masės ir KMI Z balo sumažėjimas, lyginant su bendrąja populiacija, stebėtas gydymo fazės metu, 48 savaites gydytiems vaikams visiškai neatsistatė iki pat ilgalaikės stebėsenos pabaigos (žr. 4.4 skyrių).

Šio klinikinio tyrimo gydymo fazės metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos visiems tiriamiesiems buvo karščiavimas (80 %), galvos skausmas (62 %), neutropenija (33 %), nuovargis (30 %), anoreksija (29 %) ir injekcijos vietos eritema (29 %). Tik vienas subjektas turėjo nutraukti gydymą dėl nepageidaujamos reakcijos (trombocitopenijos). Dauguma nepageidaujamų reakcijų, apie kurias buvo pranešta tyrimo metu, buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 7 % visų pacientų (8 iš 107) ir tai buvo skausmas injekcijos vietoje (1 %), skausmas galūnėse (1 %), galvos skausmas (1 %), neutropenija (1 %) bei pireksija (4 %). Šioje populiacijoje gydymo metu pasireiškusios svarbios nepageidaujamos reakcijos buvo nervingumas (8 %), agresija (3 %), pyktis (2 %), depresija / prislėgta nuotaika (4 %) bei hipotirodizmas (3 %) ir 5 pacientams buvo paskirtas hipotirodizmo / padidėjusio TSH gydymas levotiroksinu.

Derinys su interferonu alfa-2b

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių (3 – 16 metų amžiaus), gydytų interferono alfa-2b ir Rebetol deriniu, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. Nors bendra nepageidaujamų reakcijų, išsivysčiusių vaikams ir paaugliams, tendencija buvo panaši į pastebėtą suaugusiems pacientams, gydymo metu vaikams ir paaugliams buvo pastebėtas būdingas susirūpinimą keliantis augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio sumažėjimo procentiliu (vidutinis procentilio sumažėjimas 9 procentiliais) ir kūno svorio procentilio sumažėjimu (vidutinis sumažėjimas 13 procentilių). Pabaigus gydymą, 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu vaikų ūgio vidurkis buvo 44-asis procentilis, kuris buvo žemiau už normatyvinės populiacijos medianą ir mažiau už vidutinį ūgį gydymo pradžioje (48-asis procentilis). Dvidešimt (21 %) iš 97 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 15 procentilių, tarp jų 10 iš 20 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 30 procentilių nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos (iki 5 metų). Buvo žinomas 14 iš šių vaikų galutinis ūgis suaugus, kuris rodo, kad po gydymo pabaigos praėjus 10 - 12 metų 12 vaikų ūgio deficitas išliko > 15 procentilių. Iki 48 savaičių trukusio gydymo interferono alfa-2b ir Rebetol deriniu metu buvo stebėtas augimo slopinimas, dėl kurio kai kurių pacientų ūgis liko mažesnis. Ypač vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos buvo gerai pastebimas vaikams iki brendimo amžiaus (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reakcijų (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, pireksija, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

Nepageidaujamų reakcijų vaikų populiacijoje santrauka lentelėje

6 lentelėje nurodomos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias duomenys buvo gauti dviejų daugiacentrių klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu, kai buvo vartojamas Rebetol su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b. Nepageidaujamos reakcijos išvardintos pagal organų sistemų klases naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė Labai dažnos, dažnos ir nedažnos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu Rebetol derinant su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas:	Virusinės infekcijos, faringitas
Dažnas:	Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, nazofaringitas, streptokokinis faringitas, vidurinės ausies uždegimas, sinusitas, dantų abscesas, gripas, burnos pūslelinė, herpes simplex, šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Nedažnas:	Pneumonija, askaridozė, enterobiozė, herpes zoster, celiulitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažnas:	Nepatikslingas navikas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas:	Anemija, neutropenija
Dažnas:	Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai	
Labai dažnas:	Hipotiroidizmas
Dažnas:	Hipertiroidizmas, virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas:	Anoreksija, padidėjęs apetitas, sumažėjęs apetitas
Dažnas:	Hipertrigliceridemija, hiperurikemija
Psichikos sutrikimai	
Labai dažnas:	Depresija, nemiga, emocinis labilumas
Dažnas:	Savižudybės įsivaizdavimas, agresija, sumišimas, polinkis į sujaudinimą, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, patologinis mieguistumas, nerimas, pakitusi nuotaika, neramumas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nedažnas:	Nenormalus elgesys, prislegta nuotaika, emocinis sutrikimas, baimė, košmarai
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas:	Galvos skausmas, svaigimas
Dažnas:	Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestezija, hipoastezija, hiperastezija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas, dėmesio sutrikimas, prasta miego kokybė
Nedažnas:	Neuralgija, letargija, psichomotorinis hiperaktyvumas
Akių sutrikimai	
Dažnas:	Konjunktyvitas, akių skausmas, nenormalus matymas, ašarų liaukos sutrikimas
Nedažnas:	Junginės hemoragija, akių niežėjimas, keratitas, neaiškus matymas, šviesos baimė
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažnas:	Vertigo
Širdies sutrikimai	
Dažnas:	Tachikardija, širdies plakimas
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas:	Blyškumas, paraudimas
Nedažnas:	Hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnas:	Dispėja, tachipėja, epistaksė, kosulys, nosies užgulimas, nosies sudirginimas, rinorėja, čiaudulys, ryklės ir gerklų skausmas
Nedažnas:	Švokštimas, diskomfortas nosyje
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas:	Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas

6 lentelė Labai dažnos, dažnos ir nedažnos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu Rebetol derinant su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Dažnas:	Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, aftinis stomatitas, dispepsija, cheilozė, glositas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, skystos išmatos, dantų skausmas, dantų sutrikimas, diskomfortas pilve, burnos skausmas
Nedažnas:	Gingivitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas:	Nenormali kepenų funkcija
Nedažnas:	Hepatomegalija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas:	Alopecija, išbėrimas
Dažnas:	Niežėjimas, fotosensibilizacijos reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, hiperhidrozė, aknė, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos praradimas, sausa oda, eritema, kraujosruvos
Nedažnas:	Pigmentacijos sutrikimas, atopinis dermatitas, odos lupimasis
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas:	Artralgija, mialgija, raumenų ir skeleto skausmas
Dažnas:	Galūnių skausmas, nugaros skausmas, raumenų sutraukimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas:	Enurezė, skausmingas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas, proteinurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Dažnas:	<u>Moterys</u> : amenorėja, menoragija, menstruacijų sutrikimas, makšties sutrikimas, <u>Vyrai</u> : sėklidžių skausmas
Nedažnas:	<u>Moterys</u> : dismenorėja
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas:	Nuovargis, sustingimas, pireksija, į gripą panašūs simptomai, astenija, negalavimas, dirglumas
Dažnas:	Krūtinės skausmas, edema, skausmas, šalčio pojūtis
Nedažnas:	Diskomfortas krūtinėje, veido skausmas
Tyrimai	
Labai dažnas:	Augimo sulėtėjimas (ūgio ir (ar) svorio sumažėjimas pagal amžių)
Dažnas:	Skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekio kraujyje padidėjimas, skydliaukės globulino kiekio padidėjimas
Nedažnas:	Antikūnų skydliaukei atsiradimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažnas:	Odos įplėšimas
Nedažnas:	Sumušimas

Dauguma laboratorinių tyrimų pokyčių klinikinių tyrimų su Rebetol / peginterferonu alfa-2b metu buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Dėl hemoglobino, baltųjų kraujo kūnelių, trombocitų, neutrofilų kiekio sumažėjimo ir bilirubino kiekio padidėjimo gali reikėti sumažinti dozę arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Nors laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai buvo pastebėti klinikinio tyrimo metu, kai kuriems pacientams, gydytiems Rebetol ir peginterferono alfa-2b deriniu, praėjus kelioms savaitėms po gydymo pabaigos, tyrimų rezultatai tapo tokie pat kaip ir gydymo pradžioje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atliekant klinikinius tyrimus vartojant Rebetol ir peginterferono alfa 2b ar interferono alfa 2b derinį, maksimali bendra perdozavimo dozė buvo 10 g Rebetol (50 kapsulių po 200 mg) ir 39 MTV interferono alfa 2b (13 poodinių injekcijų po 3 MTV kiekviena), kurią pacientas, mėgindamas nusižudyti, suvartojo per vieną dieną. Pacientas 2 dienas stebėtas intensyviosios terapijos palatoje, tačiau jokių nepageidaujamų perdozavimo reakcijų per tą laiką nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminiai antivirusiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai HCV infekcijų gydymui. ATC kodas – J05AP01.

Veikimo mechanizmas

Ribavirinas (Rebetol) yra sintetinis nukleozidų analogas, kuris *in vitro* pasižymi aktyvumu prieš kai kuriuos RNR ir DNR virusus. Rebetol ir kitų vaistinių preparatų derinio veikimo mechanizmas prieš HCV yra nežinomas. Atliekant kelis klinikinius tyrimus, Rebetol peroralinė monoterapija buvo tirta kaip lėtinio hepatito C terapija. Šių tyrimų rezultatai, vertinti po 6–12 gydymo mėnesių bei stebint 6 mėnesius po gydymo, parodė, kad Rebetol monoterapija nepadėjo eliminuoti hepatito viruso (HCV-RNR) ar pagerinti kepenų histologinių duomenų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Rebetol derinyje su tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu preparatu (TVAP):
Išsamų tokio derinio klinikinių duomenų aprašą žiūrėkite atitinkamo TVAP PCS.
Šioje PCS pateiktas Rebetol skyrimo aprašas yra parengtas tik pagal originalius derinio su (peg)interferono alfa-2b tyrimų duomenis.

Biterapija su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b
Kelių klinikinių tyrimų metu buvo įvertintas gydymas Rebetol ir peginterferono alfa-2b ar interferono alfa-2b deriniu. Šiems tyrimams atrinktų pacientų diagnozė buvo lėtinis hepatitas C, patvirtintas teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos tyrimu (PGR) (> 30 TV/ml), kepenų biopsija, atitinkančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę (bet kurios kitos lėtinio hepatito priežasties nebuvimas), ir pakitusia serumo ALT.

Anksčiau negydyti pacientai

Trijų klinikinių tyrimų metu buvo ištirtas interferono taikymas anksčiau negydytiems pacientams: dviejuose Rebetol ir interferonas alfa-2b (C95-132 ir I95-143) ir viename Rebetol ir peginterferonas alfa-2b (C/I98-580). Visų tyrimų metu gydymas truko vienerius metus su vėlesniu šešių mėnesių stebėjimu. Stabilus atsakas stebėjimo pabaigoje žymiai padidėjo prie interferono alfa-2b pridėjus Rebetol (41 % lyginant su 16 %, $p < 0,001$).

Klinikinių tyrimų C95-132 ir I95-143 metu įrodyta, kad gydymas Rebetol ir interferono alfa-2b deriniu buvo reikšmingai veiksmingesnis už gydymą tik interferonu alfa-2b (dvigubas stabilus atsakas). Kombinuotas gydymas taip pat sumažino recidyvinių ligonių skaičių. Tai nustatyta visiems

HCV genotipams, ypač 1 genotipui, kai atkritusiųjų skaičius sumažėjo 30 %, lyginant su interferono alfa-2b monoterapija.

Klinikiniame tyrime C/I98-580 vienerius metus buvo gydoma 1 530 anksčiau negydytų pacientų pagal vieną iš žemiau pateikiamų kombinuoto gydymo schemų:

- Rebetol (800 mg per parą) ir peginterferonas alfa-2b (1,5 µg/kg per savaitę) (n = 511).
- Rebetol (1 000/1 200 mg per parą) ir peginterferonas alfa-2b (1,5 µg/kg per savaitę viena mėnesį ir 0,5 µg/kg per savaitę vienuolika mėnesių) (n = 514).
- Rebetol (1 000/1 200 mg per parą) ir interferonas alfa-2b (3 MTV tris kartus per savaitę) (n = 505).

Šiame tyrime kombinuotas gydymas Rebetol ir peginterferonu alfa-2b (1,5 µg/kg per savaitę) buvo žymiai efektyvesnis, ypač pacientams, infekuotiems 1 genotipu, lyginant su kombinuotu gydymu Rebetol su interferonu alfa-2b. Stabilus atsakas buvo vertinamas praėjus 6 mėnesiams po gydymo nutraukimo.

Žinoma, kad HCV genotipas ir pradinė viruso koncentracija prieš gydymą yra prognostiniai faktoriai, darantys įtaką atsako laipsniui. Tačiau atsako laipsnis šiame tyrime taip pat priklausė ir nuo Rebetol dozės, skiriamos kartu su peginterferonu alfa-2b ar interferonu alfa-2b. Pacientams, vartojusiems Rebetol po > 10,6 mg/kg (800 mg dozė vidutiniam 75 kg pacientui), nepaisant genotipo ar viruso kiekio organizme, atsako laipsnis buvo gerokai didesnis nei pacientų, vartojusių Rebetol po ≤ 10,6 mg/kg (**7 lentelė**), nors atsakas pacientų, vartojusių Rebetol po > 13,2 mg/kg, buvo dar didesnis.

7 lentelė Stabilus atsako rodiklis gydant Rebetol ir peginterferonu alfa-2b (pagal Rebetol dozę [mg/kg], genotipą ir viruso kiekį)				
HCV genotipas	Rebetol dozė (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Visi genotipai	Visi	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
1 genotipas	Visi	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
1 genotipas ≤ 600 000 TV/ml	Visi	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
1 genotipas > 600 000 TV/ml	Visi	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	Visi	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R Rebetol (800 mg) ir peginterferonas alfa-2b (1,5 µg/kg)

P 0,5/R Rebetol (1 000/1 200 mg) ir peginterferonas alfa-2b (nuo 1,5 µg/kg iki 0,5 µg/kg)

I/R Rebetol (1 000/1 200 mg) ir interferonas alfa-2b (3 MTV)

Atskiro tyrimo metu 224 pacientai, infekuoti 2 ar 3 genotipo virusu, gavo peginterferoną alfa-2b, 1,5 µg/kg po oda, kartą per savaitę, kartu su 800 mg – 1 400 mg ribavirino per burną 6 mėnesius (skaičiuojant pagal kūno svorį; tik trys pacientai, sveriantys > 105 kg, gavo 1 400 mg dozę) (**8 lentelė**). Dvidešimt keturi % turėjo tiltinę fibrozę ar cirozę (3/4 pagal *Knodell*).

8 lentelė Virusinis atsakas pabaigus gydymą, stabilus virusinis atsakas ir recidyvas, vertinant HCV genotipą ir viruso koncentraciją*			
	Rebetol 800 mg – 1 400 mg per parą ir peginterferonas alfa-2b 1,5 µg/kg kartą per savaitę		
	Atsakas pabaigus gydymą	Stabilus virusinis atsakas	Recidyvas
Visi asmenys	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
2 HCV genotipas	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 TV/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 TV/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
3 HCV genotipas	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 TV/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 TV/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Stabilus virusinis atsakas buvo nustatomas bet kuriam asmeniui, kurio HCV-RNR buvo neaptinkama 12-osios stebėjimo savaitės vizito metu ir kurio duomenys nebuvo užfiksuoti 24 stebėjimo savaitės vizito metu. Bet kuris asmuo, kurio duomenys nebuvo užfiksuoti 12 stebėjimo savaitių laikotarpiu ir vėliau, buvo laikomas kaip nesureagavęs į gydymą 24-ąją stebėjimo savaitę.

Šio tyrimo metu 6 mėnesius trukęs gydymas buvo geriau toleruojamas nei vienerius metus trunkantis gydymas pagrindiniame derinio tyrime; gydymą nutraukė 5 % tiriamųjų, lyginant su 14 %, dozę reikėjo keisti 18 % tiriamųjų, lyginant su 49 % pagrindiniame tyrime.

Nepalyginamajame tyrime dalyvavę 235 pacientai, infekuoti 1 genotipu ir su maža viremija (< 600 000 TV/ml), gavo peginterferoną alfa-2b po 1,5 µg/kg po oda vieną kartą per savaitę derinyje su pagal kūno svorį skiriamu Rebetol. Po 24 gydymo savaitių bendras stabilaus atsako dažnis buvo 50 %. Keturiasdešimt vienam procentui asmenų (97/235) 4-ąją gydymo savaitę ir 24-ąją gydymo savaitę HCV-RNR plazmoje nebuvo aptinkama. Šiame pogrupyje buvo stebėtas 92 % (89/97) stabilaus virusinio atsako dažnis. Šio pacientų pogrupio didesnis stabilaus atsako dažnis buvo nustatytas taikant išankstinę analizę (n = 49) ir vėliau patvirtintas (n = 48).

Neišsamūs istorinės patirties duomenys parodo, kad 48 savaitių trukmės gydymas gali būti siejamas su didesniu stabilaus atsako dažniu (11/11) ir mažesne recidyvo rizika (0/11, lyginant su 7/96 po 24 gydymo savaitių).

Didelio randomizuoto tyrimo metu buvo lyginamas 48 savaitių trukmės gydymo kurso saugumas ir veiksmingumas 3 070 anksčiau neįgydytiems pacientams, sergantiems 1 genotipo viruso sukeltu lėtiniu hepatitu C. Jiems buvo skiriami 2 gydymo peginterferono alfa-2b / Rebetol deriniu režimai [peginterferono alfa-2b 1,5 µg/kg ir 1 µg/kg po oda kartą per savaitę derinant su 800 mg – 1 400 mg Rebetol, vartojamo per burną kasdien (dozė dalinama į dvi dalis)] ir peginterferono alfa-2a 180 µg, vartojamo kartą per savaitę po oda, derinant su 1 000 mg – 1 200 mg ribavirino, vartojamo per burną kasdien (dozė dalinama į dvi dalis). Atsakas į gydymą buvo vertinamas pagal stabilų virusinį atsaką (SVA), kuris pasireiškia, kai 24 savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkama (žr. **9 lentelę**).

9 lentelė. Virusinis atsakas 12-ąją gydymo savaitę, pabaigus gydymą, atkryčių skaičius* ir stabilus virusinis atsakas (SVA)

Gydymo grupė	Pacientų skaičius (%)		
	peginterferonas alfa-2b 1,5 µg/kg ir Rebetol	peginterferonas alfa-2b 1 µg/kg ir Rebetol	peginterferonas alfa-2a 180 µg ir ribavirinas
Virusinis atsakas pacientams, kuriems 12 gydymo savaitę HCV-RNR neaptinkama	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Atsakas pabaigus gydymą*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Atkrytis*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Stabilus virusinis atsakas (SVA)*	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVA pacientams, kuriems 12-ąją gydymo savaitę HCV-RNR neaptinkama	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNR analizės rezultatas, kai žemutinė aptinkamumo riba yra 27 TV/ml). Ankstyvo virusinio atsako stoka iki 12 gydymo savaitės (HCV-RNR aptinkama, kurios sumažėjimas nuo gydymo pradžios yra $< 2 \log_{10}$) buvo gydymo nutraukimo kriterijus.

Visose trijose gydymo grupėse stabilus virusinio atsako dažnis buvo panašus. Afroamerikiečių kilmės pacientus (jiems yra blogas HCV išgydymo prognostinis faktorius) gydant peginterferono alfa-2b 1,5 µg/kg ir Rebetol deriniu, stabilus virusinis atsakas buvo dažnesnis nei gydant peginterferono alfa-2b 1 µg/kg doze. Gydant peginterferono alfa-2b 1,5 µg/kg ir Rebetol deriniu, stabilus virusinis atsakas buvo retesnis pacientams, sergantiems kepenų ciroze, pacientams, kurių ALT kiekis normalus, pacientams, kurių viremija gydymo pradžioje buvo $> 600\,000$ TV/ml bei pacientams, vyresniems kaip 40 metų. Europidams stabilus virusinis atsakas pasireiškė dažniau nei afroamerikiečiams. 24 % pacientų, kuriems gydymo pabaigoje HCV-RNR buvo neaptinkama, pasireiškė atkrytis.

Stabilus virusinio atsako numatymas – anksčiau negydytų pacientų

Virusinis atsakas 12 gydymo savaitę pasireiškia, jei viremija sumažėja bent 2 log arba neaptinkama HCV-RNR. Virusinis atsakas 4 gydymo savaitę pasireiškia, jei viremija sumažėja bent 1 log arba neaptinkama HCV-RNR. Pagal šiuos laikotarpius (4 ir 12 gydymo savaitės) galima prognozuoti stabilų virusinį atsaką (10 lentelė).

10 lentelė Virusinio atsako prognostinės vertės, gydant peginterferono alfa-2b 1,5 µg/kg ir Rebetol 800 mg – 1 400 mg deriniu						
	Neigiama			Teigiama		
	Nėra atsako į gydymą	Nėra stabilaus atsako	Prognostinė vertė	Atsakas į gydymą	Stabilus atsakas	Prognostinė vertė
1 genotipas*						
Iki 4 savaitės*** (n = 950)						
HCV-RNR neigiama	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNR neigiama arba viremijos sumažėjimas ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Iki 12 savaitės*** (n = 915)						

HCV-RNR neigiama	508	433	85 %	(433/508)	407	328	81 %	(328/407)
HCV-RNR neigiama arba viremijos sumažėjimas ≥ 2 log	206	205	N/A[†]		709	402	57 %	(402/709)
2, 3 genotipas**								
Iki 12 savaitės*** (n = 215)								
HCV-RNR neigiama arba viremijos sumažėjimas ≥ 2 log	2	1	50 %	(1/2)	213	177	83 %	(177/213)

* 1 genotipo viruso infekcija sergantys pacientai gydyti 48 savaites

** 2, 3 genotipo viruso infekcija sergantys pacientai gydyti 24 savaites

*** Pateikti rezultatai yra iš vieno laikotarpio. Pacientams galėjo būti nepateiktas arba būti skirtingas rezultatas 4 arba 12 savaitę.

[†] Protokole buvo naudojami šie kriterijai: jei 12 savaitę HCV-RNR teigiama ir viremijos sumažėjimas nuo gydymo pradžios $< 2 \log_{10}$, gydymas buvo nutraukiamas. Jei 12 savaitę HCV-RNR teigiama ir viremijos sumažėjimas nuo gydymo pradžios $\geq 2 \log_{10}$, HCV-RNR tyrimas atliekamas 24 savaitę, ir, jei tada teigiama – gydymas nutraukiamas.

HCV/ŽIV koinfekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, koinfekuotais ŽIV ir HCV. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **11 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris. Jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi Rebetol (800 mg per parą) ir kartu peginterferonu alfa-2b (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kūno svorio per savaitę), kitos grupės – Rebetol (800 mg per parą) ir kartu interferonu alfa-2b (3 MTV 3 kartus per savaitę). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir sekami 6 mėn. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris. Jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugę žmonės, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi Rebetol (800 mg – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu peginterferonu alfa-2b (100 μg arba 150 μg per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – Rebetol (800 mg – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu interferonu alfa-2b (3 MTV 3 kartus per savaitę). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir sekami 6 mėn., išskyrus 2 arba 3 genotipo infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo $< 800\,000$ TV/ml (*Amplicor*). Jie buvo gydomi 24 savaites ir sekami 6 mėn.

11 lentelė. HCV/ŽIV koinfekuočių pacientų stabilus virusinis atsakas priklausomai nuo genotipo po gydymo Rebetol ir peginterferonu alfa-2b

	Tyrimas 1 ¹			Tyrimas 2 ²		
	Rebetol (800 mg per parą) + peginterferonas alfa-2b (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per savaitę)	Rebetol (800 mg per parą) + interferonas alfa-2b (3 MTV 3 kartus per savaitę)	P reikšmė ^a	Rebetol (800 mg – 1 200 mg per parą) ^d + peginterferonas alfa-2b (100 μg arba 150 ^e μg per savaitę)	Rebetol (800 mg – 1 200 mg per parą) ^d + interferonas alfa-2b (3 MTV 3 kartus per savaitę)	P reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
1, 4 genotipas	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
2, 3 genotipas	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų;

a: p reikšmė, apskaičiuota pagal Cochram-Mantel Haenzel Chi square testą

b: p reikšmė, apskaičiuota pagal chi-square testą

c: < 75 kg sveriantys pacientai, vartoję po 100 µg per savaitę peginterferono alfa-2b ir ≥ 75 kg sveriantys pacientai, vartoję po 150 µg per savaitę peginterferono alfa-2b

d: < 60 kg sveriantys pacientai, vartoję po 800 mg Rebeto, 60 kg – 75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg

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

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

Histologinis atsakas

Atliekant Tyrimą 1, prieš gydymą ir po jo 210 pacientų iš 412 tiriamųjų (51 %) buvo padaryta kepenų biopsija. Pacientams, gydytiems Rebeto ir peginterferono alfa-2b deriniu, sumažėjo *Metavir* rodmuo ir *Ishak* laipsnis. Į gydymą reagavusiems pacientams šis sumažėjimas buvo reikšmingas (*Metavir*: – 0,3, *Ishak*: – 1,2), į gydymą nereagavusiems – stabilus (*Metavir*: – 0,1, *Ishak*: – 0,2). Maždaug trečdalis nuolat į gydymą reagavusių pacientų būklė palengvėjo ir nė vienas jų ji nepasunkėjo. Fibrozė šio tyrimo metu nepalengvėjo. 3 genotipo HCV infekuotiems pacientams reikšmingai palengvėjo riebalinė kepenų distrofija.

Anksčiau gydyti pacientai

- Pakartotinis gydymas peginterferonu alfa-2b kartu su Rebeto, jei ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas (pasireiškė atkrytis arba pacientas į gydymą nereagavo)

Tyrimo, kuriame nebuvo lyginamosios grupės, metu 2 293 pacientai, kurie sirgo vidutinio sunkumo ar sunkia fibroze ir kuriems ankstesnis gydymas interferono alfa ir ribavirino deriniu buvo neveiksmingas, buvo iš naujo gydomi peginterferonu alfa-2b (kartą per savaitę po oda leista 1,5 µg/kg kūno svorio dozė) ir kartu Rebeto (jo dozė nustatyta pagal kūno svorį). Ankstesnis gydymas buvo laikomas nesėkmingu, jei pasireiškė atkrytis arba jei ligoniai į gydymą nereagavo (HCV-RNR tyrimas, atliktas po mažiausiai 12 gydymo savaičių, buvo teigiamas (nustatyta, kad HCV-RNR yra)).

Pacientai, kuriems HCV-RNR nebuvo aptiktas 12-ąją gydymo savaitę, toliau buvo gydomi 48 savaites ir, pabaigus gydymą, buvo stebimi 24 savaites. Atsakas dvyliktą savaitę buvo nustatomas, kai HCV-RNR neaptinkamas po 12 savaičių gydymo. Stabilus virusinis atsakas yra nustatomas, kai HCV-RNR neaptinkamas 24 savaitę po gydymo. (12 lentelė).

12 lentelė. Atsako į pakartotinį gydymą dažnumas, jei ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas

12 lentelė. Atsako į pakartotinį gydymą dažnumas, jei ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas					
Pacientai, kuriems HCV-RNR neaptinkamas 12-ąją gydymo savaitę ir stabilus virusinis atsakas gydžius pakartotinai					
	Interferonas alfa ir ribavirinas		Peginterferonas alfa ir ribavirinas		Bendra populiacija*
	Virusinis atsakas 12 savaitę, % (n/N)	Stabilus virusinis atsakas, % (n/N) 99 % PI	Virusinis atsakas 12 savaitę, % (n/N)	Stabilus virusinis atsakas, % (n/N) 99 % PI	Stabilus virusinis atsakas, % (n/N) 99 % PI
Bendrai	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
Ankstesnis atsakas					
Atkrytis	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

12 lentelė. Atsako į pakartotinį gydymą dažnumas, jei ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas					
	Pacientai, kuriems HCV–RNR neaptinkamas 12-ąją gydymo savaitę ir stabilus virusinis atsakas gydžius pakartotinai				
	Interferonas alfa ir ribavirinas		Peginterferonas alfa ir ribavirinas		Bendra populiacija*
1/4 genotipas	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
2/3 genotipas	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
RN	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
1/4 genotipas	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
2/3 genotipas	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
Genotipas					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR fibrozės skalės įvertinimas					
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
Pradinis virusų kiekis kraujyje					
Didelis virusų kiekis kraujyje (> 600 000 TV/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
Mažas virusų kiekis kraujyje (≤ 600 000 TV/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

RN: Reakcijos (atsako į gydymą) nebuvimas nustatomas jei HCV-RNR nustatymo serume ar plazmoje tyrimas po mažiausiai 12 gydymo savaičių būna teigiamas.

HCV-RNR plazmoje tiriama centrinėje laboratorijoje, naudojant tyrimais paremtą kiekybinį polimerazės grandinės reakcijos tyrimą.

*Į numatytą gydyti populiaciją įtraukti 7 pacientai, kuriems mažiausiai 12 savaičių ankstesnio gydymo negalėjo būti patvirtinta.

Iš viso maždaug 36 % (821/2 286) pacientų plazmoje 12 gydymo savaitę buvo toks kiekis HCV-RNR, kurio neįmanoma nustatyti, naudojant tyrimais paremtą testą (mažiausia koncentracija, kurią galima nustatyti, – 125 TV/ml). 56 % (463/823) šio pogrupio ligonių pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu ar nepegiliuotu interferonu buvo nesėkmingas ir kuriems 12 savaitę testas buvo neigiamas, stabilus atsako dažnumas buvo atitinkamai 59 % ir 50 %. 188 iš 480 pacientų, kuriems 12 gydymo savaitę viremija sumažėjo > 2 log, tačiau virusas buvo nustatomas, tęsė gydymą. 12 % šių pacientų pasireiškė stabilus virusinis atsakas.

Pacientams, kuriems ankstesnis gydymas pegiliuotu interferonu alfa ir ribavirinu buvo nesėkmingas, mažiau buvo tikėtina pasiekti atsaką į pakartotinį gydymą po 12 savaičių lyginant su pacientais, kuriems buvo nesėkmingas gydymas nepegiliuotu interferonu alfa ir ribavirinu (atitinkamai 12,4 % ir 28,6 %). Tačiau, esant atsakui į gydymą 12 savaitę, buvo nedidelis stabilaus virusinio atsako skirtumas, nepriklausomai nuo ankstesnio gydymo ar atsako į ankstesnį gydymą.

- Pakartotinis pacientų, kuriems pasireiškė atkrytis, gydymas Rebeto ir interferono alfa-2b deriniu Dviejų klinikinių tyrimų metu buvo ištirtas Rebeto ir interferono alfa-2b derinys, gydant pacientus, kuriems liga atsinaujino (C95-144 ir I95-145); 345 pacientai, sergantys lėtiniu hepatitu, atkritę po ankstesnės interferono terapijos buvo gydomi šešis mėnesius ir vėliau stebimi dar šešis mėnesius. Kombinuotas gydymas Rebeto ir interferonu alfa-2b davė stabilų virusinį atsaką, kuris buvo dešimt kartų didesnis nei taikant interferono alfa-2b monoterapiją (49 %, lyginant su 5 %, $p < 0,0001$). Šis pranašumas gautas nepriklausomai nuo įprastų faktorių, turinčių įtakos interferono alfa-2b atsakui, tokių kaip viruso koncentracija, HCV genotipas ir histologinė stadija.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys – suaugusieji

Dviejuose dideliuose ilgalaikio stebėjimo tyrimuose dalyvavo 1 071 ligonis ir, atitinkamai, 567 ligoniai, anksčiau dalyvavę nepegiliuoto interferono alfa-2b (kartu su Rebeto arba be jo) ir pegiliuoto interferono alfa 2b (kartu su Rebeto arba be jo) tyrimuose. Tyrimų tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka stabilus virusinis atsakas (SVA) ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinicinei baigčiai. 462 pacientai ir, atitinkamai, 327 pacientai baigė mažiausiai 5 metus po gydymo trukusį ilgalaikį stebėjimą. Tyrimų metu dvylika iš 492 asmenų, kuriems pasireiškė stabilus atsakas, ir, atitinkamai, tik 3 iš 366 asmenų, kuriems pasireiškė stabilus atsakas, atkrito.

Kaplan-Meier metodu nustatytas tęstinio tvaraus 5 metų atsako įvertis yra 97 % (95 % PI: 95 – 99 %) pacientų, vartojusių nepegiliuotą interferoną alfa-2b (kartu su Rebeto arba be jo) ir 99 % (95 % PI: 98 – 100 %) pacientų, vartojusių pegiliuotą interferoną alfa-2b (kartu su Rebeto arba be jo). Stabilus virusinis atsakas po lėtinės HCV sukeltos ligos gydymo interferonu alfa-2b (pegiliuotu ir nepegiliuotu, kartu su Rebeto arba be jo) sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Visgi tai nesutrukdo pasireikšti nepageidaujamiems kepenų sutrikimams (įskaitant kepenų karcinomą) ligoniams, kurie serga kepenų ciroze.

Vaikų populiacija

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Rebeto derinys su peginterferonu alfa-2b

3–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C ir kuriems aptinkamas HCV-RNR, buvo įtraukti į daugiacentrį tyrimą, kurio metu buvo gydomi Rebeto 15 mg/kg per parą ir pegiliuotu interferonu alfa-2b 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ kartą per savaitę 24 arba 48 savaites, atsižvelgiant į HCV genotipą ir viremiją gydymo pradžioje. Visi pacientai buvo stebimi 24 savaites pabaigus gydymą. Iš viso buvo gydomi 107 pacientai, iš kurių 52 % buvo moterys, 89 % europidai, 67 % sirgo 1 genotipo HCV ir 63 % buvo jaunesni nei 12 metų amžiaus. Didžiąją dalį įtrauktos populiacijos sudarė vaikai, sergantys lengvu arba vidutinio sunkumo hepatitu C. Kadangi trūkstą duomenų apie vaikus, kurių liga stipriai progresuoja, galimos nepageidaujamos reakcijos, Rebeto ir pegiliuoto interferono alfa-2b derinio vartojimo rizikos bei naudos santykis turi būti atidžiai įvertintas šiai populiacijai (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius). Tyrimo rezultatai apibendrinti **13 lentelėje**.

13 lentelė Stabilus virusinio atsako reikšmės (n ^{a,b} (%)) anksčiau negydytiems vaikams ir paaugliams pagal genotipą ir gydymo trukmę – visi tiriamieji n = 107		
	24 savaitės	48 savaitės
Visi genotipai	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1 genotipas	-	38/72 (53 %)
2 genotipas	14/15 (93 %)	-
3 genotipas ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4 genotipas	-	4/5 (80 %)

a: Atsakas į gydymą buvo, jei 24 savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkamas, apatinė aptikimo riba = 125 TV/ml.

b: n = skaičius pacientų, kuriems buvo atsakas į gydymą / skaičius pacientų, kuriems yra tam tikro genotipo virusas ir paskirta gydymo trukmė.

c: Pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir maža viremija (< 600 000 TV/ml) buvo gydyti 24 savaites, o pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir didelė viremija (≥ 600 000 TV/ml) buvo gydyti 48 savaites.

Rebetol derinys su interferonu alfa-2b

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje tikralaikės polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinis tyrimus ir gavo Rebetol po 15 mg/kg per parą ir interferono alfa-2b po 3 MTV/m² tris kartus per savaitę derinį vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % europidų, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo silpnu ar vidutinio stiprumo hepatitu C. Dviejuose daugiacentriuose tyrimuose stabilus virusinio atsako reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo šiuose dviejuose daugiacentriuose tyrimuose bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti Rebetol ir interferono alfa-2b derinio naudojimo šioje populiacijoje naudą ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius). Studijų rezultatai pateikti **14 lentelėje**.

14 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių stabilus virusinis atsakas	
	Rebetol 15 mg/kg per parą ir interferonas alfa-2b 3 MTV/m² 3 kartus per savaitę
Bendras atsakas ^a (n = 118)	54 (46 %)*
1 genotipas (n = 92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n = 26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%).

a. Apibūdinama, kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV-RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant tikralaikės polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu parentą tyrimą).

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Rebetol derinys su peginterferonu alfa-2b

Po gydymo daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 94 lėtiniu hepatitu C sirgę vaikai buvo įtraukti į 5 metų trukmės ilgalaikį stebimąjį tyrimą. Iš jų šešiasdešimt trims vaikams atsakas išliko tvarus. Šio stebimojo tyrimo tikslas buvo kasmet vertinti stabilus virusologinio atsako (SVA) trukmę bei įvertinti besitęsiančio virusų nenustatymo poveikį pacientų, kurių atsakas po 24 arba 48 savaitių trukmės gydymo peginterferono alfa-2b ir ribavirino deriniu 24 savaites išliko tvarus, klinikinėms baigtims. Po 5 metų 85 % (80 iš 94) visų įtrauktų tiriamųjų ir 86 % (54 iš 63) tiriamųjų, kurių atsakas buvo tvarus, šį tyrimą užbaigė. Visi tirtieji vaikai, kuriems buvo nustatytas SVA, per minėtus 5 stebėsenos metus ligos atkryčio nepatyrė.

Rebetol derinys su interferonu alfa-2b

Į penkerių metų trukmės stebėjimo tyrimą buvo įtraukti 97 vaikai, sergantys lėtiniu hepatitu C ir gydyti dviejuose anksčiau paminėtuose daugiacentriuose tyrimuose. Septyniasdešimt procentų (68 iš 97) visų įtrauktų pacientų tyrime dalyvavo iki galo, iš kurių 75 % (42 iš 56) pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Šio tyrimo tikslas buvo kasmet įvertinti stabilaus virusinio atsako (SVA) trukmę ir įvertinti nuolatinio virusų slopinimo poveikį pacientams, kuriems stabilus virusinis atsakas išliko 24 savaites po 48 savaičių trukmės gydymo interferonu alfa-2b ir ribavirinu. Visiems, išskyrus vieną, tiriamiesiems vaikams pasireiškė stabilus virusinis atsakas ilgalaikio stebėjimo metu, pabaigus gydymą interferono alfa-2b ir ribavirino deriniu. Vaikų, gydytų interferonu alfa-2b ir ribavirinu, *Kaplan-Meier* metodu įvertintas stabilus virusinis atsakas per 5 metus yra 98 % [95 % PI: 95 %, 100 %]. Be to, 98 % (51 iš 52) 24-ąją stebėjimo savaitę, paskutinio apsilankymo metu, ALT lygis išliko normalus.

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu interferonu alfa-2b ir Rebetol pasireiškiantis SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vienkartinės ribavirino dozės kryžminiu tyrimu su sveikais savanoriais nustatyta, kad kietosios kapsulės ir geriamojo tirpalo farmacinės formos yra bioekvivalentiškos.

Absorbcija

Išgėrus vienkartinę dozę, ribavirinas greitai absorbuojamas (vidutinis T_{max} = 1,5 val.), po to greitai pasiskirsto ir lėtai pašalinamas (pusinis vienkartinės dozės absorbcijos, pasiskirstymo ir eliminacijos laikas atitinkamai yra 0,05; 3,73 ir 79 val.). Absorbcija yra didelė ir apie 10 % radiologiškai pažymėtos dozės išskiriama su išmatomis. Tačiau absoliutus biologinis prieinamumas yra apie 45 % – 65 %, manoma, kad dėl pirminio metabolizmo. Egzistuoja tiesinė dozės ir AUC_{0-12} po vienkartinę 200 mg – 1 200 mg ribavirino dozių priklausomybė. Pasiskirstymo tūris – apytiksliai 5 000 l. Ribavirinas su plazmos baltymais nesijungia.

Pasiskirstymas

Neplazminėje terpėje plačiausiai iširtas ribavirino pernešimas eritrocitais ir juose nustatytas e_s tipo subalansuotas nukleozido nešiklis. Šis nešiklio tipas faktiškai egzistuoja visų tipų ląstelėse ir tai gali lemti didelį ribavirino pasiskirstymo tūrį. Viso kraujo ir plazmos ribavirino koncentracijos santykis yra apytiksliai 60 : 1, ribavirino perteklius visame kraujyje egzistuoja kaip ribavirino nukleotidai, atskirti eritrocituose.

Biotransformacija

Ribavirino metabolizmas vyksta dviem keliais: 1) grįžtamojo fosforilimo; 2) degradacijos keliu, apimančiu denbozilinimą ir amidų hidrolizę, dėl to susidaro triazolo karboksirūgšties metabolitas. Tiek ribavirinas, tiek jo triazolo karboksamidas ir triazolo karboksilinės rūgšties metabolitai taip pat išskiriami pro inkstus.

Išgėrus vienkartinę dozę ribavirinas pasižymi dideliu farmakokinetiniu kintamumu tiek vieno asmens, tiek tarp atskirų asmenų (tarp atskirų asmenų kintamumas yra apytiksliai 30 % tiek AUC , tiek C_{max}), kuris gali atsirasti dėl pirminio metabolizmo ir judėjimo kraujo terpėje bei už jos ribų.

Pašalinimas

Vartojant daug ribavirino dozių, jo koncentracija plazmoje esti 6 kartus didesnė nei po vienkartinės dozės $AUC_{12 \text{ val}}$. Išgėrus 600 mg dozę 2 kartus per dieną, įsotinio koncentracija plazmoje pasiekta

apytiksliai per keturias savaites, esant vidutinei įsotinimo koncentracijai plazmoje apie 2 200 ng/ml. Nustojus vartoti, pusinės eliminacijos laikas buvo apie 298 val., ir tai turbūt rodo lėtą pasišalinimą iš neplazminės terpės.

Patekimas į sėklos skystį

Buvo tirtas ribavirino patekimas į spermą. Ribavirino koncentracija sėklos skystyje yra maždaug du kartus didesnė nei serume. Vis dėlto moters sisteminė ekspozicija ribavirinu po lytinių santykių su gydomu pacientu yra apytikriai apskaičiuota ir, lyginant su terapine ribavirino koncentracija plazmoje, yra ypač maža.

Maisto poveikis

Vienkartinės ribavirino dozės biologinis prieinamumas padidėjo, kartu skiriant labai riebią maistą (ir AUC_{0-24} , ir C_{max} padidėjo po 70 %). Gali būti, kad biologinis prieinamumas, atliekant šį tyrimą, padidėjo dėl sulėtėjusio ribavirino tranzito arba pakitusio pH. Šios vienkartinės dozės tyrimo klinikinė reikšmė yra nežinoma. Pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose norint gauti didžiausią ribavirino koncentraciją plazmoje pacientams buvo rekomenduojama vartoti ribaviriną kartu su maistu.

Inkstų funkcija

Remiantis paskelbtais duomenimis, vienkartinės ribavirino dozės farmakokinetika pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme pakito (padidėjo AUC_{0-24} ir C_{max}), palyginus su kontrolinės grupės tiriamaisiais (kreatinino klirensas – > 90 ml/min.). Vidutinis AUC_{0-24} buvo tris kartus didesnis pacientų, kurių kreatinino klirensas svyravo nuo 10 iki 30 ml/min, palyginus su kontrolinės grupės tiriamaisiais. Tiriamųjų, kurių kreatinino klirensas svyravo nuo 30 iki 50 ml/min., organizme AUC_{0-24} buvo dvigubai didesnis, palyginus su kontrolinės grupės tiriamaisiais. Taip, manoma, yra dėl tariamo klirensa sumažėjimo šiems pacientams. Ribavirino koncentracija dėl hemodializės iš esmės nepasikeitė.

Kepenų funkcija

Vienkartinės ribavirino dozės farmakokinetika pacientų su lengvu, vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (*Child-Pugh* klasifikacijos A, B ar C lygiu) yra panaši į kontrolinės grupės.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Specifiniai farmakokinetiniai tyrimai senyvo amžiaus žmonėms nebuvo atlikti. Tačiau atliekant populiacinius farmakokinetikos tyrimus, amžius nebuvo pagrindinis ribavirino kinetikos veiksnys; lemiamas veiksnys buvo inkstų funkcija.

Populiacijos farmakokinetinė analizė buvo atlikta remiantis iš keturių kontrolinių klinikinių tyrimų atsitiktinai parinktais serumo koncentracijos dydžiais. Pritaikytas klirensa modelis parodė, kad kūno svoris, lytis, amžius ir serumo kreatininas buvo pagrindiniai kintami dydžiai. Vyrų klirensas buvo apytiksliai 20 % didesnis nei moterų. Klirensas didėjo esant didesniam kūno svoriui ir mažėjo esant vyresniam kaip 40 metų amžiui. Šių kintamų dydžių poveikis ribavirino klirensui turėjo ribotą klinikinę reikšmę, kadangi buvo ir kiti kintamieji, kurių šis modelis neįvertino.

Vaikų populiacija

Rebetol derinys su peginterferonu alfa-2b

Kartotinių Rebetol ir peginterferono alfa-2b dozių farmakokinetinės savybės vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, buvo vertinamos klinikinio tyrimo metu. Vaikams ir paaugliams, gydomiems peginterferono alfa-2b 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per savaitę doze, nustatyta atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, nuspėjama log transformuota ekspozicijos reikšmė tarp dozavimo intervalų yra 58 % (90 % PI:141 – 147 %) didesnė nei suaugusiems, gydomiems 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per savaitę doze. Rebetol farmakokinetika (normalizuotos dozės) šiame tyrime buvo panaši į pastebėtą ankstesniame tyrime vartojant Rebetol ir interferono alfa-2b derinį vaikams, paaugliams ir suaugusiems pacientams.

Rebetol derinys su interferonu alfa-2b

15 lentelėje pateiktos Rebetol kapsulių ir interferono alfa-2b daug dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Rebetol ir interferono alfa-2b (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

15 lentelė Interferono alfa-2b ir Rebetol kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti lėtiniu hepatitu C sergančių vaikų organizme		
Parametras	Rebetol 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Interferonas alfa-2b 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) Rebetol; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) interferonui alfa-2b

5.3 Ikklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ribavirinas

Visų rūšių gyvūnams, kuriems buvo atliekami tyrimai, buvo nustatytas embriotoksinis arba/ir teratogeninis ribavirino poveikis, atsirandantis vartojant gerokai mažesnes, negu rekomenduojama žmogui, dozes. Pastebėta kaukolės, gomurio, akių, žandikaulio, galūnių, skeleto ir virškinamojo trakto išsigimimų. Didinant dozę, teratogeninis poveikis stiprėjo ir jo dažnis didėjo. Vaisiaus ir jauniklių išgyvenamumas sumažėjo.

Toksinio poveikio tyrimo metu, žiurkių jaunikliams, nuo 7 iki 63 dienos po gimimo, gavusiems 10 mg/kg, 25 mg/kg ir 50 mg/kg ribavirino, nustatytas nežymus nuo dozės priklausomas bendras augimo sulėtėjimas, pasireiškęs truputį sumažėjusiu kūno svoriu, viršugalvio – pasturgalio ir kaulų ilgiu. Atsinaujinimo laikotarpio pabaigoje blauzdikaulio ir šlaunikaulio pokyčiai buvo minimalūs, tačiau, lyginant su kontroline grupe patinų grupes, gavusias visų stiprumų dozes, bei patelių grupes, gavusias dvi didžiausias dozes, skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Histopatologinių kaulų pakitimų nustatyta nebuvo. Taip pat nebuvo nustatyta ribavirino poveikio neurologinei elgsenai ar reprodukcinės sistemos vystymuisi. Koncentracija žiurkių jauniklių kraujo plazmoje buvo mažesnė nei vaisto koncentracija žmonių, vartojančių terapines dozes, kraujo plazmoje.

Tiriant gyvūnus nustatyta, kad eritrocitai yra pagrindiniai ribavirino toksiškumo taikiniai. Anemija išsivysto vos tik pradėjus vartoti, bet, nutraukus vartojimą, greitai išnyksta.

3 ir 6 mėnesių tyrimai su pelėmis, siekiant nustatyti ribavirino sukeltą poveikį sėklidėms ir spermai, rodo, kad spermios pokyčių atsiranda vartojant 15 mg/kg ir didesnes dozes. Dozės, sukeliančios sisteminių poveikį gyvūnams, yra daug mažesnės už žmonių gydymui vartojamas terapines dozes. Nutraukus gydymą, ribavirino sukeltas sėklidžių toksiškumas visiškai iš esmės atsistato per vieną arba du spermatogeninius ciklus (žr. 4.6 skyrių).

Genotoksiniai tyrimai parodė, kad ribavirinas pasižymi tam tikru genotoksinio aktyvumu. Ribavirino aktyvumas nustatytas *in vitro* atlikus *Balb/3T3* transformacijos tyrimą. Genotoksinis aktyvumas pastebėtas tiriant pelių limfomos testu bei tiriant pelių mikrobranduolių testu, vartojant 20 mg/kg – 200 mg/kg dozes. Dominantinio žiurkių mirtingumo analizės rezultatai buvo neigiami, ir tai rodo, kad jei atsirasdavo žiurkių mutacijos, jos nebuvo perduodamos per vyriškos lyties gametas.

Įprastinių kancerogeninio poveikio tyrimų su graužikais metu, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo daug žemesnė už ekspoziciją žmogaus organizme gydymo metu (faktorius 0,1 žiurkėms ir 1 pelėms), nustatyta, kad ribavirinas tumorigeniniu poveikiu nepasižymi. Be to, 26 savaičių kancerogeniškumo tyrimo metu tiriant heterozigotines peles p53 (+/-) ir vartojant maksimalią toleruojamą dozę

300 mg/kg, nustatyta, kad ribavirinas nesukėlė tumorų išsivystymo (ekspozicijos plazmoje faktorius apytikriai 2,5 palyginus su ekspozicija žmogaus plazmoje). Šie tyrimai rodo, kad ribavirino kancerogeniškumo galimybė žmonėms yra mažai tikėtina.

Ribavirinas ir interferonas

Ribavirinas, vartotas kartu su peginterferonu alfa-2b ar interferonu alfa-2b, nesukėlė jokių kitų poveikių, nei buvo nustatyti anksčiau, atskirai stebint abi veikliąsias medžiagas. Grįžtamoji lengvo arba vidutinio laipsnio anemija buvo pagrindinis su gydymu susijęs pokytis, didesnis, nei sukeltas vartojant bet kurią veikliąją medžiagą atskirai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė monohidratas
Kroskarmelozės natrio druska
Magnio stearatas

Kapsulės korpusas

Želatina
Titano dioksidas (E 171)

Kapsulės užrašas

Šelakas
Propilenglikolis (E 1520)
Amonio hidroksidas
Dažiklis (E 132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Rebetol kapsulės yra supakuotos į polivinilchlorido (PVC)/polietileno (PE)/polivinilidenchlorido (PVdC) lizdines plokšteles.

Pakuotėje po 84, 112, 140 ir 168 kapsules.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekomis tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/99/107/001	84 kietosios kapsulės
EU/1/99/107/005	112 kietųjų kapsulių
EU/1/99/107/002	140 kietųjų kapsulių
EU/1/99/107/003	168 kietosios kapsulės

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1999 m. gegužės 7 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. balandžio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebetol 40 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 40 mg ribavirino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename Rebetol tirpalo mililitre yra 0,5 mg benzilo alkoholio (E 1519).

Viename Rebetol tirpalo mililitre yra 100,3 mg propilenglikolio (E 1520).

Viename Rebetol tirpalo mililitre yra 1,4 mg natrio.

Viename Rebetol tirpalo mililitre yra 1 mg natrio benzoato (E 211).

Viename Rebetol tirpalo mililitre yra 142 mg sorbitolio (E 420).

Viename Rebetol tirpalo mililitre yra 300 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas

Skaidrus, bespalvis, blyškiai ar šviesiai gelsvas geriamasis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rebetol kartu su kitais vaistiniais preparatais skirtas vaikų (3 metų ir vyresnių vaikų bei paauglių) lėtinio hepatito C (LHC) gydymui, jeigu jie anksčiau dar nebuvo gydyti, o kepenų funkcija nėra dekompensuota (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas, turintis lėtinio hepatito C gydymo patirties.

Dozavimas

Rebetol skirti privaloma tik derinyje su kitais vaistiniais preparatais, kaip nurodyta 4.1 skyriuje. Daugiau informacijos apie derinyje su Rebetol vartojamų vaistinių preparatų skyrimo ypatumus bei papildomas dozavimo skiriant kartu su Rebetol rekomendacijas žiūrėkite atitinkamose preparato charakteristikų santraukose (PCS).

Tiekiamo Rebetol geriamojo tirpalo koncentracija – 40 mg/ml.

Rebetol geriamasis tirpalas vartojamas per burną dozę dalinant į dvi dalis (rytinę ir vakarinę) su maistu.

Vaikų populiacija

Duomenų apie jaunesnius nei 3 metų vaikus nėra.

Rebetol dozė vaikams ir paaugliams nustatoma atsižvelgiant į paciento kūno masę. Pavyzdžiui, dozavimas pagal kūno masę vartojant kartu su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b yra

pateiktas **1 lentelėje**. Žiūrėkite atitinkamas derinyje su Rebetol vartojamų vaistinių preparatų PCS, nes kai kurių derinių skyrimas **1 lentelėje** pateiktą Rebetol dozavimo gairių neatitinka.

Klinikinių tyrimų šioje populiacijoje metu buvo vartojama 15 mg/kg per parą Rebetol dozė (**1 lentelė**).

1 lentelė. Rebetol geriamasis tirpalas – dozavimas vaikams ir paaugliams skiriant kartu su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b	
Kūno svoris (kg)	Apskaičiuota dozė (ryte / vakare)
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

Pacientai, sveriantys daugiau nei 47 kg ir galintys nuryti kapsules, gali vartoti lygiavertę ribavirino dozę gerdami 200 mg kapsules, paros dozę dalijant į dvi dalis (prašome žiūrėti Rebetol kapsulių PCS).

Dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Rebetol dozės mažinimas priklauso nuo pradinės Rebetol dozės, priklausančios nuo derinyje su Rebetol skiriamo vaistinio preparato.

Jeigu pacientas patyrė sunkią nepageidaujamą reakciją, galimai susijusią su Rebetol, jo dozė reikia keisti arba, jeigu reikia, gydymą juo nutraukti, kol nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės.

2 lentelėje pateikiamos dozės keitimo ir gydymo nutraukimo gairės, paremtos paciento hemoglobino koncentracija ir netiesioginio bilirubino koncentracija.

Duomenų apie širdies ligą segančius vaikus nėra (žr. 4.4 skyrių).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų valdymas		
Laboratoriniai rodmenys	Sumažinkite Rebetol dozę*, jeigu:	Nutraukite gydymą Rebetol, jeigu
Hemoglobino kiekis širdies liga nesergančio paciento kraujyje	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Netiesioginis bilirubinas	-	> 5 mg/dl (ilgiau kaip 4 savaites) (interferonu alfa-2b gydyti vaikai ir paaugliai), arba > 4 mg/dl (ilgiau kaip 4 savaites) (peginterferonu alfa-2b gydyti vaikai ir paaugliai)

* Vaikams ir paaugliams, gydomiems Rebetol ir peginterferono alfa-2b deriniu, 1-asis Rebetol dozės mažinimas yra iki 12 mg/kg per parą, 2-asis Rebetol dozės mažinimas yra iki 8 mg/kg per parą.

Vaikams ir paaugliams, gydomiems Rebetol ir interferono alfa-2b deriniu, Rebetol dozę mažinkite iki 7,5 mg/kg per parą.

Sunkių nepageidaujamų reakcijų į derinyje su Rebetol vartojamą vaistinių preparatų atveju žiūrėkite atitinkamas derinyje su Rebetol vartojamų vaistinių preparatų PCS, nes kai kurių derinių skyrimas **2 lentelėje** pateiktų Rebetol dozės keitimo ir (arba) gydymo nutraukimo gairių neatitinka.

Specialios pacientų grupės

Vaikai (3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai)

Rebetol galima skirti kartu su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b (žr. 4.4 skyrių). Rebetol farmacinė forma parenkama atsižvelgiant į individualias paciento charakteristikas.

Ribavirino saugumas ir veiksmingumas vartojant kartu su tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistiniais preparatais su tokiais pacientais netirtas. Duomenų nėra.

Daugiau informacijos apie dozavimo rekomendacijas skiriant derinį žiūrėkite atitinkamose kartu skiriamų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose (PCS).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, Rebetol farmakokinetika pasikeičia dėl menamojo kreatinino klirensa sumažėjimo (žr. 5.2 skyrių). Todėl, prieš pradėdami gydyti Rebetol, rekomenduojama iširti visų pacientų inkstų funkciją. Suaugusiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.), reikia skirti pakaitomis 200 mg ir 400 mg paros dozes. Suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) arba kuriems atliekama hemodializė, reikia skirti 200 mg per parą dozę. **3 lentelėje** yra pateiktos gairės, kaip keisti dozę pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi. Būtina atidžiau stebėti pacientus su sutrikusia inkstų funkcija dėl anemijos atsiradimo. Duomenų apie dozės keitimą vaikams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, nėra.

3 lentelė. Dozės keitimas suaugusiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi	
Kreatinino klirensas	Rebetol dozė (paros)
Nuo 30 iki 50 ml/min	Pakaitomis skiriama 200 mg ar 400 mg dozė kas antrą parą
Mažesnis kaip 30 ml/min	200 mg per parą
Hemodializė (GSIL)	200 mg per parą

Sutrikusi kepenų funkcija

Farmakokinetinės sąveikos tarp Rebetol ir kepenų funkcijos nėra (žr. 5.2 skyrių). Skirdami pacientams, kuriems yra dekompenzuota cirozė, žiūrėkite atitinkamas derinyje su Rebetol skiriamų vaistinių preparatų PCS.

Vartojimo metodas

Rebetol turi būti valgio metu vartojamas per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas (žr. 4.4, 4.6 ir 5.3 skyrius). Negalima pradėti gydyti Rebetol vaisingų moterų, prieš pat gydymo pradžią negavus neigiamo nėštumo testo atsakymo.
- Žindymas.
- Buvusi sunki širdies liga per pastaruosius 6 mėnesius, įskaitant nestabilią ar nekontroliuojamą širdies ligą (žr. 4.4 skyrių).
- Hemoglobopatijos (pvz.: talasemija, pjautuvinė anemija).

Konkrečias derinyje su Rebetol vartojamų vaistinių preparatų skyrimo kontraindikacijas rasite atitinkamose PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rebetol privalo būti skiriamas derinyje su kitais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Informacijos apie toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų stebėsenos ir valdymo prieš pradėdant gydymą rekomendacijas ir kitas atsargumo priemones, susijusias su (peg)interferonu alfa, rasite (peg)interferono alfa PCS.

Yra keletas sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu Rebetol ir (peg)interferono alfa deriniu. Tai:

- stiprus poveikis psichikai ir centrinei nervų sistemai (pavyzdžiui, depresija, mintys apie saviziudybę, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys ir t.t.);
- vaikų ir paauglių augimo slopinimas, kuris kai kuriems pacientams gali būti negrįžtamas;
- padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekis vaikams ir paaugliams;
- sunkūs akių sutrikimai;
- dantų ir periodonto sutrikimai.

Vaikų populiacija

Sprendžiant neatidėti gydymo deriniu su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b iki pilnametystės yra svarbu atsižvelgti į tai, kad gydymas tokiu deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris kai kuriems pacientams gali būti negrįžtamas. Kiekvienu atveju turi būti priimtas individualus gydymo sprendimas.

Hemolizė

Atliekant klinikinius tyrimus nustatyta, kad gydant Rebetol derinyje su peginterferonu alfa-2b ar interferonu alfa-2b, iki 14 % suaugusių pacientų ir 7 % vaikų ir paauglių hemoglobino kiekis tapo mažesnis nei 10 g/dl. Nors Rebetol nepasižymi tiesioginiu poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemai, dėl anemijos, atsiradusios vartojant Rebetol, gali pablogėti širdies funkcija, paūmėti koronarinės ligos simptomai arba ir viena, ir kita. Todėl pacientams, sergantiems širdies liga, Rebetol turi būti skiriamas atsargiai (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradėdant gydyti, būtina iširti širdies būklę ir gydymo metu ją kliniškai stebėti; būklei pablogėjus, gydymą reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistema

Būtina atidžiai stebėti suaugusius pacientus, sirgusius staziniu širdies veiklos nepakankamumu, miokardo infarktu ir (arba) sirgusius arba sergančius širdies aritmijomis. Ligoniams, sergantiems širdies ligomis, prieš gydymą ir gydant rekomenduojama atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmijos (dažniausiai supraventrikulinės) dažniausiai pasiduoda įprastiniam gydymui, bet gali prireikti nutraukti gydymą. Duomenų apie pacientus vaikus arba paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Teratogeninio poveikio pavojus

Prieš pradėdant gydymą Rebetol gydytojas privalo pacientus vyrus ir moteris išsamiai supažindinti su Rebetol teratogeninio poveikio pavojumi, veiksmingos ir nuolatinės kontracepcijos būtinybe, tokia tikimybe, kad kontraceptinės priemonės gali nesuveikti bei galimas gydymo Rebetol metu arba po jo atsiradusio nėštumo pasekmes (žr. 4.6 skyrių). Apie laboratorinę nėštumo stebėseną žiūrėkite poskyryje „Laboratoriniai tyrimai“.

Ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos

Išsivysčius ūminei padidėjusio jautrumo reakcijai (pvz., dilgėlinei, angioedemai, bronchospazmui, anafilaksijai), Rebetol vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir tuoj pat skirti tinkamą gydymą. Dėl praeinančių bėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Kepenų funkcija

Kiekvieną ligonį, kuriam gydymo metu vystosi stiprūs kepenų funkcijos sutrikimai, būtina atidžiai stebėti. Gydymo nutraukimo ar dozės keitimo rekomendacijas rasite atitinkamo derinyje su Rebetol vartojamo vaistinio preparato PCS.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, organizme Rebetol farmakokinetika pasikeičia, nes sumažėja tariamasis klirensas. Dėl to rekomenduojama prieš paskiriant gydymą Rebetol inkstų funkciją vertinti visiems pacientams. Dėl reikšmingai padidėjusios ribavirino koncentracijos kraujo plazmoje pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama koreguoti Rebetol dozę suaugusiems pacientams, kurių organizme kreatinino klirensas yra mažesnis nei 50 ml/min. Kaip keisti dozę vaikams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, duomenų nėra (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Gydymo metu reikia atidžiai stebėti hemoglobino koncentraciją ir, jei reikia, imtis koregavimo veiksmų (žr. 4.2 skyrių).

Galimas imunosupresijos sustiprėjimas

Literatūroje buvo pranešimų, kad per 3–7 savaites po peginterferono ir Rebetol vartojimo kartu su azatioprinu pasitaikė pancitopenija ir kaulų čiulpų slopinimas. Nutraukus HCV antivirusinį gydymą, skiriamą kartu su azatioprinu, šis toksinis poveikis kaulų čiulpams per 4–6 savaites buvo grįžtamas ir nebeprisikartojė vėl pradėjus gydyti bet kuriuo vienu šių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

HCV/ŽIV koinfekcija

Toksinis poveikis mitochondrijoms ir pieno rūgšties acidozė

Atsargiai turėtų būti skiriamas ŽIV teigiamiems asmenims, koinfekuotiems HCV (ypač *ddl* ir *d4T*), kurie gydomi nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) bei interferono alfa-2b ir ribavirino deriniu. Tokiu atveju, jei asmuo yra ŽIV teigiamas, gydomas NATI ir papildomai skiriamas Rebetol, gydytojai turėtų atidžiai stebėti mitochondrinio toksiškumo ir pieno rūgšties acidozės rodmenis. Daugiau informacijos rasite 4.5 skyriuje.

Kepenų dekompensacija HCV/ŽIV koinfekuotiems pacientams, sergantiems progresavusia ciroze

Koinfekuotiems pacientams su progresuojančia ciroze, kuriems taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG), gali padidėti kepenų dekompensacijos ir mirties rizika. Kiti koinfekotų pacientų pradiniai veiksniai, kurie gali būti susiję su didesne kepenų dekompensacijos rizika, yra gydymas didanozinu ir padidėjęs bilirubino kiekis serume.

Koinfekotus pacientus, kuriems taikoma antiretrovirusinė terapija (ART) ir kartu antihepatitinis gydymas, būtina atidžiai stebėti, gydymo metu reikia matuoti jų *Child-Pugh* reikšmę. Gydymo nutraukimo ar dozės keitimo rekomendacijas rasite atitinkamo kartu su Rebetol vartojamo vaistinio preparato PCS. Pacientams, kurių būklė blogėja ir gresia kepenų funkcijos dekompensacija, nedelsiant reikia nutraukti antihepatitinį gydymą ir pakartotinai apvarstyti ART gydymo reikalingumą.

Kraujo sutrikimai HCV/ŽIV koinfekuotiems pacientams

HCV/ŽIV koinfekuotiems ligoniams, kuriems taikomas gydymas peginterferonu alfa-2b/ribavirinu ir SARG, kraujo sutrikimų (pvz., neutropenijos, trombocitopenijos ir anemijos) rizika gali būti didesnė negu infekuotiems vien HCV. Nors daugumai jų suvaldyti pakanka sumažinti dozę, tačiau būtina atidžiai sekti tokių pacientų kraujo parametrus (žr. 4.2 skyrių, žemiau esantį poskyrį „Laboratoriniai tyrimai“ ir 4.8 skyrių).

Pacientams, gydomiems Rebetol ir zidovudinu, anemijos pasireiškimo rizika yra didesnė, todėl Rebetol ir zidovudino derinio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis mažas

Apie veiksmingumą ir saugumą HCV/ŽIV koinfekuotiems ligoniams (N = 25), kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažesnis negu 200 ląstelių/ μ l, duomenų yra mažai. Vadinasi, pacientus, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra mažas, reikia gydyti atsargiai.

Reikia susipažinti su atitinkamomis antiretrovirusinių vaistinių preparatų, vartojamų kartu su vaistais nuo HCV, preparato charakteristikų santraukomis, kad būtų galima suprasti ir valdyti specifinį toksinį kiekvieno tokio preparato poveikį ir galimą toksinio poveikio sutaptį gydant Rebetol.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš pradėdant gydymą visiems ligoniams būtina atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius kraujo tyrimus (bendrą kraujo tyrimą [BKT] ir leukocitų diferencinį skaičiavimą, trombocitų skaičiaus, elektrolitų, serumo kreatinino, kepenų funkcijos tyrimą, šlapimo rūgšties) ir neštumo testą. Priimtini norminiai dydžiai, pagal kuriuos gali būti sprendžiama, ar galima pradėti gydyti vaikus ir paauglius Rebetol:

Hemoglobino kiekis ≥ 11 g/dl (mergaitėms); ≥ 12 g/dl (berniukams)

Laboratorinius tyrimus būtina atlikti 2 ir 4 gydymo savaitę, o vėliau – periodiškai, atsižvelgiant į klinikinę būklę. HCV-RNR turi būti periodiškai tiriamas gydymo metu (žr. 4.2 skyrių).

Gydant Rebetol, dėl hemolizės gali padaugėti šlapimo rūgšties, todėl būtina atidžiai stebėti turinčius polinkį į podagrą pacientus.

Benzilo alkoholis

Benzilo alkoholis gali sukelti anafilaktoidinių reakcijų.

Dideli benzilo alkoholio kiekiai gali sukelti metabolinę acidozę. Pacientams, sergantiems kepenų arba inkstų ligomis, Rebetol turėtų būti skiriamas atsargiai.

Natris

Šio vaistinio preparato dozėje yra 23,8 mg natrio (žr. 4.2 skyrių, 1 lentelę), tai atitinka 1,19 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Sorbitolis

Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Šio vaistinio preparato negalima vartoti ar duoti pacientams, kuriems nustatytas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN).

Sacharozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharozės ir izomaltazės stygius. Sacharozė gali kenkti dantims.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

In vitro tyrimų, tiriant ir žmogaus, ir žiurkių kepenų mikrosomų preparatus, rezultatai rodo, kad citochromo P450 fermentų sistema neveikia Rebetol metabolizmo. Rebetol neslopina citochromo P450 fermentų. Tiriant toksiškumą nerasta įrodymų, kad Rebetol indukuotų kepenų fermentus. Todėl sąveikos su P450 fermentais galimybė yra minimali.

Rebetol, pasižymėdamas slopinančiu poveikiu inozinmonofosfato dehidrogenazei, gali paveikti azatioprino metabolizmą galbūt sukeldamas 6-metiltioinozinmonofosfato (6-MTIMF) kaupimąsi, kuris yra susijęs su toksiiniu poveikiu azatioprinu gydomų pacientų kaulų čiulpams. Turi būti vengiama pegiliuotų interferonų alfa ir Rebetol vartojimo kartu su azatioprinu. Atskirais atvejais, kai Rebetol ir azatioprino derinio vartojimo nauda pateisina galimą riziką, kartu vartojant azatioprino rekomenduojama atidžiai stebėti hematologinius rodiklius, siekiant nustatyti toksiinio poveikio kaulų čiulpams požymius, kuriems atsiradus gydymas šiais vaistiniais preparatais turi būti nutrauktas (žr. 4.4 skyrių).

Netirta Rebetol sąveika su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus interferoną alfa-2b ir skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus.

Atliekant kartotinių dozių farmakokinetinius tyrimus, nepastebėta jokių farmakokinetinės sąveikos formų tarp Rebetol ir interferono alfa-2b.

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai

Rebetol 600 mg biologinis prieinamumas sumažėjo, kartu vartojant skrandžio rūgštingumą mažinančius preparatus, į kurių sudėtį įėjo aliuminis, magnis ir simetikonas; AUC_{0-t} sumažėjo 14 %. Atliekant šį tyrimą, ribavirino biologinis prieinamumas galbūt sumažėjo dėl sulėtėjusio Rebetol tranzito, arba dėl pakitusios pH. Manoma, kad ši sąveika kliniškai nereikšminga.

Nukleozidų analogai

Nukleozidų analogų vartojimas atskirai arba kartu su kitais nukleozidais sukelia pieno rūgšties acidozę. Farmakologiškai, Rebetol padidina purino nukleozidų fosforilintų metabolitų kiekį *in vitro*. Šis aktyvumas gali padidinti pieno rūgšties acidozės, kurią sukelia purino nukleozidų analogai (pvz., didanozinas ar abakaviras), atsiradimo riziką. Nerekomenduojama kartu skirti Rebetol ir didanozino. Nustatyta mitochondrinio toksiškumo, ypač pieno rūgšties acidozės ir pankreatito, atvejų, kai kurie jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Taikant ŽIV gydymo schemas, kuriose kartu skiriamas zidovudinas, nustatyta Rebetol sukeltos anemijos pablogėjimo atvejų, tačiau tikslus šio poveikio mechanizmas nėra išaiškintas. Dėl padidėjusio anemijos pavojaus, Rebetol ir zidovudino derinio skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu taikoma antiretrovirusinės terapijos (ART) schema, kurioje kartu skiriamas zidovudinas, reikia apsvarstyti jo pakeitimo galimybę. Tai ypatingai svarbu, jeigu pacientui jau buvo dėl zidovudino vartojimo pasireiškusi anemija.

Nustojus vartoti Rebetol, dėl ilgo jo pusinės eliminacijos periodo, bet kurios sąveikos galimybė išlieka iki dviejų mėnesių (penki Rebetol pusinės eliminacijos laikai) (žr. 5.2 skyrių).

Nėra duomenų, kurie rodytų, kad Rebetol sąveikautų su ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės ar proteazės inhibitoriais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys – vyrų ir moterų kontracepcija

Pacientės moterys

Rebetol negalima vartoti nėščioms moterims (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius). Siekiant išvengti nėštumo, reikia išskirtinių atsargumo priemonių (žr. 5.3 skyrių). Draudžiama pradėti gydyti Rebetol, prieš pat gydymą negavus neigiamo nėštumo testo atsakymo. Vaisingos moterys gydymo metu ir devynis mėnesius po gydymo privalo vartoti veiksmingas kontraceptines priemones, tuo laikotarpiu būtina kiekvieną mėnesį atlikti standartinį nėštumo testą. Jei moteris pastoja gydymo metu ar devynių mėnesių laikotarpyje po gydymo, ji turi būti informuota apie didelę teratogeninę Rebetol riziką vaisiui (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai vyrai ir jų partnerės

Būtinai išskirtinis atsargumas, kad vyrų, vartojančių preparatą Rebetol, partnerės išvengtų nėštumo (žr. 4.3, 4.4 ir 5.3 skyrius). Rebetol kaupiasi ląstelėse ir labai lėtai pasišalina iš organizmo. Nežinoma, ar spermatozoiduose esantis Rebetol turės įtakos žmogaus embrionui / vaisiui per galimą teratogeninį ar genotoksinį poveikį. Nors duomenys, gauti perspektyviai stebint apie 300 nėštumų, kurių metu vyrai buvo veikiami Rebetol, neparodė padidėjusios apsigimimų rizikos bei nepateikė jokio specifinio apsigimimų pavyzdžio, lyginant su bendrąja populiacija, tačiau arba pacientams vyrams, arba jų vaisingo amžiaus partnerėms moterims patariama naudoti efektyvias kontraceptines priemones per visą gydymo Rebetol laikotarpį ir dar šešis mėnesius po gydymo. Šiuo laikotarpiu privaloma kas mėnesį atlikti įprastą nėštumo testą. Vyrams, kurių partnerės yra nėščios, patariama naudoti prezervatyvus, kad kuo mažiau Rebetol patektų partnerėi.

Nėštumas

Nėštumo metu Rebetol vartoti draudžiama. Ikiklinikiniais tyrimais įrodyta, kad Rebetol yra teratogeniškas ir genotoksiškas (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Žindymas

Ar Rebetol patenka į motinos pieną, nėra žinoma. Dėl galimo nepageidaujamo poveikio žindomam kūdikiui, prieš pradėdant gydymą žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Ikiklinikiniai duomenys

- Vaisingumas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė grįžtamąjį Rebetol poveikį spermatogenezėi (žr. 5.3 skyrių).
- Teratogeniškumas. Visų rūšių gyvūnams, kuriems buvo atliekami atitinkami tyrimai, buvo nustatytas reikšmingas teratogeninis ir (arba) embriocidinis Rebetol poveikis, atsirandantis vartojant labai mažą, tesudarančią vieną dvidešimtąją rekomenduojamos žmogui, dozę (žr. 5.3 skyrių).
- Genotoksiškumas. Rebetol sukelia genotoksinį poveikį (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rebetol gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai; tačiau kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai tokį poveikį gali turėti. Dėl to pacientus, kurie gydymo metu jaučia nuovargį, mieguistumą ar suglumimą, būtina įspėti, kad vengtų vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Svarbiausioji Rebetol saugumo problema yra hemolizinė anemija, pasireišianti per pirmąsias gydymo savaites. Ši hemolizinė anemija, susijusi su gydymu Rebetol, gali pabloginti širdies veiklą ir (arba) pasunkinti esamas širdies ligas. Taip pat, kai kuriems pacientams buvo pastebėta su hemolize susijusių šlapimo rūgšties ir netiesioginio bilirubino koncentracijų padidėjimas.

Šiame skyriuje išvardytos nepageidaujamos reakcijos daugiausia yra nustatytos klinikinių tyrimų metu ir (arba) gautos spontaniųjų pranešimų būdu, kai Rebetol buvo vartojamas derinyje su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b.

Žiūrėkite derinyje su Rebetol vartojamų vaistinių preparatų atitinkamas PCS, kuriose nurodytas papildomas šių preparatų nepageidaujamas poveikis.

Vaikų populiacija

Derinys su peginterferonu alfa-2b

Klinikinio tyrimo metu 107 vaikai ir paaugliai (nuo 3 iki 17 metų amžiaus) buvo gydomi peginterferono alfa 2b ir Rebetol deriniu, keisti dozę reikėjo 25 % pacientų, dažniausiai dėl anemijos, neutropenijos ir svorio netekimo. Bendrai, nepageidaujamų reakcijų pobūdis vaikams ir paaugliams yra panašus į suaugusių, nors yra susirūpinimą keliantis dalykas, būdingas vaikams – augimo slopinimas. Gydant pegiliuoto interferono alfa-2b ir Rebetol deriniu iki 48 savaičių, pastebėtas augimo slopinimas, dėl kurio kai kurių pacientų ūgis liko mažesnis (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu svorio netekimas ir augimo slopinimas buvo labai dažni (gydymo pabaigoje vidutinis svorio bei ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios buvo atitinkamai 15 ir 8 procentilių) ir augimo greitis buvo slopinamas (< 3-iojo procentilio 70 % pacientų).

Pasibaigus 24 savaičių trukmės stebėjimo laikotarpiui po gydymo, vidutinis svorio ir ūgio procentilių sumažėjimas nuo gydymo pradžios buvo atitinkamai 3 procentiliai ir 7 procentiliai, o 20 % vaikų augimas buvo slopinamas (augimo greitis < 3-iojo procentilio). Į 5 metų trukmės ilgalaikės stebėsenos tyrimą buvo įtraukti devyniasdešimt keturi iš 107 tiriamųjų. Poveikiai augimui buvo mažesni 24 savaites gydytiems tiriamiesiems, nei gydytiems 48 savaites. Nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos 24 savaites gydytų pacientų ūgio pagal amžių procentilė sumažėjo 1,3 procentilės, o gydytų 48 savaites – 9,0 procentilės. Dvidešimt keturių procentų tiriamųjų (11 iš 46), gydytų 24 savaites, ir 40 % tiriamųjų (19 iš 48), gydytų 48 savaites, ūgio pagal amžių sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo > 15 procentilių, lyginant su prieš pradant tyrimą buvusia procentile. Buvo pastebėta, kad vienuolikai procentų tiriamųjų (5 iš 46), gydytų 24 savaites, ir 13 % tiriamųjų (6 iš 48), gydytų 48 savaites, ūgio pagal amžių sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo > 30 procentilių, lyginant su prieš pradant tyrimą buvusia procentile. Kūno masės pagal amžių procentilės sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo 1,3 ir 5,5 procentilės, atitinkamai, 24 arba 48 savaites gydytiems tiriamiesiems. KMI pagal amžių procentilės sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikės stebėsenos pabaigos buvo 1,8 ir 7,5 procentilės, atitinkamai, 24 arba 48 savaites gydytiems tiriamiesiems.

Vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas pirmaisiais ilgalaikės stebėsenos metais buvo ypač pastebimas vaikams prieš lytinę brandą. Ūgio, kūno masės ir KMI Z balo sumažėjimas, lyginant su bendrąja populiacija, stebėtas gydymo fazės metu, 48 savaites gydytiems vaikams visiškai neatsistatė iki pat ilgalaikės stebėsenos pabaigos (žr. 4.4 skyrių).

Šio klinikinio tyrimo gydymo fazės metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos visiems tiriamiesiems buvo karščiavimas (80 %), galvos skausmas (62 %), neutropenija (33 %), nuovargis (30 %), anoreksija (29 %) ir injekcijos vietos eritema (29 %). Tik vienas subjektas turėjo nutraukti gydymą dėl nepageidaujamos reakcijos (trombocitopenijos). Dauguma nepageidaujamų reakcijų, apie kurias buvo pranešta tyrimo metu, buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Sunkios nepageidaujamos

reakcijos pasireiškė 7 % visų pacientų (8 iš 107) ir tai buvo skausmas injekcijos vietoje (1 %), skausmas galūnėse (1 %), galvos skausmas (1 %), neutropenija (1 %) bei pireksija (4 %). Šioje populiacijoje gydymo metu pasireiškusios svarbios nepageidaujamos reakcijos buvo nervingumas (8 %), agresija (3 %), pyktis (2 %), depresija / prislėgta nuotaika (4 %) bei hipotiroidizmas (3 %) ir 5 pacientams buvo paskirtas hipotiroidizmo / padidėjusio TSH gydymas levotiroksinu.

Derinys su interferonu alfa-2b

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių (3–16 metų amžiaus), gydytų interferono alfa-2b ir Rebetol deriniu, 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. Nors bendra nepageidaujamų reakcijų, išsivysčiusių vaikams ir paaugliams, tendencija buvo panaši į pastebėtą suaugusiems pacientams, gydymo metu vaikams ir paaugliams buvo pastebėtas būdingas susirūpinimą keliantis augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio sumažėjimo procentiliu (vidutinis procentilio sumažėjimas 9 procentiliais) ir kūno svorio procentilio sumažėjimu (vidutinis sumažėjimas 13 procentilių). Pabaigus gydymą, 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu vaikų ūgio vidurkis buvo 44-asis procentilis, kuris buvo žemiau už normatyvinės populiacijos medianą ir mažiau už vidutinį ūgį gydymo pradžioje (48-asis procentilis). Dvidešimt (21 %) iš 97 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 15 procentilių, tarp jų 10 iš 20 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 30 procentilių nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos (iki 5 metų). Buvo žinomas 14 iš šių vaikų galutinis ūgis suaugus, kuris rodo, kad po gydymo pabaigos praėjus 10 - 12 metų 12 vaikų ūgio deficitas išliko > 15 procentilių. Iki 48 savaičių trukusio gydymo interferono alfa-2b ir Rebetol deriniu metu buvo stebėtas augimo slopinimas, dėl kurio kai kurių pacientų ūgis liko mažesnis. Ypač vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos buvo gerai pastebimas vaikams iki brendimo amžiaus (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % prieš 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo žymiai daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reakcijų (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, pireksija, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

Nepageidaujamų reakcijų vaikų populiacijoje santrauka lentelėje

4 lentelėje nurodomos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias duomenys buvo gauti dviejų daugiacentrių klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu, kai buvo vartojamas Rebetol su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b. Nepageidaujamos reakcijos išvardintos pagal organų sistemų klases naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė Labai dažnos, dažnos ir nedažnos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu Rebetol derinant su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas:	Virusinės infekcijos, faringitas
Dažnas:	Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, nazofaringitas, streptokokinis faringitas, vidurinės ausies uždegimas, sinusitas, dantų abscesas, gripas, burnos pūslelinė, herpes simplex, šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Nedažnas:	Pneumonija, askaridozė, enterobiozė, herpes zoster, celiulitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažnas:	Nepatikslingas navikas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	

4 lentelė Labai dažnos, dažnos ir nedažnos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu Rebetol derinant su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Labai dažnas:	Anemija, neutropenija
Dažnas:	Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai	
Labai dažnas:	Hipotiroidizmas
Dažnas:	Hipertiroidizmas, virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas:	Anoreksija, padidėjęs apetitas, sumažėjęs apetitas
Dažnas:	Hipertrigliceridemija, hiperurikemija
Psichikos sutrikimai	
Labai dažnas:	Depresija, nemiga, emocinis labilumas
Dažnas:	Savižudybės įsivaizdavimas, agresija, sumišimas, polinkis į sujaudinimą, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, pataloginis mieguistumas, nerimas, pakitusi nuotaika, neramumas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nedažnas:	Nenormalus elgesys, prislėgta nuotaika, emocinis sutrikimas, baimė, košmarai
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas:	Galvos skausmas, svaigimas
Dažnas:	Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestezija, hipoastezija, hiperastezija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas, dėmesio sutrikimas, prasta miego kokybė
Nedažnas:	Neuralgija, letargija, psichomotorinis hiperaktyvumas
Akių sutrikimai	
Dažnas:	Konjunktyvitas, akių skausmas, nenormalus matymas, ašarų liaukos sutrikimas
Nedažnas:	Junginės hemoragija, akių niežėjimas, keratitas, neaiškus matymas, šviesos baimė
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažnas:	Vertigo
Širdies sutrikimai	
Dažnas:	Tachikardija, širdies plakimas
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas:	Blyškumas, paraudimas
Nedažnas:	Hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnas:	Dispneja, tachipneja, epistaksė, kosulys, nosies užgulimas, nosies sudirginimas, rinorėja, čiaudulys, ryklės ir gerklų skausmas
Nedažnas:	Švokštimas, diskomfortas nosyje
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas:	Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas
Dažnas:	Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, aftinis stomatitas, dispepsija, cheilozė, glositas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, skystos išmatos, dantų skausmas, dantų sutrikimas, diskomfortas pilve, burnos skausmas
Nedažnas:	Gingivitas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	
Dažnas:	Nenormali kepenų funkcija
Nedažnas:	Hepatomegalija

4 lentelė Labai dažnos, dažnos ir nedažnos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu Rebetol derinant su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas:	Alopecija, išbėrimas
Dažnas:	Niežėjimas, fotosensibilizacijos reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, hiperhidrozė, aknė, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos praradimas, sausa oda, eritema, kraujosruvos
Nedažnas:	Pigmentacijos sutrikimas, atopinis dermatitas, odos lupimasis
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas:	Artralgija, mialgija, raumenų ir skeleto skausmas
Dažnas:	Galūnių skausmas, nugaros skausmas, raumenų sutraukimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas:	Enurezė, skausmingas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas, proteinurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Dažnas:	<u>Moterys</u> : amenorėja, menoragija, menstruacijų sutrikimas, makšties sutrikimas, <u>Vyrai</u> : sėklidžių skausmas
Nedažnas:	<u>Moterys</u> : dismenorėja
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas:	Nuovargis, sustingimas, piroksija, į gripą panašūs simptomai, astenija, negalavimas, dirglumas
Dažnas:	Krūtinės skausmas, edema, skausmas, šalčio pojūtis
Nedažnas:	Diskomfortas krūtinėje, veido skausmas
Tyrimai	
Labai dažnas:	Augimo sulėtėjimas (ūgio ir (arba) svorio sumažėjimas pagal amžių)
Dažnas:	Skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekio kraujyje padidėjimas, skydliaukės globulino kiekio padidėjimas
Nedažnas:	Antikūnų skydliaukei atsiradimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažnas:	Odos įplėšimas
Nedažnas:	Sumušimas

Dauguma laboratorinių tyrimų pokyčių klinikinių tyrimų su Rebetol / peginterferonu alfa-2b metu buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Dėl hemoglobino, baltųjų kraujo kūnelių, trombocitų, neutrofilų kiekio sumažėjimo ir bilirubino kiekio padidėjimo gali reikėti sumažinti dozę arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Nors laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai buvo pastebėti klinikinio tyrimo metu, kai kuriems pacientams, gydytiems Rebetol ir peginterferono alfa-2b deriniu, praėjus kelioms savaitėms po gydymo pabaigos, tyrimų rezultatai tapo tokie pat kaip ir gydymo pradžioje.

Suaugusieji

> 10 % dažniu pasireiškę nepageidaujamos reakcijos, gydant suaugusius pacientus vienerius metus Rebetol kapsulių deriniu su interferonu alfa-2b ar pegiliuotu interferonu alfa-2b, buvo pastebėtos ir vaikams bei paaugliams. Šalutinių reiškinių tendencijos taip pat buvo panašios, tačiau jie pasireiškė rečiau.

Ribavirino vartojimas derinyje su tiesioginio poveikio antivirusinėmis medžiagomis (TPAM)

Peržiūrėjus klinikinių tyrimų metu gautus saugumo savybių duomenis, kai suaugusiesiems buvo skiriamas TPAM ir ribavirino derinys, nustatyta, jog dažniausios su ribavirinu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija, pykinimas, vėmimas, astenija, nuovargis, nemiga, kosulys, dusulys, niežulys ir išbėrimas. Išskyrus anemiją, daugelis šių nepageidaujamų reakcijų buvo nesunkios ir jos išnyko nenutraukus gydymo.

Nepageidaujamų reakcijų suaugusiesiems santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pateikti **5 lentelėje**, yra gauti iš klinikinių tyrimų, kuriuose 1 metus dalyvavo anksčiau negydyti suaugę pacientai, ir vaistui jau esant rinkoje. Tam tikra dalis nepageidaujamų reakcijų, dažniausiai susijusių su gydymu interferonu, bet pranešimai apie kurias buvo gauti gydant hepatitą C (vartojant kartu su Rebeto), taip pat nurodomos **5 lentelėje**. Taip pat perskaitykite pegiliuoto interferono alfa-2b ir interferono alfa-2b preparato charakteristikų santraukas, kad sužinotumėte apie nepageidaujamas reakcijas gydant vien tik interferonais. Nepageidaujamos reakcijos nurodytos organų sistemų klasėms, o jų dažnis pateikiamas naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas klinikinių tyrimų metu ar vaistui esant rinkoje vartojant Rebeto ir pegiliuotą interferoną alfa-2b arba interferoną alfa-2b	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas:	Virusinės infekcijos, faringitas
Dažnas:	Bakterinė infekcija (įskaitant sepsį), grybelinė infekcija, gripas, kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, herpes simplex, sinusitas, vidurinės ausies uždegimas, rinitas, šlapimo takų infekcija
Nedažnas:	Apatinių kvėpavimo takų infekcija
Retas:	Pneumonija*
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažnas:	Nepatikslingas navikas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas:	Anemija, neutropenija
Dažnas:	Hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
Labai retas:	Aplazinė anemija*
Dažnis nežinomas:	Raudonųjų kraujo kūnelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombotinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažnas:	Padidėjęs jautrumas vaistui
Retas:	Sarkoidozė*, reumatoidinis artritas (naujai pasireiškęs arba pasunkėjęs)
Dažnis nežinomas:	Kogt-Koyanagi-Harada sindromas, sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant dilgėlinę, angioedemą, bronchokonstrikciją, anafilaksiją
Endokrininiai sutrikimai	
Dažnas:	Hipotiroidizmas, hipertiroidizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas:	Anoreksija
Dažnas:	Hiperglikemija, hiperurikemija, hipokalcemija, dehidratacija, padidėjęs apetitas
Nedažnas:	Cukrinis diabetas, hipertrigliceridemija*
Psichikos sutrikimai	
Labai dažnas:	Depresija, nerimas, emocinis labilumas, nemiga
Dažnas:	Savižudybės įsivaizdavimas, psichozė, agresyvus elgesys, sumišimas, sujaudinimas, pyktis, pakitusi nuotaika, nenormalus elgesys, nervingumas, miego sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, apatija, nenormalūs sapnai, verksmas
Nedažnas:	Bandymai nusižudyti, panikos priepuolis, haliucinacijos
Retas:	Bipolinis sutrikimas*

5 lentelė Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas klinikinių tyrimų metu ar vaistui esant rinkoje vartojant Rebetol ir pegiliuotą interferoną alfa-2b arba interferoną alfa-2b	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Labai retas:	Savižudybė*
Dažnis nežinomas:	Žmogžudystės įsivaizdavimas*, manija*, proto būklės pakitimas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas:	Galvos skausmas, galvos svaigimas, burnos džiūvimas, koncentracijos sutrikimas
Dažnas:	Amnezija, atminties sutrikimas, sinkopė, migrena, ataksija, parestezija, disfonija, skonio praradimas, hipoastezija, hiperastezija, hipertoniya, mieguistumas, dėmesio sutrikimas, tremoras, skonio sutrikimas
Nedažnas:	Neuropatija, periferinė neuropatija
Retas:	Traukuliai (konvulsijos)*
Labai retas:	Cerebrovaskulinė hemoragija*, cerebrovaskulinė išemija*, encefalopatija*, polineuropatija*
Dažnis nežinomas:	Veido paralyžius, mononeuropatijos
Akių sutrikimai	
Dažnas:	Regėjimo sutrikimas, neryškus matymas, konjunktyvitas, akių sudirginimas, akių skausmas, nenormalus matymas, ašarų liaukos sutrikimai, akių sausumas
Retas:	Tinklainės hemoragijos*, retinopatijos (įskaitant dėmės edemą)*, tinklainės arterijų okliuzija*, tinklainės venų okliuzija*, optinio nervo uždegimas*, papiloedema*, regėjimo aštrumo praradimas ar regėjimo lauko susiaurėjimas*, tinklainės eksudatai
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažnas:	Vertigo, klausos sutrikimas / netekimas, spengimas, ausų skausmas
Širdies sutrikimai	
Dažnas:	Palpitacija, tachikardija
Nedažnas:	Miokardo infarktas
Retas:	Kardiomiopatija, aritmija*
Labai retas:	Širdies ischemija*
Dažnis nežinoma:	Skysčio susikaupimas perikarde*, perikarditas*
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas:	Hipotenzija, hipertenzija, karščio pylimas
Retas:	Vaskulitas
Labai retas:	Periferinė ischemija*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas:	Dispneja, kosulys
Dažnas:	Epistaksė, kvėpavimo sistemos sutrikimai, kvėpavimo takų kongestija, sinusų užgulimas, nosies užgulimas, rinorėja, padidėjusi viršutinių kvėpavimo takų sekrecija, ryklės ir gerklų skausmas, neproduktyvus kosulys
Labai retas:	Infiltratai plaučiuose*, pneumonitas*, intersticinis pneumonitas*
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas
Dažnas:	Opinis stomatitas, stomatitas, burnos išopėjimas, kolitas, skausmas viršutiniame dešiniajame kvadrante, dispepsija, gastroezofaginis refliuksas*, glositas, cheilitas, pilvo išpūtimas, dantenų kraujavimas, gingivitas, skystos išmatos, dantų sutrikimas, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis žarnyne
Nedažnas:	Pankreatitas, burnos skausmas
Retas:	Išeminis kolitas
Labai retas:	Opinis kolitas*
Dažnis nežinomas:	Periodonto sutrikimai, dantų sutrikimai, liežuvio pigmentacija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	

5 lentelė Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas klinikinių tyrimų metu ar vaistui esant rinkoje vartojant Rebetol ir pegiliuotą interferoną alfa-2b arba interferoną alfa-2b	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Dažnas:	Hepatomegalija, gelta, hiperbilirubinemija*
Labai retas:	Hepatotoksiškumas (tarp jų – mirties atvejai)*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas:	Alopecija, niežėjimas, odos sausumas, bėrimas
Dažnas:	Psoriazė, psoriazės paūmėjimas, egzema, fotosensibilizacijos reakcija, makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, naktinis prakaitavimas, hiperhidrozė, dermatitas, aknė, furunkulai, eritema, dilgėlinė, odos sutrikimai, kraujosruvos, padidėjęs prakaitavimas, nenormali plaukų tekstūra, nagų sutrikimai*
Retas:	Odos sarkoidozė
Labai retas:	Stivenso ir Džonsono sindromas*, toksinė epiderminė nekrolizė*, daugiaformė eritema*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas:	Artralgija, mialgija, raumenų ir skeleto skausmas
Dažnas:	Artritas, nugaros skausmas, raumenų spazmas, skausmas galūnėje
Nedažnas:	Kaulų skausmas, raumenų silpnumas
Retas:	Rabdomioliozė*, miozitas*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas:	Dažnas skausmingas šlapinimasis, polihurija, nenormalus šlapimas
Retas:	Inkstų funkcijos susilpnėjimas, inkstų nepakankamumas*
Labai retas:	Nefrotinis sindromas*
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Dažnas:	<u>Moterys</u> : amenorėja, menoragija, menstruacijų sutrikimas, dismenorėja, krūties skausmas, kiaušidžių sutrikimas, makšties sutrikimas. <u>Vyrai</u> : impotencija, prostatitas, erekcijos disfunkcija. Seksualinė disfunkcija (nepatikslinta)*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas:	Nuovargis, sustingimas, pireksija, į gripą panašūs simptomai, astenija, dirglumas
Dažnas:	Krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, periferinė edema, negalavimas, nenormalumo pojūtis, troškulys
Nedažnas:	Veido edema
Tyrimai	
Labai dažnas:	Kūno masės sumažėjimas
Dažnas:	Širdies užgesys

* Kadangi Rebetol visada skiriamas su interferono alfa preparatais, o nepageidaujamos reakcijos nurodomos ir iš duomenų, gautų vaistui esant rinkoje, todėl negalima tiksliai nurodyti jų dažnio, todėl aukščiau lentelėje nurodomas dažnis yra iš klinikinių tyrimų, kurių metu buvo vartojamas Rebetol kartu su interferonu alfa-2b (pegiliuotu arba nepegiliuotu).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Klinikinių tyrimų metu keletui pacientų, gydytų Rebetol ir interferonu alfa-2b, dėl hemolizės pastebėtas šlapimo rūgšties ir netiesioginio bilirubino koncentracijos padidėjimas. Tačiau praėjus keturioms savaitėms po gydymo pabaigos jų koncentracijos grįžo į normos ribas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atliekant klinikinius tyrimus vartojant Rebetol ir interferono alfa-2b derinį, maksimali bendra perdozavimo dozė buvo 10 g Rebetol (50 kapsulių po 200 mg) ir 39 MTV interferono alfa-2b (13 poodinių injekcijų po 3 MTV kiekviena), kurią pacientas, mėgindamas nusižudyti, suvartojo per vieną dieną. Pacientas 2 dienas stebėtas intensyviosios terapijos palatoje, tačiau jokių nepageidaujamų perdozavimo reakcijų per tą laiką nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminiai antivirusiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai HCV infekcijų gydymui. ATC kodas – J05AP01.

Veikimo mechanizmas

Ribavirinas (Rebetol) yra sintetinis nukleozidų analogas, kuris *in vitro* pasižymi aktyvumu prieš kai kuriuos RNR ir DNR virusus. Rebetol ir kitų vaistinių preparatų derinio veikimo mechanizmas prieš HCV yra nežinomas. Atliekant kelis klinikinius tyrimus, Rebetol peroralinė monoterapija buvo tirta kaip lėtinio hepatito C terapija. Šių tyrimų rezultatai, vertinti po 6–12 gydymo mėnesių bei stebint 6 mėnesius po gydymo, parodė, kad Rebetol monoterapija nepadėjo eliminuoti hepatito viruso (HCV-RNR) ar pagerinti kepenų histologinių duomenų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šioje PCS pateiktas Rebetol skyrimo aprašas yra parengtas tik pagal originalius derinio su (peg)interferono alfa-2b tyrimų duomenis.

Vaikų populiacija

Rebetol derinys su peginterferonu alfa-2b

3–17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C ir kuriems aptinkamas HCV-RNR, buvo įtraukti į daugiacentrį tyrimą, kurio metu buvo gydomi Rebetol 15 mg/kg per parą ir pegiliuotu interferonu alfa-2b 60 µg/m² kartą per savaitę 24 arba 48 savaites, atsižvelgiant į HCV genotipą ir viremiją gydymo pradžioje. Visi pacientai buvo stebimi 24 savaites pabaigus gydymą. Iš viso buvo gydomi 107 pacientai, iš kurių 52 % buvo moterys, 89 % europidai, 67 % sirgo 1 genotipo HCV ir 63 % buvo jaunesni nei 12 metų amžiaus. Didžiąją dalį įtrauktos populiacijos sudarė vaikai, sergantys lengvu arba vidutinio sunkumo hepatitu C. Kadangi trūksta duomenų apie vaikus, kurių liga stipriai progresuoja, galimos nepageidaujamos reakcijos, Rebetol ir pegiliuoto interferono alfa-2b derinio vartojimo rizikos bei naudos santykis turi būti atidžiai įvertintas šiai populiacijai (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius). Tyrimo rezultatai apibendrinti **6 lentelėje**.

6 lentelė Stabilus virusinio atsako reikšmės (n ^{a,b} (%)) anksčiau negydytiems vaikams ir paaugliams pagal genotipą ir gydymo trukmę – visi tiriamieji n = 107		
	24 savaitės	48 savaitės
Visi genotipai	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1 genotipas	-	38/72 (53 %)
2 genotipas	14/15 (93 %)	-
3 genotipas ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4 genotipas	-	4/5 (80 %)

- a: Atsakas į gydymą buvo, jei 24-ąją savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkamas, apatinė aptikimo riba = 125 TV/ml.
- b: n = skaičius pacientų, kuriems buvo atsakas į gydymą / skaičius pacientų, kuriems yra tam tikro genotipo virusas ir paskirta gydymo trukmė.
- c: Pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir maža viremija (< 600 000 TV/ml) buvo gydyti 24 savaites, o pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir didelė viremija (≥ 600 000 TV/ml) buvo gydyti 48 savaites.

Rebetol derinys su interferonu alfa-2b

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, patvirtintu teigiamu HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje tikrą laikės polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu), buvo įtraukti į du multicentrinis tyrimus ir gavo Rebetol po 15 mg/kg per parą ir interferono alfa-2b po 3 MTV/m² tris kartus per savaitę derinį vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % europidų, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo silpnu ar vidutinio stiprumo hepatitu C. Dviejuose daugiacentriuose tyrimuose stabilus virusinio atsako reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams (žr. 7 lentelę). Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo šiuose dviejuose daugiacentriuose tyrimuose bei nepageidaujimų reiškinų išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti Rebetol ir interferono alfa-2b derinio naudojimo šioje populiacijoje naudą ir riziką santyki (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius). Studijų rezultatai pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių stabilus virusinis atsakas	
	Rebetol 15 mg/kg per parą ir interferonas alfa-2b 3 MTV/m² 3 kartus per savaitę
Bendras atsakas ^a (n = 118)	54 (46 %)*
1 genotipas (n = 92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n = 26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%).

a. Apibūdinama, kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV-RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant tikrą laikės polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu paremtą tyrimą).

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Rebetol derinys su peginterferonu alfa-2b

Po gydymo daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 94 lėtiniu hepatitu C sirgę vaikai buvo įtraukti į 5 metų trukmės ilgalaikį stebimą tyrimą. Iš jų šešiasdešimt trims vaikams atsakas išliko tvarus. Šio stebimojo tyrimo tikslas buvo kasmet vertinti stabilaus virusologinio atsako (SVA) trukmę bei įvertinti besitęsiančio virusų nenustatymo poveikį pacientų, kurių atsakas po 24 arba 48 savaitių trukmės gydymo peginterferonu alfa-2b ir ribavirino deriniu 24 savaites išliko tvarus, klinikinėms baigtims. Po 5 metų 85 % (80 iš 94) visų įtrauktų tiriamųjų ir 86 % (54 iš 63) tiriamųjų, kurių atsakas buvo tvarus, šį tyrimą užbaigė. Visi tirtieji vaikai, kuriems buvo nustatytas SVA, per minėtus 5 stebėsenos metus ligos atkryčio nepatyrė.

Rebetol derinys su interferonu alfa-2b

Į penkerių metų trukmės stebėjimo tyrimą buvo įtraukti 97 vaikai, sergantys lėtiniu hepatitu C ir gydyti dviejuose anksčiau paminėtuose daugiacentriuose tyrimuose. Septyniasdešimt procentų (68 iš 97) visų įtrauktų pacientų tyrimo dalyvavo iki galo, iš kurių 75 % (42 iš 56) pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Šio tyrimo tikslas buvo kasmet įvertinti stabilaus virusinio atsako (SVA) trukmę ir įvertinti nuolatinio virusų slopinimo poveikį pacientams, kuriems stabilus virusinis atsakas išliko 24 savaites po 48 savaitių trukmės gydymo interferonu alfa-2b ir ribavirinu. Visiems, išskyrus vieną, tiriamiesiems vaikams pasireiškė stabilus virusinis atsakas ilgalaikio stebėjimo metu, pabaigus gydymą interferonu alfa-2b ir ribavirino deriniu. Vaikų, gydytų interferonu alfa-2b ir ribavirinu, Kaplan-Meier metodu įvertintas stabilus virusinis atsakas per 5 metus yra 98 % [95 % PI: 95 %,

100 %]. Be to, 98 % (51 iš 52) 24 stebėjimo savaitę, paskutinio apsilankymo metu, ALT lygis išliko normalus.

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu interferonu alfa-2b ir Rebetol pasireiškiantis SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vienkartinės ribavirino dozės kryžminiu tyrimu su sveikais savanoriais nustatyta, kad kietosios kapsulės ir geriamojo tirpalo farmacinės formos yra bioekvivalentiškos.

Absorbcija

Išgėrus vienkartinę dozę, ribavirinas greitai absorbuojamas (vidutinis $T_{max} = 1,5$ val.), po to greitai pasiskirsto ir lėtai pašalinamas (pusinis vienkartinės dozės absorbcijos, pasiskirstymo ir eliminacijos laikas atitinkamai yra 0,05; 3,73 ir 79 val.). Absorbcija yra didelė ir apie 10 % radiologiškai pažymėtos dozės išskiriama su išmatomis. Tačiau absoliutus biologinis prieinamumas yra apie 45 % – 65 %, manoma, kad dėl pirminio metabolizmo. Egzistuoja tiesinė dozės ir AUC_{tr} po vienkartinių 200 mg – 1 200 mg ribavirino dozių priklausomybė. Pasiskirstymo tūris – apytiksliai 5 000 l. Ribavirinas su plazmos baltymais nesijungia.

Pasiskirstymas

Neplazminėje terpėje plačiausiai ištirtas ribavirino pernešimas eritrocitais ir juose nustatytas e_s tipo subalansuotas nukleozido nešiklis. Šis nešiklio tipas egzistuoja visų tipų ląstelėse ir tai gali lemti didelį ribavirino pasiskirstymo tūrį. Viso kraujo ir plazmos ribavirino koncentracijos santykis yra apytiksliai 60 : 1, ribavirino perteklius visame kraujyje egzistuoja kaip ribavirino nukleotidai, atskirti eritrocituose.

Biotransformacija

Ribavirino metabolizmas vyksta dviem keliais: 1) grįžtamojo fosforilimo; 2) degradacijos keliu, apimančiu deribozilinimą ir amidų hidrolizę, dėl to susidaro triazolo karboksirūgšties metabolitas. Tiek ribavirinas, tiek jo triazolo karboksamidas ir triazolo karboksilinės rūgšties metabolitai taip pat išskiriami pro inkstus.

Išgėrus vienkartinę dozę ribavirinas pasižymi dideliu farmakokinetiniu kintamumu tiek vieno asmens, tiek tarp atskirų asmenų (tarp atskirų asmenų kintamumas yra apytiksliai 30 % tiek AUC , tiek C_{max}), kuris gali atsirasti dėl pirminio metabolizmo ir judėjimo kraujo terpėje bei už jos ribų.

Pašalinimas

Vartojant daug ribavirino dozių, jo koncentracija plazmoje esti 6 kartus didesnė nei po vienkartinės dozės AUC_{12} val. Išgėrus 600 mg dozę 2 kartus per dieną, įsotinio koncentracija plazmoje pasiekta apytiksliai per keturias savaites, esant vidutinei įsotinio koncentracijai plazmoje apie 2 200 ng/ml. Nustojus vartoti, pusinės eliminacijos laikas buvo apie 298 val., ir tai turbūt rodo lėtą pašalinimą iš neplazminės terpės.

Patekimas į sėklos skystį

Buvo tirtas ribavirino patekimas į spermą. Ribavirino koncentracija sėklos skystyje yra maždaug du kartus didesnė nei serume. Vis dėlto moters sisteminė ekspozicija ribavirinu po lytinių santykių su gydomu pacientu yra apytiksliai apskaičiuota ir, lyginant su terapine ribavirino koncentracija plazmoje, yra ypač maža.

Maisto poveikis

Vienkartinės ribavirino dozės biologinis prieinamumas padidėjo, kartu skiriant labai riebų maistą (ir AUC_{tr} , ir C_{max} padidėjo po 70 %). Gali būti, kad biologinis prieinamumas, atliekant šį tyrimą, padidėjo dėl sulėtėjusio ribavirino tranzito arba pakitusio pH. Šios vienkartinės dozės tyrimo klinikinė reikšmė yra nežinoma. Pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose norint gauti didžiausią ribavirino koncentraciją plazmoje pacientams buvo rekomenduojama vartoti ribaviriną kartu su maistu.

Inkštų funkcija

Remiantis paskelbtais duomenimis, vienkartinės ribavirino dozės farmakokinetika pacientų, kurių inkštų funkcija sutrikusi, organizme pakito (padidėjo AUC_{tr} ir C_{max}), palyginus su kontrolinės grupės tiriamaisiais (kreatinino klirensas – > 90 ml/min.). Vidutinis AUC_{tr} buvo tris kartus didesnis pacientų, kurių kreatinino klirensas svyravo nuo 10 iki 30 ml/min, palyginus su kontrolinės grupės tiriamaisiais. Tiriamųjų, kurių kreatinino klirensas svyravo nuo 30 iki 50 ml/min., organizme AUC_{tr} buvo dvigubai didesnis, palyginus su kontrolinės grupės tiriamaisiais. Taip, manoma, yra dėl tariamo klirensa sumažėjimo šiems pacientams. Ribavirino koncentracija dėl hemodializės iš esmės nepasikeitė.

Kepenų funkcija

Vienkartinės ribavirino dozės farmakokinetika pacientų su lengvu, vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (*Child-Pugh* klasifikacijos A, B ar C lygiu) yra panaši į kontrolinės grupės.

Vaikų populiacija

Rebetol derinys su peginterferonu alfa-2b

Kartotinių Rebetol ir peginterferono alfa-2b dozių farmakokinetinės savybės vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, buvo vertinamos klinikinio tyrimo metu. Vaikams ir paaugliams, gydomiems peginterferono alfa-2b 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per savaitę doze, nustatyta atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, nuspėjama log transformuota ekspozicijos reikšmė tarp dozavimo intervalų yra 58 % (90 % PI:141–147 %) didesnė nei suaugusiems, gydomiems 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per savaitę doze. Rebetol farmakokinetika (normalizuotos dozės) šiame tyrime buvo panaši į pastebėtą ankstesniame tyrime vartojant Rebetol ir interferono alfa-2b derinį vaikams, paaugliams ir suaugusiems pacientams.

Rebetol derinys su interferonu alfa-2b

8 lentelėje pateiktos Rebetol kapsulių ir interferono alfa-2b daug dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. Rebetol ir interferono alfa-2b (normaliomis dozėmis) derinio farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

8 lentelė Interferono alfa-2b ir Rebetol kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametru vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams, sergantiems lėtiniu hepatitu C		
PARAMETRAS	Rebetol 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	Interferonas alfa-2b 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T_{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Matomas klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) Rebetol; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) interferonui alfa-2b

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ribavirinas

Visų rūšių gyvūnams, kuriems buvo atliekami tyrimai, buvo nustatytas embriotoksinis arba/ir teratogeninis ribavirino poveikis, atsirandantis vartojant gerokai mažesnes, negu rekomenduojama žmogui, dozes. Pastebėta kaukolės, gomurio, akių, žandikaulio, galūnių, skeleto ir virškinamojo trakto išsigimimų. Didinant dozę, teratogeninis poveikis stiprėjo ir jo dažnis didėjo. Vaisiaus ir jauniklių išgyvenamumas sumažėjo.

Toksinio poveikio tyrimo metu, žiurkių jaunikliams, nuo 7 iki 63 dienos po gimimo, gavusiems 10 mg/kg, 25 mg/kg ir 50 mg/kg ribavirino, nustatytas nežymus nuo dozės priklausomas bendras augimo sulėtėjimas, pasireiškęs truputį sumažėjusiu kūno svoriu, viršugalvio – pasturgalvio ir kaulų ilgiu. Atsinaujinimo laikotarpio pabaigoje blauzdikaulio ir šlaunikaulio pokyčiai buvo minimalūs, tačiau, lyginant su kontroline grupe patinų grupes, gavusias visų stiprumų dozes, bei patelių grupes, gavusias dvi didžiausias dozes, skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Histopatologinių kaulų pakitimų nustatyta nebuvo. Taip pat nebuvo nustatyta ribavirino poveikio neurologinėi elgsenai ar reprodukcinės sistemos vystymuisi. Koncentracija žiurkių jauniklių kraujo plazmoje buvo mažesnė nei vaisto koncentracija žmonių, vartojančių terapines dozes, kraujo plazmoje.

Tiriant gyvūnus nustatyta, kad eritrocitai yra pagrindiniai ribavirino toksiškumo taikiniai. Anemija išsivysto vos tik pradėjus vartoti, bet, nutraukus vartojimą, greitai išnyksta.

3 ir 6 mėnesių tyrimai su pelėmis, siekiant nustatyti ribavirino sukeltą poveikį sėklidėms ir spermai, rodo, kad spermų pokyčių atsiranda vartojant 15 mg/kg ir didesnes dozes. Dozės, sukeliančios sisteminių poveikį gyvūnams, yra daug mažesnės už žmonių gydymui vartojamas terapines dozes. Nutraukus gydymą, ribavirino sukeltas sėklidžių toksiškumas visiškai iš esmės atsistato per vieną arba du spermatogeninius ciklus (žr. 4.6 skyrių).

Genotoksiniai tyrimai parodė, kad ribavirinas pasižymi tam tikru genotoksinio aktyvumu. Ribavirino aktyvumas nustatytas *in vitro* atlikus *Balb/3T3* transformacijos tyrimą. Genotoksinis aktyvumas pastebėtas tiriant pelių limfomos testu bei tiriant pelių mikrobranduolių testu, vartojant 20 mg/kg – 200 mg/kg dozes. Dominantinio žiurkių mirtingumo analizės rezultatai buvo neigiami, ir tai rodo, kad jei atsirasdavo žiurkių mutacijos, jos nebuvo perduodamos per vyriškos lyties gametas.

Iprastinių kancerogeninio poveikio tyrimų su graužikais metu, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo daug žemesnė už ekspoziciją žmogaus organizme gydymo metu (faktorius 0,1 žiurkėms ir 1 pelėms), nustatyta, kad ribavirinas tumorigeniniu poveikiu nepasižymi. Be to, 26 savaičių kancerogeniškumo tyrimo metu tiriant heterozigotines peles p53 (+/-) ir vartojant maksimalią toleruojamą dozę 300 mg/kg, nustatyta, kad ribavirinas nesukėlė tumorų išsivystymo (ekspozicijos plazmoje faktorius apytikriai 2,5 palyginus su ekspozicija žmogaus plazmoje). Šie tyrimai rodo, kad ribavirino kancerogeniškumo galimybė žmonėms yra mažai tikėtina.

Ribavirinas ir interferonas

Ribavirinas, vartojamas kartu su peginterferonu alfa-2b arba interferonu alfa-2b, nesukėlė jokių kitų poveikių, nei buvo nustatyti anksčiau, atskirai stebint abi veikliąsias medžiagas. Grįžtamoji lengvo arba vidutinio laipsnio anemija buvo pagrindinis su gydymu susijęs pokytis, didesnis, nei sukeltas vartojant bet kurią veikliąją medžiagą atskirai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas
Bevandenė citrinų rūgštis
Natrio benzoatas (E 211)
Glicerolis
Sacharozė
Skystas sorbitolis (galintis kristalizuotis) (E 420)

Propilenglikolis (E 1520)

Išgrynintas vanduo

Natūralios ir dirbtinės kramtomosios gumos skonį suteikiančios medžiagos, kurių sudėtyje yra benzilo alkoholio (E 1519) ir propilenglikolio

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Pirmą kartą atidarius, vaistinį preparatą reikia suvartoti per vieną mėnesį.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30° C temperatūroje.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Rebetol 100 ml geriamasis tirpalas tiekiamas 118 ml talpos gintaro spalvos stiklo buteliukuose (spalvotas IV tipo EP stiklas, Eur. Far.).

Vaikų neatidaromas dangtelis turi vidinį ir išorinį polipropileno sluoksnį.

10 ml geriamojo tirpalo dozavimo švirkštas sudarytas iš natūralaus polietileno cilindro su balto polistireno matuojamuoju stūmokliu. Sugraduotas 0,5 ml intervalais nuo 1,5 ml iki 10 ml ribos.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/107/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. sausio 25 d.

Paskutinio perregistravimo data 2009 m. balandžio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už kietųjų kapsulių serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už geriamojo tirpalo serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Vaistinis preparatas neberegiuotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

REBETOL – 84, 112, 140, 168 kietosios kapsulės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebetol 200 mg kietosios kapsulės
ribavirinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 200 mg ribavirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTEJE

84 kietosios kapsulės
112 kietųjų kapsulių
140 kietųjų kapsulių
168 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/99/107/001 (84 kietosios kapsulės)
EU/1/99/107/005 (112 kietųjų kapsulių)
EU/1/99/107/002 (140 kietųjų kapsulių)
EU/1/99/107/003 (168 kietosios kapsulės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rebetol 200 mg kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Vidinė pakuotė (folijos lizdinė plokštelė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebetol 200 mg kapsulės
ribavirinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Geriamasis tirpalas 40 mg/ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebetol 40 mg/ml geriamasis tirpalas
ribavirinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 40 mg ribavirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra benzilo alkoholio, propilenglikolio, natrio benzoato, natrio, skysto sorbitolio (galinčio kristalizuotis), sacharozės.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

geriamasis tirpalas
1 buteliukas, 100 ml
10 ml geriamųjų dozių švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/107/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rebetol 40 mg/ml geriamasis tirpalas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Rebetol geriamasis tirpalas 40 mg/ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebetol 40 mg/ml geriamasis tirpalas
ribavirinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 40 mg ribavirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra benzilo alkoholio, prolilenglikolio, natrio benzoato, natrio, skysto sorbitolio (galinčio kristalizuotis), sacharozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

geriamasis tirpalas
100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/107/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rebetol

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtni.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtni.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LABELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rebetol 200 mg kietosios kapsulės ribavirinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rebetol ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rebetol
3. Kaip vartoti Rebetol
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rebetol
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rebetol ir kam jis vartojamas

Rebetol sudėtyje yra veikliosios medžiagos ribavirino. Šis vaistas sustabdo hepatito C viruso dauginimąsi. Vieną Rebetol vartoti draudžiama.

Priklausomai nuo to, kokio genotipo hepatito C virusu esate užsikrėtęs, Jūsų gydytojas gali paskirti Jums gydymą šio vaisto ir kitų vaistų deriniu. Jeigu Jūs anksčiau buvote ar dar nebuvote gydytas nuo hepatito C viruso infekcijos, Jums gali būti taikoma ir daugiau gydymo apribojimų. Tinkamiausią Jums gydymo kursą rekomenduos Jūsų gydytojas.

Rebetol ir kitų vaistų deriniu yra gydomi lėtiniu hepatitu C sergantys suaugę pacientai. Rebetol gali būti skiriamas vaikams (3 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams), kurie anksčiau nebuvo gydyti ir neserga sunkia kepenų liga.

Mažiau nei 47 kg sveriantiems vaikams (vaikams ir paaugliams) gali būti skiriamas geriamasis tirpalas.

Jeigu turite daugiau klausimų apie šio vaisto vartojimą, klauskite savo gydytojo arba vaistininko.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rebetol

Rebetol vartoti negalima

Jeigu bet kuri būklė iš nurodytų žemiau yra Jums arba vaikui, kuriuo rūpinatės, Rebetol nevartokite.

Jeigu abejojate, **pasakykite savo gydytojui** arba **vaistininkui** prieš pradėdami vartoti Rebetol.

- jeigu yra **alergija** ribavirinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jūs **esate nėščia ar planuojate pastoti** (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).
- jeigu Jūs **žindote kūdikį**.
- jeigu Jūs **pastaruosius 6 mėnesius sirgote sunkia širdies liga**.

- Jeigu Jūs sergate **kraujo liga**, tokia kaip anemija (sumažėjęs kraujo kūnelių skaičius), talasemija, pjautuvine anemija.

Priminimas: Prašome perskaityti kitų derinyje vartojamų vaistų pakuotės lapelio skyrių „Vartoti negalima“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Yra keletas sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu ribavirino ir (peg)interferono alfa deriniu.

- Poveikis psichikai ir centrinei nervų sistemai (pavyzdžiui, depresija, mintys apie savižudybę, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys ir t.t.). Pastebėję, kad atsiranda depresija, turite minčių apie savižudybę ar pasikeitė Jūsų elgesys, būtinai kreipkitės pagalbos. Jūs galite norėti paprašyti šeimos nario ar artimo draugo, kad jis padėtų Jums atkreipti dėmesį į depresijos požymius ar Jūsų elgesio pokyčius.
- Sunkūs akių sutrikimai.
- Dantų ir periodonto sutrikimai. Rebetol derinyje su (peg)interferonu alfa-2b gydytiems pacientams yra pastebėta dantų ir dantenų sutrikimų. Jūs turite kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis. Be to, kai kurie pacientai gali vemti. Jeigu Jums ši reakcija nutinka, po to būtinai kruopščiai išskalaukite burną.
- Kai kurie vaikai ir paaugliai augdami nebesiekia normalaus suaugusio žmogaus ūgio.
- Padidėjęs su skydliauke susijusio hormono (TSH) kiekis vaikams ir paaugliams.

Vaikų populiacija

Jeigu rūpinatės vaiku ir gydytojas nusprendė gydymo deriniu su peginterferonu alfa-2b ar interferonu alfa-2b neatidėti iki pilnametystės, svarbu suprasti, kad gydymas šiuo deriniu skatina augimo slopinimą, kuris kai kuriems pacientams gali būti negrįžtamas.

Be to, Rebetol vartojusiems pacientams buvo pastebėti nurodyti reiškiniai:

Hemolizė. Rebetol gali sukelti raudonųjų kraujo kūnelių žūtį ir anemiją, galinčią paveikti Jūsų širdies veiklą ar pasunkinti širdies ligos simptomus.

Pancitopenija. Kartu su peginterferonu vartojamas Rebetol gali sąlygoti trombocitų bei raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą.

Norint patikrinti Jūsų kraują, inkstų ir kepenų funkciją, bus atliekami **standartiniai kraujo tyrimai**.

- Kraujo tyrimai bus atliekami reguliariai, siekiant padėti gydytojui sužinoti, ar Jūsų gydymas yra veiksmingas.
- Pagal šių tyrimų rezultatus gydytojas gali keisti ar patikslinti Jūsų ar vaiko, kuriuo Jūs rūpinatės, vartojamų kietųjų kapsulių skaičių, išrašyti kitokio dydžio pakuotę ir (arba) pakeisti gydymo trukmę.
- Jeigu sergate arba susirgote sunkia inkstų ar kepenų liga, šį gydymą reikia nutraukti.

Nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos, jei gydymo metu pasireiškia sunkios alerginės reakcijos simptomai (tokie kaip dusulys, švokštimas ar dilgėlinė).

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jūs ar vaikas, kuriuo rūpinatės:

- esate **vaisinga** moteris (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).
- esate **vyras** ir Jūsų partnerė yra vaisingo amžiaus (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).
- esate turėję **širdies** būklės sutrikimų ar sirgote širdies liga.
- be hepatito C infekcijos dar sergate kokia nors kita **kepenų** liga.
- sergate kokia nors **inkstų** liga.
- esate užsikrėtę **ŽIV** (žmogaus imunodeficito virusu) arba kada nors Jūsų imuninės sistemos veikla buvo sutrikusi.

Daugiau informacijos apie šias saugumo problemas rasite (peg)interferono alfa pakuotės lapelyje.

Priminimas: Prašome perskaityti kitų kartu su Rebetol vartojamų vaistų pakuotės lapelio skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ prieš pradėdant gydymą deriniu.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Mažiau kaip 47 kg sveriantiems arba kapsulių nuryti nesugebantiems vaikams yra skirtas Rebetol geriamasis tirpalas.

Kiti vaistai ir Rebetol

Jeigu Jūs ar vaikas, kuriuo Jūs rūpinatės, vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui:

- azatioprinas, imuninę sistemą slopinantis vaistas, kurį vartojant kartu su Rebetol gali padidėti sunkių kraujo sutrikimų atsiradimo rizika.
- vaistai nuo žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) – [nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI) ir (arba) taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG)]:
 - Vartojant šį vaistą kartu su interferonu alfa ir vaistais nuo ŽIV, gali padidėti laktacidozės, kepenų nepakankamumo ir kraujo sutrikimų atsiradimo rizika (sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių, kurie perneša deguonį, skaičius, kai kurių baltųjų kraujo kūnelių, kurie kovoja su infekcija, skaičius ir kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičius).
 - Vartojant kartu su **zidovudinu** ar **stavudinu**, neaišku, ar šis vaistas pakeis šių preparatų veikimo mechanizmą. Todėl reguliariai bus tiriamas Jūsų kraujas, siekiant įsitikinti, ar būklė dėl ŽIV infekcijos neblogėja. Jeigu jūsų būklė blogėja, gydantis gydytojas nuspręs, ar reikia keisti gydymą Rebetol. Be to, pacientams, gydomiems **zidovudinu** ir **ribavirinu** kartu su **interferonais alfa**, gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika. Todėl vartoti zidovudiną ir ribaviriną kartu su interferonais alfa nerekomenduojama.
 - Dėl laktacidozės (pieno rūgšties kiekio organizme padidėjimo) ir pankreatito rizikos, vartoti **ribavirino ir didanozino** nerekomenduojama, o **ribavirino ir stavudino** vartojimo reikia vengti.
 - Pacientams, infekuotiems pažengusia kepenų liga ir gydomiems SARG, gali padidėti kepenų funkcijos sutrikimo rizika. Papildomo gydymo interferonu alfa ar derinyje su ribavirinu skyrimas gali padidinti riziką šiam pacientų pogrupiui.

Priminimas: Prašome perskaityti kitų kartu su Rebetol vartojamų vaistų Pakuotės lapelio skyrių „Kiti vaistai“ prieš pradėdant gydytis jais ir šiuo vaistu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate **nėščia**, šio vaisto vartoti negalima. Jis gali būti labai žalingas Jūsų negimusiam vaikui (embrionui).

Tiek moterys, tiek vyrai turi imtis **ypatingų saugumo priemonių** nėštumo galimybei išvengti:

- Jei esate vaisingo amžiaus **mergina** arba **moteris**:
Prieš pradėdant gydymą, kiekvieną mėnesį gydymo metu ir devynis mėnesius nutraukus gydymą turite atlikti nėštumo testą, kad įsitikintumėte, kad nesate nėščia. Jūs turite naudoti patikimas kontracepcijos priemones gydymo metu ir 9 mėnesius po paskutinės suvartotos dozės. Tai turi būti aptarta su Jūsų gydytoju.
- **Vyrams**:
Neturėkite lytinių santykių su nėščia moterimi arba jų metu **naudokite prezervatyvą**. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters kūną.
Jei Jūsų partnerė nėra nėščia, bet vaisingo amžiaus, ji kas mėnesį gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo nutraukimo turi tikrintis dėl nėštumo.
Jūs arba Jūsų partnerė turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones gydymo Rebetol metu ir 6 mėnesius nutraukus gydymą. Tai turi būti aptarta su Jūsų gydytoju (žr. „Rebetol vartoti negalima“).

Jei esate **žindanti moteris**, Jums šio vaisto vartoti negalima. Prieš pradėdamos vartoti šį vaistą, nutraukite maitinimą krūtimi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti arba valdyti mechanizmus neveikia, tačiau kiti kartu su Rebetol vartojami vaistai gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Todėl nevairuokite transporto priemonių ir nedirbkite su technine įranga, jei gydantis jaučiatės pavargę, mieguisti ar sutrikę.

Rebetol sudėtyje yra laktozės

Kiekvienoje kapsulėje yra šiek tiek **laktozės**.

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad **netoleruojate kokių nors angliavandenių**, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartodami šį vaistą.

Rebetol sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Rebetol

Bendra informacija apie šio vaisto vartojimą

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nevartokite daugiau vaisto, nei paskirta, ir vartokite tiek laiko, kiek paskirta.

Gydantis gydytojas pagal tai, kiek sveriate Jūs ar vaikas, kuriuo Jūs rūpinatės, nustatė reikiamą šio vaisto dozę.

Suaugusieji

Rekomenduojamoji Rebetol dozė ir gydymo juo trukmė priklauso nuo paciento kūno masės ir kartu vartojamų vaistų.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozavimas vyresniems kaip 3 metų vaikams ir paaugliams priklauso nuo paciento kūno masės ir kartu vartojamų vaistų. Rekomenduojamoji Rebetol dozė, vartojant kartu su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b, yra nurodyta lentelėje toliau.

Pagal kūno masę paskaičiuota Rebetol dozė vyresniems kaip 3 metų vaikams ir paaugliams, vartojant derinyje su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b		
Jeigu vaikas / paauglys sveria (kg)	Įprasta Rebetol paros dozė	200 mg kapsulių skaičius
47–49	600 mg	1 kapsulė ryte ir 2 kapsulės vakare
50–65	800 mg	2 kapsulės ryte ir 2 kapsulės vakare
>65	Žiūrėkite suaugusiesiems skirtą dozę	

Vartokite skirtą dozę per burną su vandeniu arba maistu. Kietųjų kapsulių nekramtykite. Vaikams ar paaugliams, negalintiems nuryti kietosios kapsulės, yra tiekiamas šio vaisto geriamasis tirpalas.

Priminimas: Šis vaistas turi būti vartojamas tik kartu su kitais vaistais, skirtais hepatito C infekcijai gydyti. Norėdami turėti visą informaciją, būtinai perskaitykite kitų derinyje su Rebetol vartojamų vaistų Pakuotės lapelio skyrių "Kaip vartoti".

Pavartojus per didelę Rebetol dozę

Kuo greičiau praneškite Jus gydančiam gydytojui ar vaistininkui.

Pamiršus pavartoti Rebetol

Praleistą dozę suvartokite / duokite vartoti tą pačią dieną, kuo greičiau. Jeigu praėjo visa diena, pasitarkite su gydančiu gydytoju. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, vartojamas kartu su kitais vaistais, kaip ir visi vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ir ne visi nepageidaujami poveikiai gali pasireikšti, tačiau jei taip atsitiktų, Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Šiame skyriuje išvardyti šalutinio poveikio atvejai buvo nustatyti pirmiausia tada, kai ribavirino buvo vartojama kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra interferono.

Kai šis vaistas klinikinių tyrimų metu su suaugusiais pacientais buvo vartojamas derinyje su kitais vaistais, skirtais hepatitui C gydyti (dar vadinamais tiesioginio poveikio antivirusinėmis medžiagomis), su šiuo vaistu susijęs šalutinis poveikis, apie kurį pranešta dažniausiai, buvo anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis), pykinimas, vėmimas, nuovargis, nemiga (sunkumas užmigti), kosulys, dusulys, niežulys ir išbėrimas.

Informacija apie kitų vaistų, kurie vartojami derinyje su ribavirinu, sukeliama šalutinį poveikį taip pat nurodyta šių vaistų pakuotės lapeliuose.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebite bet kurį šių nepageidaujamų poveikių gydymo derinyje su kitais vaistais metu:

- krūtinės skausmas ir nuolatinis kosulys; širdies plakimo pokyčiai, alpimas,
- sumišimas, prislėgta nuotaika; mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys, bandymas nusižudyti, mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę,
- sustingimo ir dilgčiojimo pojūtis,
- sunkumas užmigti, galvoti ar susikoncentruoti,
- stiprus pilvo skausmas, juodos arba tamsios išmatos, kraujas išmatose ar šlapime, apatinės nugaros dalies ar šono skausmas,
- skausmingas, apsunkintas šlapinimasis,
- stiprus kraujavimas iš nosies,
- karščiavimas arba šaltkrėtis, pasireiškiantis praėjus kelioms savaitėms po gydymo,
- regėjimo ar klausos sutrikimai,
- stiprus odos bėrimas ar paraudimas.

Gydant šio vaisto kietųjų kapsulių ir interferono alfa deriniu, buvo pastebėti šie nepageidaujami poveikiai **suaugusiesiems**:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (tai gali sukelti nuovargį, dusulį, galvos svaigimą), sumažėjęs neutrofilų skaičius (dėl to tampa imlesni įvairioms infekcijoms),
- sunkumas susikoncentruoti, nerimo ar nervingumo pojūtis, nuotaikos svyravimai, prislėgta nuotaika ar irzlumas, nuovargis, sunku užmigti ar miegoti,
- kosulys, burnos sausumas, faringitas (gerklės skausmas),
- viduriavimas, galvos svaigimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, galvos skausmas, pykinimas, šaltkrėtis, virusų infekcija, vėmimas, silpnumas,
- apetito netekimas, svorio netekimas, pilvo skausmas,
- odos sausumas, plaukų slinkimas, niežėjimas, raumenų skausmas, raumenų maudimas, sąnarių ir raumenų skausmas, bėrimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali sukelti lengvą kraujosruvų atsiradimą ir spontanišką kraujavimą, tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių,

- vadinamų limfocitais, skaičiaus sumažėjimas, kurie padeda kovoti su infekcijomis, skydliaukės aktyvumo sumažėjimas (dėl to galite jaustis pavargę, prislėgtos nuotaikos, padidėti jautrumas šalčiui ir atsirasti kiti simptomai), padidėjęs cukraus ir šlapimo rūgšties (kaip sergant podagra) kiekis kraujyje, mažas kalcio kiekis kraujyje, sunki anemija,
- grybelinės arba bakterinės infekcijos, verkimas, ažitacija, amnezija, atminties sutrikimas, nervingumas, nenormalus elgesys, agresyvus elgesys, pyktis, sumišimas, intereso stoka, proto sutrikimas, nuotaikos pakitimas, neįprasti sapnai, noras žaloti save, mieguistumas, sunkumas užmigti, domėjimosi seksu stoka arba negalėjimas juo užsiimti, vertigo (sukimosi pojūtis),
 - neryškus ar nenormalus matymas, akių sudirginimas arba skausmas, arba infekcija, akių sausumas ar ašarojimas, balso ar klausos pakitimas, skambėjimas ausyse, ausų infekcija, ausų skausmas, pūslelinė (herpes simplex), skonio pokytis, skonio netekimas, dantų kraujavimas arba burnos opelės, liežuvio deginimo pojūtis, liežuvio skausmas, dantų uždegimas, dantų problemos, migrena, kvėpavimo takų infekcijos, sinusitas, kraujavimas iš nosies, neproduktyvus kosulys, greitas ar apsunkintas kvėpavimas, nosies užgulimas arba sloga, troškulys, dantų sutrikimai,
 - širdies ūžesiai (nenormalūs širdies plakimo garsai), krūtinės skausmas ar diskomfortas, pojūtis, kad nualps, prasta savijauta, karščio pylimas, padidėjęs prakaitavimas, karščio netoleravimas ir per didelis prakaitavimas, aukštas arba žemas kraujospūdis, širdies plakimas (stiprus širdies plakimas), dažnas širdies plakimas,
 - pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas, nevirškinimas, dujos žarnyne (pūtimas), padidėjęs apetitas, gaubtinės žarnos sudirginimas, prostatos sudirginimas, gelta (geltona oda), skystos išmatos, skausmas dešinėje pusėje ties šonkauliais, padidėję kepenys, virškinimo sutrikimas, dažnas poreikis šlapintis, didesnis šlapimo kiekis nei įprastai, šlapimo takų infekcija, nenormalus šlapimas,
 - nereguliarios menstruacijos ar jų nebuvimas, nenormaliai sunkios ar užsitęsios menstruacijos, skausmingos menstruacijos, kiaušidžių ar makšties sutrikimas, krūties skausmas, erekcijos problemos,
 - nenormali plaukų tekstūra, aknė, artritas, kraujosruvos, egzema (odos uždegimas, paraudimas, niežėjimas ir sausumas, gali būti šlapiuojantys pažeidimai), dilgėlinė, padidėjęs arba sumažėjęs jautrumas odos lietimui, nagų sutrikimas, raumenų spazmai, sustingimo ar dilgčiojimo pojūtis, galūnių skausmas, sąnarių skausmas, rankų drebinėjimas, žvynelinė, rankų ar kulkšnių paburkimas ar sutinimas, jautrumas saulės šviesai, bėrimas su iškilusiais taškiniais pažeidimais, odos raudonumas arba odos sutrikimas, veido sutinimas, sutinę liaukos (sutinę limfmazgiai), įsitempę raumenys, navikas (nepatikslingas), svyravimas einant, skysčių pokyčiai organizme.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- nesančių vaizdinių girdėjimas arba matymas,
- širdies priepuolis, panikos priepuolis,
- padidėjusio jautrumo reakcija vaistui,
- kasos uždegimas, kaulų skausmas, cukrinis diabetas,
- raumenų silpnumas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- traukuliai (konvulsijos),
- pneumonija,
- reumatoidinis artritas, inkstų problemos,
- tamtosios išmatos arba su krauju, intensyvus pilvo skausmas,
- sarkoidozė (liga, pasireiškianti nuolatiniu karščiavimu, svorio netekimu, sąnarių skausmu ir patinimu, odos pažeidimais ir sutinusiomis tonzilėmis),
- vaskulitas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 pacientų):

- savižudybė,
- insultas (cerebrovaskulinis reiškiny).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas remiantis turimais duomenimis):

- mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę,
- manija (per didelis arba neturintis pagrindo entuziazmas),
- perikarditas (širdies sienelės uždegimas), perikardo efuzija (skysčio susikaupimas, kuris atsiranda tarp perikardo (širdies sienelės) ir širdies),
- pakitusi liežuvio spalva.

Šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Gydant **vaikus ir paauglius** šio vaisto ir interferono alfa-2b preparato deriniu, buvo pastebėti šie nepageidaujami poveikiai.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (tai gali sukelti nuovargį, dusulį, galvos svaigimą), sumažėjęs neutrofilų skaičius (dėl to tampa imlesni įvairioms infekcijoms),
- skydliaukės aktyvumo sumažėjimas (dėl to galite jaustis pavargę, prislėgtos nuotaikos, padidėti jautrumas šalčiui ir atsirasti kiti simptomai),
- prislėgta nuotaika ar irzlumas, sunkumas skrandyje, prasta savijauta, nuotaikos svyravimai, nuovargis, sunkumas užmigti ir miegoti, virusų infekcija, silpnumas,
- viduriavimas, galvos svaigimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, galvos skausmas, apetito netekimas arba padidėjimas, svorio netekimas, augimo (ūgio ir svorio) sulėtėjimas, skausmas dešiniajame šone ties šonkauliais, faringitas (gerklės skausmas), šaltkrėtis, pilvo skausmas, vėmimas,
- odos sausumas, plaukų slinkimas, niežėjimas, raumenų skausmas, raumenų maudimas, raumenų skausmas, bėrimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali sukelti lengvą kraujosruvų atsiradimą ir spontanišką kraujavimą,
- trigliceridų kiekio kraujyje padidėjimas, šlapimo rūgšties kiekio kraujyje padidėjimas (kaip sergant podagra), skydliaukės aktyvumo padidėjimas (tai gali sukelti nervingumą, karščio netoleravimą ir padidėjusį prakaitavimą, svorio netekimą, širdies plakimą, virpėjimą),
- sujaudinimas, pyktis, agresyvus elgesys, elgesio sutrikimas, sunku susikoncentruoti, emocinis nestabilumas, alpimas, nerimo ar nervingumo jausmas, šalčio pojūtis, sumišimas, neramumas,
- mieguistumas, domėjimosi ir dėmesio stoka, nuotaikos pokyčiai, skausmas, bloga miego kokybė, lunatizmas, bandymas nusižudyti, sunku miegoti, neįprasti sapnai, noras žaloti save,
- bakterinės infekcijos, persalimas, grybelinė infekcija, nenormalus matymas, akių sausumas ar ašarojimas, ausų infekcija, akių sudirginimas arba skausmas ar infekcija, skonio pokyčiai, balso pokyčiai, pūslelinė, kosulys, dantenu uždegimas, kraujavimas iš nosies, nosies sudirginimas, burnos skausmas, faringitas (gerklės skausmas), dažnas kvėpavimas, kvėpavimo takų infekcijos, skeldinčios lūpos ir įskilimai burnos kampučiuose, dusulys, sinusitas, čiaudulys, burnos opelės, liežuvio opelės, nosies užgulimas arba sloga, gerklės skausmas, dantų skausmas, dantų abscesas, dantų sutrikimas, vertigo (sukimosi pojūtis), silpnumas, krūtinės skausmas, karščio pylimas, širdies plakimas (stiprus širdies plakimas), dažnas širdies plakimas,
- nenormali kepenų funkcija,
- rūgšties refluksas, nugaros skausmas, šlapinimasis lovoje, vidurių užkietėjimas, gastroezofaginis ar tiesiosios žarnos sutrikimas, šlapimo ar išmatų nelaikymas, padidėjęs apetitas, skrandžio ir žarnyno sienelių uždegimas, nevirškinimas, skystos išmatos, šlapinimosi sutrikimai, šlapimo trakto infekcija,
- sunkios, nereguliarios menstruacijos ar jų nebuvimas, nenormaliai gausios ar užsitęsios menstruacijos, makšties sutrikimas, makšties uždegimas, sėklidžių skausmas, vyriškų kūno požymių atsiradimas,
- aknė, kraujosruvos, egzema (odos uždegimas, paraudimas, niežėjimas ir sausumas, gali būti šlapiuojantys pažeidimai), padidėjęs arba sumažėjęs jautrumas odos lietimui, padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs raumenų judrumas, raumenų įtempimas, galūnių skausmas, nagų sutrikimas, sustingimo ar dilgčiojimo pojūtis, odos blyškumas, bėrimas su iškilusiais taškiniais pažeidimais, rankų virpėjimas, odos paraudimas ar sutrikimas, odos spalvos pakitimas, odos

jautrumas saulės šviesai, odos žaizdos, patinimas dėl skysčių susikaupimo, sutinę liaukos (sutinę limfmazgiai), drebulys, navikas (nepatikslintas).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- nenormalus elgesys, emocinis sutrikimas, baimė, košmarai,
- akių vokų vidinės dalies gleivinės kraujavimas, neryškus matymas, mieguistumas, šviesos netoleravimas, akių niežėjimas, veido skausmas, dantenu uždegimas,
- diskomfortas krūtinėje, apsunkintas kvėpavimas, plaučių infekcija, diskomfortas nosyje, pneumonija, švokštimas,
- žemas kraujospūdis,
- kepenų padidėjimas,
- skausmingos menstruacijos,
- išangės niežėjimas (spalinės arba askaridės), pūslinis bėrimas (juostinė pūslelinė), sumažėjęs jautrumas lietimui, raumenų trūkčiojimas, odos skausmas, blyškumas, odos lupimasis, paraudimas, patinimas.

Bandymų žaloti save nustatyta tarp suaugusiųjų, vaikų ir paauglių.

Šis vaistas kartu su interferonu alfa taip pat gali sukelti:

- aplazinę anemiją, gryną eritropoezės ląstelių aplaziją (būklė, kai organizme nebevyksta arba sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių gamyba): tai sukelia sunkią anemiją, pasireiškiančią neįprastu nuovargiu ir energijos stygiumi,
- haliucinacijas,
- viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją,
- kasos uždegimą,
- sunkius bėrimus, kurie gali būti susiję su pūslių atsiradimu burnoje, nosyje, akių ir kitose gleivinėse (daugiaformė eritema, Stivens-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (paviršinio odos sluoksnio pūslės ir lupimasis).

Šie nepageidaujami poveikiai pasireiškė vartojant šį vaistą kartu su interferonu alfa:

- nenormalios mintys, neegzistuojančių vaizdinių girdėjimas arba matymas, pakitusi proto būklė, dezorientacija,
- angioedema (rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų burnos ar gerklės patinimas, kuris gali apsunkinti rijimą ar kvėpavimą),
- *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromas (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pažeidžiantis akis, ausų odą ir būgnelius, galvos ir nugaros smegenis),
- bronchų susiaurėjimas ir anafilaksija (sunki, viso kūno alerginė reakcija), nuolatinis kosulys,
- akių sutrikimai, įskaitant tinklainės pažeidimą, tinklainės arterijos obstrukciją, regos nervo uždegimą, akies patinimą, „medvilnės plaušelius“ (baltas tinklainės nuosėdas),
- padidėjęs pilvo plotas, rėmuo, sutrikusi peristaltika ar skausminga peristaltika,
- ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant dilgėlinę (pūškles), kraujosruvas, intensyvių galūnių skausmą, kojos ar šlaunies skausmą, judėjimo amplitudės sumažėjimas, nelankstumas, sarkoidozė (liga, pasireiškianti nuolatiniu karščiavimu, svorio netekimu, sąnarių skausmu ir sutinimu, odos pažeidimais ir sutinusiomis liaukomis).

Šis vaistas kartu su peginterferonu alfa-2b ar interferonu alfa-2b gali sukelti:

- tamsaus, drumsto arba nenormalios spalvos šlapimo atsiradimą,
- pasunkėjusį kvėpavimą, širdies ritmo pakitimus, krūtinės skausmą, kairės rankos skausmą, plintantį žemyn, žandikaulio skausmą,
- sąmonės netekimą,
- veido raumenų nevaldymą, suglebimą ar jėgos netekimą, jutimo netekimą,
- regėjimo netekimą.

Jūs ar Jūsų globėjas turi nedelsiant paskambinti gydytojui, jei Jums pasireiškia bet kuris iš šių šalutinių poveikių.

Jeigu Jūs esate užsikrėtęs HCV ir ŽIV suaugęs pacientas, kuriam paskirtas gydymas nuo ŽIV, šio vaisto ir peginterferono alfa paskyrimas gali padidinti kepenų funkcijos pablogėjimo (sudėtinio antiretrovirusinio gydymo metu (SARG)) ir pieno rūgšties acidozės riziką, kepenų nepakankamumo ir kraujo sutrikimų atsiradimo (deguonį pernešančių raudonųjų kraujo kūnelių kiekio, su infekcija kovojančių tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių kiekio bei kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių kiekio sumažėjimo) riziką (NATI).

Koinfekuotiems HCV/ŽIV suaugusiems žmonėms, kuriems taikomas SARG, vartojant Rebetol kietųjų kapsulių ir kartu peginterferono alfa-2b, pasireiškė toliau išvardytas nepageidaujamas poveikis (neišvardintas anksčiau suaugusiems pasireiškiančio nepageidaujamo poveikio sąraše):

- apetito sumažėjimas,
- nugaros skausmas,
- CD4 limfocitų skaičiaus sumažėjimas,
- ydingas riebalų metabolizmas,
- hepatitas,
- galūnių skausmas,
- burnos kandidozė (burnos pienligė),
- įvairūs laboratorinių kraujo tyrimų rezultatų pakitimai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rebetol

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Pakitus kietųjų kapsulių išvaizdai, jų nevartokite, prieš tai nepasitarę su gydytoju arba vaistininku.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rebetol sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ribavirinas 200 mg.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, laktozės monohidratas (40 mg), kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas. Kapsulės apvaskalą sudaro želatina, titano dioksidas (E 171). Kapsulės apvaskalo užrašą sudaro šelakas, propilenglikolis (E 1520), amonio hidroksidas, dažiklis (E 132).

Rebetol išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas yra balta, matinė kietoji kapsulė, paženklinta mėlyno rašalo užrašu.

Šis vaistas tiekiamas pakuotėmis po 84, 112, 140 ar 168 kietąsias kapsules po 200 mg, kurias reikia nuryti.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Gydantis gydytojas išrašys jums tinkamiausio dydžio pakuotę.

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rebetol 40 mg/ml geriamasis tirpalas ribavirinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rebetol ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rebetol
3. Kaip vartoti Rebetol
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rebetol
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Šiame pakuotės lapelyje pateikta informacija yra skirta vaikui (vaikui ar paaugliui nuo 3 iki 17 metų amžiaus), jo / jos tėvams ar globėjui.

1. Kas yra Rebetol ir kam ko jis vartojamas

Rebetol sudėtyje yra veikliosios medžiagos ribavirino. Šis vaistas sustabdo hepatito C viruso dauginimąsi. Vieną Rebetol vartoti draudžiama.

Rebetol ir kitų vaistų deriniu yra gydomi lėtiniu hepatitu C sergantys pacientai. Rebetol gali būti skiriamas vaikams (3 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams), kurie anksčiau nebuvo gydyti ir neserga sunkia kepenų liga.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rebetol

Rebetol vartoti negalima

Jeigu bet kuri būklė iš nurodytų žemiau yra Jums arba vaikui, kuriuo rūpinatės, Rebetol nevartokite.

Jeigu abejojate, **pasakykite savo gydytojui** arba **vaistininkui** prieš pradėdami vartoti Rebetol.

- jeigu yra **alergija** ribavirinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jūs **esate nėščia ar planuojate pastoti** (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).
- jeigu Jūs **žindote kūdikį**.
- jeigu Jūs pastaruosius 6 mėnesius sirgote sunkia **širdies** liga.
- jeigu Jūs sergate **kraujo liga**, tokia kaip anemija (sumažėjęs kraujo kūnelių skaičius), talasemija, pjautuvine anemija.

Priminimas: Prašome perskaityti kitų derinyje vartojamų vaistų pakuotės lapelių skyrių „Vartoti negalima“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Yra keletas sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu ribavirino ir (peg)interferono alfa deriniu.

- Poveikis psichikai ir centrinei nervų sistemai (pavyzdžiui, depresija, mintys apie savižudybę, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys ir t.t.). Pastebėję, kad atsiranda depresija, turite minčių apie savižudybę ar pasikeitė Jūsų elgesys, būtinai kreipkitės pagalbos. Jūs galite norėti paprašyti šeimos nario ar artimo draugo, kad jis padėtų Jums atkreipti dėmesį į depresijos požymius ar Jūsų elgesio pokyčius.
- Sunkūs akių sutrikimai.
- Dantų ir periodonto sutrikimai. Rebetol kartu su (peg)interferonu alfa-2b gydytiems pacientams yra pastebėta dantų ir dantenu sutrikimų. Jūs turite kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis. Be to, kai kurie pacientai gali vėmti. Jeigu Jums ši reakcija nutinka, po to būtinai kruopščiai išsiskalaukite burną.
- Kai kurie vaikai ir paaugliai augdami nebepasieks normalaus suaugusio žmogaus ūgio.
- Padidėjęs su skydliauke susijusio hormono (TSH) kiekis vaikams ir paaugliams.

Vaikų populiacija

Jeigu rūpinatės vaiku ir gydytojas nusprendė gydymo deriniu su peginterferonu alfa-2b ar interferonu alfa-2b neatidėti iki pilnametystės, svarbu suprasti, kad gydymas šiuo deriniu skatina augimo slopinimą, kuris kai kuriems pacientams gali būti negrįžtamas.

Be to, Rebetol vartojusiems pacientams buvo pastebėti nurodyti reiškiniai:

Hemolizė. Rebetol gali sukelti raudonųjų kraujo kūnelių žūtį ir anemiją, galinčią paveikti Jūsų širdies veiklą ar pasunkinti širdies ligos simptomus.

Pancitopenija. Kartu su peginterferonu vartojamas Rebetol gali sąlygoti trombocitų bei raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą.

Norint patikrinti Jūsų kraują, inkstų ir kepenų funkciją, bus atliekami **standartiniai kraujo tyrimai**.

- Kraujo tyrimai bus atliekami reguliariai, siekiant padėti gydytojui sužinoti, ar Jūsų gydymas yra veiksmingas.
- Pagal šių tyrimų rezultatus gydytojas gali keisti ar patikslinti Jūsų ar vaiko, kuriuo Jūs rūpinatės, vartojamų kietųjų kapsulių skaičių, išrašyti kitokio dydžio pakuotę ir (arba) pakeisti gydymo trukmę.
- Jeigu sergate arba susirgote sunkia inkstų ar kepenų liga, šį gydymą reikia nutraukti.

Nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos, jei gydymo metu pasireiškia sunkios alerginės reakcijos simptomai (tokie kaip dusulys, švokštimas ar dilgėlinė).

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jūs ar vaikas, kuriuo rūpinatės:

- esate **vaisinga** moteris (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).
- esate **vyras** ir Jūsų partnerė yra vaisingo amžiaus (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).
- esate turėję **širdies** būklės sutrikimų ar sirgote širdies liga.
- be hepatito C infekcijos dar sergate kokia nors kita **kepenų** liga.
- sergate kokia nors **inkstų** liga.
- esate užsikrėtę **ŽIV** (žmogaus imunodeficito virusu) arba kada nors Jūsų imuninės sistemos veikla buvo sutrikusi.

Daugiau informacijos apie šias saugumo problemas rasite (peg)interferono alfa pakuotės lapelyje.

Priminimas: Prašome perskaityti kitų kartu su Rebetol vartojamų vaistų pakuotės lapelio skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ prieš pradėdant gydymą deriniu.

Kiti vaistai ir Rebetol

Jeigu Jūs ar vaikas, kuriuo Jūs rūpinatės, vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui:

- azatioprinas, imuninę sistemą slopinantis vaistas, kurį vartojant kartu su Rebetol gali padidėti sunkių kraujo sutrikimų atsiradimo rizika.
- vaistai nuo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) – [nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI) ir (arba) taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG)]:
 - Vartojant šį vaistą kartu su interferonu alfa ir vaistais nuo ŽIV, gali padidėti laktacidozės, kepenų nepakankamumo ir kraujo sutrikimų atsiradimo rizika (sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių, kurie perneša deguonį, skaičius, kai kurių baltųjų kraujo kūnelių, kurie kovoja su infekcija, skaičius ir kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičius).
 - Vartojant kartu su **zidovudinu** ar **stavudinu**, neaišku, ar šis vaistas pakeis šių preparatų veikimo mechanizmą. Todėl reguliariai bus tiriamas Jūsų kraujas, stiekiant įsitikinti, ar būklė dėl ŽIV infekcijos neblogėja. Jeigu jūsų būklė blogėja, gydantis gydytojas nuspręs, ar reikia keisti gydymą Rebetol. Be to, pacientams, gydomiems **zidovudinu** ir **ribavirinu** kartu su **interferonais alfa**, gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika. Todėl vartoti zidovudiną ir ribaviriną kartu su interferonais alfa nerekomenduojama.
 - Dėl laktacidozės (pieno rūgšties kiekio organizme padidėjimo) ir pankreatito rizikos, vartoti **ribavirino ir didanozino** nerekomenduojama, o **ribavirino ir stavudino** vartojimo reikia vengti.
 - Pacientams, infekuotiems pažengusia kepenų liga ir gydomiems SARG, gali padidėti kepenų funkcijos sutrikimo rizika. Papildomo gydymo interferonu alfa ar derinyje su ribavirinu skyrimas gali padidinti riziką šiam pacientų pogrupiui.

Priminimas: Prašome perskaityti kitų kartu su Rebetol vartojamų vaistų Pakuotės lapelio skyrių „Kiti vaistai“ prieš pradėdant gydytis jais ir šiuo vaistu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate **nėščia**, šio vaisto vartoti negalima. Jis gali būti labai žalingas Jūsų negimusiam vaikui (embrionui).

Tiek moterys, tiek vyrai turi imtis **ypatingų saugumo priemonių** nėštumo galimybei išvengti:

- Jei esate vaisingo amžiaus **mergina** arba **moteris**:
Prieš pradėdant gydymą, kiekvieną mėnesį gydymo metu ir devynis mėnesius nutraukus gydymą turite atlikti nėštumo testą, kad įsitikintumėte, kad nesate nėščia. Jūs turite naudoti patikimas kontracepcijos priemones gydymo metu ir 9 mėnesius po paskutinės suvartotos dozės. Tai turi būti aptarta su Jūsų gydytoju.
- **Vyrams**:
Neturėkite lytinių santykių su nėščia moterimi arba jų metu **naudokite prezervatyvą**. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters kūną.
Jei Jūsų partnerė nėra nėščia, bet vaisingo amžiaus, ji kas mėnesį gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo nutraukimo turi tikrintis dėl nėštumo.
Jūs arba Jūsų partnerė turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones gydymo Rebetol metu ir 6 mėnesius nutraukus gydymą. Tai turi būti aptarta su Jūsų gydytoju (žr. „Rebetol vartoti negalima“).

Jei esate **žindanti moteris**, Jums šio vaisto vartoti negalima. Prieš pradėdamos vartoti šį vaistą, nutraukite maitinimą krūtimi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti arba valdyti mechanizmus neveikia, tačiau kiti kartu su Rebetol vartojami vaistai gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Todėl nevairuokite transporto priemonių ir nedirbkite su technine įranga, jei gydantis jaučiatės pavargę, mieguisti ar sutrikę.

Rebetol sudėtyje yra benzilo alkoholio (E 1519)

Kiekviename šio vaisto mililitre yra 0,5 mg benzilo alkoholio.

Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu sergate kepenų arba inkstų ligomis, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąją metabolinę acidozę).

Rebetol sudėtyje yra propilenglikolio (E 1520)

Kiekviename šio vaisto tirpalo mililitre yra 100,3 mg propilenglikolio.

Rebetol sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto mililitre yra 23,8 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,19 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Rebetol sudėtyje yra natrio benzoato (E 211)

Kiekviename šio vaisto tirpalo mililitre yra 1 mg natrio benzoato.

Rebetol sudėtyje yra sorbitolio (E 420)

Kiekviename šio vaisto tirpalo mililitre yra 142 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs (ar Jūsų vaikas) netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaldyti fruktozės, prieš vartodami šio vaisto (ar prieš duodami jo Jūsų vaikui), pasitarkite su gydytoju.

Rebetol sudėtyje yra sacharozės

Jei gydytojas yra Jums sakęs, kad **netoleruojate kai kurių angliavandenių**, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Sacharozė gali kenkti dantims.

3. Kaip vartoti RebetolBendra informacija apie šio vaisto vartojimą

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nevartokite daugiau vaisto, nei paskirta, ir vartokite tiek laiko, kiek paskirta.

Gydantis gydytojas pagal tai, kiek sveriate Jūs ar vaikas, kuriuo rūpinatės, nustatė reikiamą šio vaisto dozę.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozavimas vyresniems kaip 3 metų vaikams ir paaugliams priklauso nuo paciento kūno masės ir kartu vartojamų vaistų. Rekomenduojamoji Rebetol dozė, vartojant kartu su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b, yra nurodyta lentelėje toliau.

Rebetol geriamasis tirpalas		
Įprastos dozės vyresniems kaip 3 metų vaikams ir paaugliams, vartojant derinyje su interferonu alfa-2b arba peginterferonu alfa-2b		
Jei pacientas sveria tiek kg	Pamatuokite ir duokite šią dozę išgerti	
	Rytinė dozė	Vakarinė dozė
10–12	2 ml	2 ml
13–14	3 ml	2 ml
15–17	3 ml	3 ml
18–20	4 ml	3 ml
21–22	4 ml	4 ml

23–25	5 ml	4 ml
26–28	5 ml	5 ml
29–31	6 ml	5 ml
32–33	6 ml	6 ml
34–36	7 ml	6 ml
37–39	7 ml	7 ml
40–41	8 ml	7 ml
42–44	8 ml	8 ml
45–47	9 ml	8 ml

1. Matavimas:

Dozę galite pamatuoti pateiktu geriamojo tirpalo dozavimo švirkštu.

Plastikinis švirkštas geriamojo tirpalo dozavimui sudarytas iš dviejų dalių – nepermatomo bidono ir balto matuojamojo stūmoklio, telpančio į bidoną.

Stūmoklis sugraduotas 0,5 ml žymomis nuo 1,5 ml (stūmoklio pačiame viršuje) iki 10 ml pabaigoje.



A. Patalpinkite sudėtą dozavimo švirkštą į Rebetol geriamojo tirpalo butelį.



B. Laikydami švirkšto galą tirpale, patraukite stūmoklį. Kai švirkštas pradės pildytis tirpalu, pamatysite, kaip stūmoklio skaičiai pradeda kilti aukštin, pvz., 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml ir t.t.

Priminimas: Jūsų gydytojas galėjo pakeisti vaisto kiekį, remiantis paskutiniais tyrimų rezultatais.

C. Traukite stūmoklį tol, kol perskaitysite Jūsų dozei reikalingą ml skaičių.

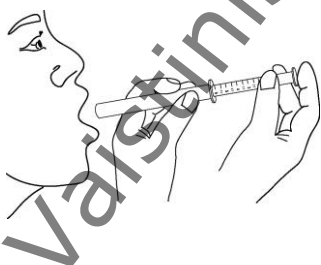
D. Ištraukite geriamąjį švirkštą iš butelio ir patikrinkite, ar reikalinga dozė atsirado švirkšto dugne. Jei pritraukėte per daug ar per mažai tirpalo, mėginkite iš naujo, kol gausite reikiamą kiekį.

2. Švirkštimas:

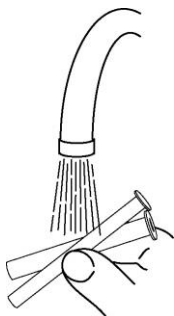
Pasistenkite geriamuoju švirkštu nepaliesi burnos iš vidaus.

Laikykite švirkštą atkreiptą į burną ir, spausdami stūmoklį, sušvirkškite dozę į savo burną (ar burną paciento, kuriuo Jūs rūpinatės).

Nurykite vaisto dozę.



3. Plovimas:



Jei švirkštas palietė burną iš vidaus, praplaukite švirkštą vandeniu prieš vėl patalpindami į butelį.

Po kiekvieno vartojimo, norint išvengti sulipimo, švirkštą reikia praskalauti vandeniu.

4. Vaisto vartojimas:

Susišvirkškite ar sušvirkškite į burną paskirtas dozes ryte ir vakare, vartokite su maistu.

Priminimas: Šis vaistas yra vartojamas kartu su kitais vaistais hepatito C infekcijos gydymui. Norėdami žinoti visą informaciją, būtinai perskaitykite kitų derinyje su Rebetol vartojamų vaistų Pakuotės lapelio skyrių „Kaip vartoti“.

Pavartojus per didelę Rebetol dozę

Kuo greičiau praneškite Jus gydančiam gydytojui ar vaistininkui.

Pamiršus pavartoti Rebetol

Praleistą dozę suvartokite / duokite vartoti tą pačią dieną, kuo greičiau. Jeigu praėjo visa diena, pasitarkite su gydančiu gydytoju. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, vartojamas kartu su kitais vaistais, kaip ir visi vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ir ne visi šalutiniai poveikiai gali pasireikšti, tačiau jei taip atsitiktų, Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Šiame skyriuje išvardyti šalutinio poveikio atvejai buvo nustatyti pirmiausia tada, kai ribavirino buvo vartojama kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra interferono.

Informacija apie kitų vaistų, kurie vartojami derinyje su ribavirinu, sukliamą šalutinį poveikį taip pat nurodyta šių vaistų pakuotės lapeliuose.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebite bet kurį iš šių nepageidaujamų poveikių sudėtinio gydymo derinyje su kitais vaistais, metu:

- krūtinės skausmas ir nuolatinis kosulys; širdies plakimo pokyčiai, alpimas;
- sumišimas, prislėgta nuotaika, mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys, bandymas nusiziudyti, mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę;
- sustingimo ir dilgčiojimo pojūtis;
- sunkumas užmigti, galvoti ar susikoncentruoti;
- stiprus pilvo skausmas, juodos arba į dervą panašios išmatos, kraujas išmatose ar šlapime;
- apatinės nugaros dalies ar šono skausmas;
- skausmingas, apsunkintas šlapinimasis;
- stiprus kraujavimas iš nosies;
- karščiavimas arba šaltkrėtis, pasireiškiantis praėjus kelioms savaitėms po gydymo;
- regėjimo ar klausos sutrikimai;
- stiprus odos bėrimas ar paraudimas.

Vaikai ir paaugliai

Gydant vaikus ir paauglius šio vaisto ir interferono alfa-2b preparato deriniu, buvo pastebėti šie nepageidaujami poveikiai.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (tai gali sukelti nuovargį, dusulį, galvos svaigimą), sumažėjęs neutrofilų skaičius (dėl to tampate imlesni įvairioms infekcijoms),
- skydliaukės aktyvumo sumažėjimas (dėl to galite jaustis pavargę, prislėgtos nuotaikos, padidėti jautrumas šalčiui ir atsirasti kiti simptomai),
- prislėgta nuotaika ar irzlumas, sunkumas skrandyje, prasta savijauta, nuotaikos svyravimai, nuovargis, sunkumas užmigti ir miegoti, virusų infekcija, silpnumas,
- viduriavimas, galvos svaigimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, galvos skausmas, apetito netekimas arba padidėjimas, svorio netekimas, augimo (ūgio ir svorio) sulėtėjimas, skausmas dešiniajame šone ties šonkauliais, faringitas (gerklės skausmas, šaltkrėtis, pilvo skausmas, vėmimas),
- odos sausumas, plaukų slinkimas, sudirginimas, niežėjimas, raumenų skausmas, raumenų maudimas, sąnarių ir raumenų skausmas, bėrimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kraujo krešėjimo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali sukelti lengvą kraujosruvų atsiradimą ir spontanišką kraujavimą,
- trigliceridų kiekio kraujyje padidėjimas, šlapimo rūgšties kiekio kraujyje padidėjimas (kaip sergant podagra), skydliaukės aktyvumo padidėjimas (tai gali sukelti nervingumą, karščio netoleravimą ir padidėjusį prakaitavimą, svorio netekimą, širdies plakimą, virpėjimą),
- sujaudinimas, pyktis, agresyvus elgesys, elgesio sutrikimas, sunku susikoncentruoti, emocinis nestabilumas, alpimas, nerimo ar nervingumo jausmas, šalčio pojūtis, sumišimas, neramumas, mieguistumas, domėjimosi ir dėmesio stoka, nuotaikos pokyčiai, skausmas, bloga miego kokybė, lunatizmas, bandymas nusižudyti, sunku miegoti, neįprasti sapnai, noras žaloti save,
- bakterinės infekcijos, peršalimas, grybelinė infekcija, nenormalus matymas, akių sausumas ar ašarojimas, ausų infekcija, akių sudirginimas arba skausmas, arba infekcija, skonio pokyčiai, balso pokyčiai, pūslelinė, kosulys, dantenų uždegimas, kraujavimas iš nosies, nosies sudirginimas, burnos skausmas, faringitas (gerklės skausmas), dažnas kvėpavimas, kvėpavimo takų infekcijos, skeldinčios lūpos ir įskilimai burnos kampučiuose, dusulys, sinusitas, čiaudulys, burnos opelės, liežuvio opelės, nosies užgulimas arba sloga, gerklės skausmas, dantų skausmas, dantų abscesas, dantų sutrikimas, vertigo (sukimosi pojūtis), silpnumas,
- krūtinės skausmas, karščio pylimas, širdies plakimas (stiprus širdies plakimas), dažnas širdies plakimas,
- nenormali kepenų funkcija,
- rūgšties refluksas, nugaros skausmas, šlapinimasis lovoje, vidurių užkietėjimas, gastroezofaginis ar tiesiosios žarnos sutrikimas, šlapimo ar išmatų nelaikymas, padidėjęs apetitas, skrandžio ir žarnyno sienelių uždegimas, nevirškinimas, skystos išmatos,
- šlapinimosi sutrikimai, šlapimo trakto infekcija,
- sunkios, nereguliarios menstruacijos ar jų nebuvimas, nenormaliai gausios ar užsitęsios menstruacijos, makšties sutrikimas, makšties uždegimas, sėklidžių skausmas, vyriškų kūno požymių atsiradimas,
- aknė, kraujosruvos, egzema (odos uždegimas, paraudimas, niežėjimas ir sausumas, gali būti šlapiuojantys pažeidimai), padidėjęs arba sumažėjęs jautrumas odos lietimui, padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs raumenų judrumas, raumenų įsitempimas, galūnių skausmas, nagų sutrikimas, sustingimo ar dilgčiojimo pojūtis, odos blyškumas, bėrimas su iškilusiais taškiniais pažeidimais, rankų virpėjimas, odos paraudimas ar sutrikimas, odos spalvos pakitimas, odos jautrumas saulės šviesai, odos žaizdos, patinimas dėl skysčių susikaupimo, sutinę liaukos (sutinę limfmazgiai), drebulys, navikas (nepatikslingas).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- nenormalus elgesys, emocinis sutrikimas, baimė, košmarai,
- akių vokų vidinės dalies gleivinės kraujavimas, neryškus matymas, mieguistumas, šviesos

- netoleravimas, akių niežėjimas, veido skausmas,
- diskomfortas krūtinėje, apsunkintas kvėpavimas, plaučių infekcija, diskomfortas nosyje, pneumonija, švokštimas,
- žemas kraujospūdis,
- kepenų padidėjimas,
- skausmingos menstruacijos,
- išangės niežėjimas (spalinės arba askaridės), pūslinis bėrimas (juostinė pūslelinė), sumažėjęs jautrumas lietimui, raumenų trūkčiojimas, odos skausmas, blyškumas, odos lupimasis, paraudimas, patinimas.

Suaugusieji

Rebetol vartojimas derinyje su tiesioginio poveikio antivirusinėmis medžiagomis

Kai šis vaistas klinikinių tyrimų metu su suaugusiais pacientais buvo vartojamas derinyje su kitais vaistais, skirtais hepatitui C gydyti (dar vadinamais tiesioginio poveikio antivirusinėmis medžiagomis), su šiuo vaistu susijęs šalutinis poveikis, apie kurį pranešta dažniausiai, buvo anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis), pykinimas, vėmimas, nuovargis, nemiga (sunkumas užmigti), kosulys, dusulys, niežulys ir išbėrimas.

Šis papildomas *šalutinis poveikis* buvo pastebėtas **suaugusiesiems (bet ne vaikams)**, vartojusiems šio vaisto ir interferono alfa derinį.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs tam tikrų kraujo kūnelių, vadinamų leukocitais, skaičius, kurie padeda kovoti su infekcijomis, per didelis cukraus kiekis kraujyje, mažas kalcio kiekis kraujyje,
- amnezija, verkimas, dantenu kraujavimas, pojūtis, kad nualps, pyktis, atminties sutrikimas, proto sutrikimas,
- širdies ūžesiai (nenormalūs širdies plakimo garsai), apsunkintas kvėpavimas, žemas arba aukštas kraujospūdis,
- neryškus matymas, klausos pokyčiai, skambėjimas ausyse, ausų skausmas, pilvo išpūtimas, liežuvio deginimo pojūtis, skonio pokytis, skonio netekimas, burnos sausumas, migrena, neproduktyvus kosulys, troškulys,
- nenormalus šlapimas, didesnis šlapimo kiekis nei įprastai,
- gaubtinės žarnos sudirginimas, prostatos liaukos sudirginimas, dujos žarnyne (pūtimas),
- gelta (geltona oda),
- kiaušidžių sutrikimas, krūties skausmas, domėjimosi seksu stoka arba nesugebėjimas juo užsiimti, erekcijos problemos,
- nenormali plaukų tekstūra, artritas, psoriazė, raumenų spazmas, paburkusios ar sutinusios rankos ir kulknys, veido sutinimas, svyravimas einant, organizmo išskyrų sutrikimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- nesančių vaizdinių girdėjimas arba matymas,
- širdies priepuolis, panikos priepuolis,
- padidėjusio jautrumo reakcija vaistui,
- kasos uždegimas, kaulų skausmas, cukrinis diabetas,
- raumenų silpnumas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- traukuliai (konvulsijos),
- pneumonija,
- reumatoidinis artritas, inkstų problemos,
- tamsios išmatos arba su krauju, intensyvus pilvo skausmas,
- sarkoidozė (liga, pasireiškianti nuolatiniu karščiavimu, svorio netekimu, sąnarių skausmu ir patinimu, odos pažeidimais ir sutinusiomis tonzilėmis),
- vaskulitas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10000 pacientų):

- savižudybė
- insultas (cerebrovaskulinis reiškiny),

Nepageidaujami poveikiai, kurių dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę,
- manija (per didelis arba neturintis pagrindo entuziazmas),
- perikarditas (širdies sienelės uždegimas), perikardo efuzija (skysčio susikaupimas, kuris atsiranda tarp perikardo (širdies sienelės) ir širdies),
- pakitusi liežuvio spalva.

Bandymų žaloti save nustatyta tarp suaugusiųjų, vaikų ir paauglių.

Šis vaistas kartu su alfa-interferonu taip pat gali sukelti:

- aplazinę anemiją, gryną eritropoezės ląstelių aplaziją (būklė, kai organizme nebevyksta arba sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių gamyba): tai sukelia sunkią anemiją, pasireiškiančią neįprastu nuovargiu ir energijos stygiu,
- haliucinacijas,
- viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekciją,
- kasos uždegimą,
- sunkius bėrimus, kurie gali būti susiję su pūslių atsiradimu burnoje, nosyje, akių ir kitose gleivinėse (daugiaformė eritema, Stivens-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (paviršinio odos sluoksnio pūslės ir lupimasis).

Šie nepageidaujami poveikiai pasireiškė vartojant šį vaistą kartu su interferonu alfa:

- nenormalios mintys, neegzistuojančių vaizdinių girdėjimas arba matymas, pakitusi proto būklė, dezorientacija,
- angioedema (rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų burnos ar gerklės patinimas, kuris gali apsunkinti rijimą ar kvėpavimą),
- Vogt-Koyanagi-Harada sindromas (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pažeidžiantis akis, ausų odą ir būgnelius, galvos ir nugaros smegenis),
- bronchų susiaurėjimas ir anafilaksija (sunki, viso kūno alerginė reakcija), nuolatinis kosulys,
- akių sutrikimai, įskaitant tinklainės pažeidimą, tinklainės arterijos obstrukciją, regos nervo uždegimą, akies patinimą, „medvilnės plaušelius“ (baltas tinklainės nuosėdas),
- padidėjęs pilvo plotas, rėmuo, sutrikusi peristaltika ar skausminga peristaltika,
- ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant dilgėlinę (pūškles), kraujosruvas, intensyvių galūnių skausmą, kojos ar šlaunies skausmą, judėjimo amplitudės sumažėjimas, nelankstumas, sarkoidozė (liga, pasireiškianti nuolatiniu karščiavimu, svorio netekimu, sąnarių skausmu ir sutinimu, odos pažeidimais ir sutinusiomis liaukomis).

Rebetol kartu su pėgintiferonu alfa-2b ar interferonu alfa-2b gali sukelti:

- tamsaus, drumsto arba nenormalios spalvos šlapimo atsiradimą,
- pasunkėjusį kvėpavimą, širdies ritmo pakitimus, krūtinės skausmą, kairės rankos skausmą, plintantį žemyn, žandikaulio skausmą,
- sąmonės netekimą,
- veido raumenų nevaldymą, suglebimą ar jėgos netekimą, jutimo netekimą,
- regėjimo netekimą.

Jūs ar Jūsų globėjas turi nedelsiant paskambinti gydytojui, jei Jums pasireiškia bet kuris minėtas šalutinis poveikis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rebetol

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos. Atidarius buteliuką, geriamąjį tirpalą galima vartoti 1 mėnesį.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Pakitus tirpalo išvaizdai, šio vaisto nevertokite, prieš tai nepasitarę su gydytoju ar vaistininku.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rebetol sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ribavirinas 40 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas, bevandenė citrinų rūgštis, natrio benzoatas (E 211), glicerolis, sacharozė, skystas sorbitolis (galintis kristalizuotis) (E 420), propilenglikolis (E 1520), išgrynintas vanduo, natūralios ir dirbtinės kramtomosios gumos skonį suteikiančios medžiagos, kurių sudėtyje yra benzilo alkoholio (E 1519) ir propilenglikolio.

Rebetol išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis tirpalas yra supilstytas į gintaro spalvos stiklinius 118 ml talpos buteliukus, kuriuose yra po 100 ml geriamojo tirpalo.

Pakuotėje yra 10 ml tūrio geriamasis švirkštas, skirtas dozei pamatuoti.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas