

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rebetol 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg ribavirina.

Pomožne snovi: ena trda kapsula vsebuje 40 mg laktoze monohidrata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bele, neprozorne in imajo natisnjen napis z modrim črnilom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rebetol je indicirano za zdravljenje okužbe z virusom kroničnega hepatitisa C (HCV) pri odraslih, otrocih starejših od 3 let in mladostnikih in ga morate uporabljati izključno v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b. Zdravila Rebetol ne smete uporabljati v monoterapiji.

Ni podatkov o varnosti ali učinkovitosti uporabe zdravila Rebetol skupaj z drugimi oblikami interferona (tj. ne alfa-2b).

Predhodno nezdravljeni bolniki

Odrasli bolniki: Rebetol je indiciran v kombinaciji s interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki predhodno še niso bili zdravljeni, nimajo jetrne dekompenzacije, imajo zvišano vrednost alanin-aminotransferaze (ALT) in so pozitivni na ribonukleinsko kislino virusa hepatitisa C (HCV-RNA). V kombinirano zdravljenje s peginterferonom alfa-2b so vključeni tudi bolniki s kompenzirano cirozo in/ali tisti, ki imajo klinično stabilno okužbo s HIV (glejte poglavje 4.4).

Otroci stari 3 leta ali več in mladostniki: Zdravilo Rebetol je indicirano za kombinirano terapijo s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b za zdravljenje otrok, starih 3 leta ali več in mladostnikov, ki imajo predhodno nezdravljen kronični hepatitis C brez jetrne dekompenzacije in pozitiven izvid na HCV-RNA.

Ko se odločate, ali boste pri posameznem bolniku uvedli ali odložili zdravljenje do odrasle dobe, je pomembno upoštevati, da kombinirana terapija povzroči zastoj rasti. Ni gotovo, da bo omenjena zavora rasti reverzibilna.

Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta za vsak primer posebej (glejte poglavje 4.4).

Predhodno zdravljeni bolniki

Odrasli bolniki: Rebetol je indiciran v kombinaciji z interferonom alfa-2b za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so se predhodno odzvali (z normalizacijo vrednosti ALT na koncu zdravljenja) na monoterapijo z interferonom alfa, a se je bolezen kasneje ponovila. Zdravilo Rebetol je v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, pri katerih je bilo prejšnje zdravljenje z interferonom alfa (pegiliranim ali nepegiliranim) samim ali v kombinaciji z ribavirinom neuspešno (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in spremljati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s kroničnim hepatitisom C.

Zdravilo Rebetol morate uporabljati v kombinaciji bodisi s peginterferonom alfa-2b ali z interferonom alfa-2b.

Prosimo, da gledate tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC) za peginterferon alfa-2b ali interferon alfa-2b za podatke o predpisovanju teh dveh zdravil.

Dajanje odmerka

Odmerek zdravila Rebetol se določi na podlagi bolnikove telesne mase. Kapsule zdravila Rebetol naj jemlje bolnik peroralno vsak dan v dveh deljenih odmerkih (zjutraj in zvečer) s hrano.

Odrasli bolniki:

Odmerek zdravila Rebetol se določi na podlagi bolnikove telesne mase (**Preglednica 1**). Zdravilo Rebetol morate uporabljati v kombinaciji bodisi s peginterferonom alfa-2b (1,5 mikrograma/kg na teden) ali z interferonom alfa-2b (3 milijone mednarodnih enot (mio i.e.) trikrat na teden). Izbira režima kombiniranega zdravljenja je odvisna od značilnosti bolnika, izbira terapevtske sheme pa mora temeljiti na pričakovani učinkovitosti in varnosti kombinirane terapije za vsakega posameznega bolnika (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 1 Odmerek zdravila Rebetol na podlagi telesne mase pri bolnikih okuženih samo s HCV ali HCV/HIV in kateremkoli genotipu		
Telesna masa bolnika (kg)	Dnevni odmerek zdravila Rebetol	Število 200 mg kapsul
< 65	800 mg	4 ^a
65 – 80	1.000 mg	5 ^b
81 – 105	1.200 mg	6 ^c
> 105	1.400 mg	7 ^d

a: 2 zjutraj, 2 zvečer

b: 2 zjutraj, 3 zvečer

c: 3 zjutraj, 3 zvečer

d: 3 zjutraj, 4 zvečer

Rebetol kapsule v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b:

Dolžina zdravljenja – predhodno nezdravljeni bolniki

Predvidljivost trajnega virološkega odziva: Pri bolnikih, okuženih z virusom genotipa 1, ki ne dosežejo nemerljive koncentracije HCV-RNA ali ne dosežejo virološkega odziva v 4 ali 12. tednu zdravljenja, je verjetnost, da bodo razvili trajen virološki odziv izredno majhna, zato je treba oceniti, ali je pri njih morda bolj smiselna ukinitvev zdravila (glejte tudi poglavje 5.1).

- **Genotip 1:**

- Bolniki, ki imajo nemerljivo koncentracijo HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja, naj nadaljujejo z zdravljenjem še eno 9-mesečno obdobje (t.j. skupaj 48 tednov).
- Pri bolnikih, ki imajo merljivo koncentracijo HCV-RNA, vendar je pri njih do 12. tedna zdravljenja prišlo do zmanjšanja koncentracije za ≥ 2 log v primerjavi z začetnimi vrednostmi, pa je treba oceno ponoviti v 24. tednu zdravljenja in če postane do tedaj koncentracija HCV-RNA nemerljiva, naj nadaljujejo z zdravljenjem do polnega ciklusa

(t.j. za skupaj 48 tednov). Če pa je koncentracija HCV-RNA pri njih še vedno merljiva tudi v 24. tednu zdravljenja, premislite o ukinitvi zdravljenja.

- V podskupini bolnikov, ki so okuženi z virusom genotipa 1 in imajo majhno virusno obremenitev (< 600.000 i.e./ml) ter katerih izvidi na HCV-RNA postanejo negativni v 4. tednu zdravljenja in so še vedno negativni v 24. tednu zdravljenja, lahko zdravljenje bodisi ustavite po ciklusu terapije v 24. tednu, ali pa ga nadaljujete še za dodatnih 24 tednov (tako da bo skupno trajanje zdravljenja 48 tednov). Skupna dolžina zdravljenja 24 tednov pa je lahko povezana z večjim tveganjem za relaps kot pri skupni dolžini zdravljenja 48 tednov (glejte poglavje 5.1).

- **Genotip 2 ali 3:** Priporočljivo je, da vse bolnike zdravite 24 tednov, razen pri tistih, ki imajo sočasno okužbo s HCV in HIV. Pri njih naj zdravljenje traja 48 tednov.
- **Genotip 4:** Na splošno velja, da je bolnike, okužene z virusom genotipa 4, težje zdraviti. Omejeni podatki iz študij (n=66) kažejo, da so ti bolniki primerni za enako dolžino zdravljenja kot pri genotipu 1.

Dolžina zdravljenja pri bolnikih s sočasno okužbo s HCV in HIV

Priporočena dolžina zdravljenja z zdravilom Rebetol glede na telesno maso (glejte **Preglednico 1**), pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV in HIV, znaša 48 tednov, ne glede na genotip.

Napovedovanje odziva oziroma odsotnosti odziva na zdravljenje pri bolnikih, ki imajo sočasno okužbo s HCV in HIV

Raziskave so pokazale, da je zgodnji virološki odziv do 12. tedna zdravljenja, ki je opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena za 2 log točki ali doseganje nemerljive količine RNA virusa HCV v serumu, dober napovednik stalnega odziva na zdravljenje. Negativna napovedna vrednost stalnega virološkega odziva pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV in HIV in so se zdravili z zdravilom Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, je bila 99 % (67/68, študija 1) (glejte poglavje 5.1), medtem ko so 50 % pozitivno napovedno vrednost (52/104, študija 1) opazili pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV in HIV in so prejeli kombinirano terapijo.

Trajanje zdravljenja - ponovno zdravljenje

Predvidljivost stalnega virološkega odziva: Vsi bolniki ne glede na genotip, ki so imeli v 12. tednu serumske vrednosti HCV-RNA pod mejo detekcije, morajo prejemati terapijo 48 tednov. Pri ponovno zdravljenih bolnikih, ki v 12. tednu niso imeli virološkega odziva (npr. vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije), pa je malo verjetno, da bodo po 48 tednih zdravljenja dosegli stalni virološki odziv (glejte tudi poglavje 5.1).

Pri bolnikih z genotipom 1, ki se niso odzvali na prejšnje zdravljenje, še niso proučili trajanja ponovnega zdravljenja, ki bi bilo daljše od 48 tednov, pri kombinirani terapiji s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom.

Rebetol kapsule v kombinaciji z interferonom alfa-2b:

Dolžina zdravljenja: Na podlagi izsledkov kliničnih preskušanj je priporočljivo zdraviti bolnike vsaj šest mesecev. V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolnike zdravili eno leto, se je izkazalo, da je pri bolnikih, pri katerih po šestih mesecih zdravljenja ni virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije), zelo malo verjetno, da bodo razvili trajen virološki odziv (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije šest mesecev po prekinitvi zdravljenja).

- **Genotip 1:** Pri bolnikih, ki imajo po šestih mesecih zdravljenja negativno vrednost HCV-RNA, morate z zdravljenjem nadaljevati še šest mesecev (tj. skupaj eno leto).

- Genotipi ne-1: Odločitev o nadaljšanju terapije na eno leto pri bolnikih z negativno vrednostjo HCV-RNA po šestih mesecih zdravljenja mora temeljiti na drugih prognostičnih dejavnikih (npr. starost > 40 let, moški spol, premostitvena fibroza).

Otroci, stari 3 leta in več in mladostniki:

Opomba: Za bolnike, ki tehtajo < 47 kg ali ne morejo pogoltniti kapsule, glejte SPC za zdravilo Rebetol 40 mg/ml peroralna raztopina.

Odmerek za otroke in mladostnike se za zdravilo Rebetol določi na podlagi bolnikove telesne mase in za peginterferon alfa-2b in interferon alfa-2b na podlagi bolnikove telesne površine.

Odmerek za dajanje pri kombinirani terapiji z peginterferonom alfa-2b:

Priporočen odmerek peginterferona alfa-2b je $60\mu\text{g}/\text{m}^2$ na teden, subkutano v kombinaciji z zdravilom Rebetol 15 mg/kg na dan (**Preglednica 2**).

Odmerek za dajanje pri kombinirani terapiji z interferonom alfa-2b:

V kliničnih študijah izvajanih s to poulacijo sta se ribavirin in interferon alfa-2b uporabljala v odmerku 15 mg/kg/dan in 3 milijone mednarodnih enot (mio i.e.)/ m^2 trikrat na dan (**Preglednica 2**).

Preglednica 2 Odmerek zdravila Rebetol na podlagi telesne mase, ko se uporablja v kombinirani terapiji z interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b pri otrocih in mladostnikih		
Telesna masa bolnika (kg)	Dnevni odmerek zdravila Rebetol	Število 200 mg kapsul
47 – 49	600 mg	3 kapsule ^a
50 – 65	800 mg	4 kapsule ^b
> 65	Glede na preglednico odmerjanja za odrasle (Preglednica 1)	

a: 1 zjutraj, 2 zvečer

b: 2 zjutraj, 2 zvečer

Dolžina zdravljenja pri otrocih in mladostnikih

- Genotip 1: Priporočena dolžina zdravljenja je 1 leto. Na podlagi ekstrapolacije iz kliničnih podatkov o kombinirani terapiji s standardnim interferonom pri pediatričnih bolnikih (negativna napovedna vrednost za uporabo interferona alfa-2b z zdravilom Rebetol je 96 %) lahko sklepamo, da je pri tistih bolnikih, ki niso dosegli virološkega odziva do 12. tedna, zelo majhna verjetnost, da bodo kdaj dosegli trajni virološki odziv. Zato je priporočljivo, da otrokom in mladostnikom, ki prejemajo kombinacijo interferona alfa-2b (pegiliranega ali nepegiliranega) in zdravila Rebetol, ukinete terapijo, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za $< 2 \log_{10}$ v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem oziroma če imajo v krvi merljivo količino HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja.
- Genotip 2 ali 3: Priporočena dolžina zdravljenja je 24 tednov.
- Genotip 4: V kliničnem preskušanju peginterferona alfa-2b in zdravila Rebetol so zdravili le 5 otrok in mladostnikov z genotipom 4. Priporočena dolžina zdravljenja je 1 leto. Priporočljivo je, da otrokom in mladostnikom, ki prejemajo kombinacijo peginterferona alfa-2b in zdravila Rebetol, ukinete terapijo, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za $< 2 \log_{10}$ v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem oziroma če imajo v krvi merljivo količino HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja.

Prilaganje odmerka za vse bolnike

Če se med zdravljenjem z zdravilom Rebetol in peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b pojavijo hude neželene reakcije ali nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav, odmerek vsakega zdravila po potrebi prilagajajte, dokler neželene reakcije ne izginejo. V kliničnih preskušanjih so pripravili smernice za prilagajanje odmerka (glejte Smernice za prilagajanje odmerka, **Preglednica 3**). Ker je upoštevanje terapije lahko pomembno za izid zdravljenja, naj bo odmerek čimbliže priporočenemu standardnemu odmerku, saj ni mogoče izključiti morebitnega negativnega vpliva zmanjšanja odmerka ribavirina na učinkovitost zdravljenja.

Preglednica 3 Smernice za prilagajanje odmerka, ki temeljijo na laboratorijskih vrednostih			
<u>Laboratorijske vrednosti</u>	Zmanjšajte le dnevni odmerek zdravila Rebetol (glejte opombo 1), če:	Zmanjšajte le odmerek peginterferona alfa-2b ali interferona alfa-2b (glejte opombo 2), če:	Prekinite kombinirano terapijo, ko so vrednosti testov kot je navedeno spodaj: **
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Odrasli: Hemoglobin pri: bolnikih s stabilno srčno boleznijo v anamnezi Otoci in mladostniki: se ne nanaša na ta primer (glejte poglavje 4.4)	≥ 2 g/dl zmanjšanje vrednosti hemoglobina med katerikoli 4-tedenskim obdobjem med zdravljenjem (stalno zmanjšanje odmerka)		< 12 g/dl po 4 tednih zmanjševanja odmerka
Levkociti	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Nevtrofilci	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombociti	-	< 50 x 10 ⁹ /l (odrasli) < 70 x 10 ⁹ /l (otroci in mladostniki)	< 25 x 10 ⁹ /l (odrasli) < 50 x 10 ⁹ /l (otroci in mladostniki)
Bilirubin – direktni	-	-	2,5 x ZMN*
Bilirubin – indirektni	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (odrasli) > 5 mg/dl (za > 4 tedne) (otroci in mladostniki zdravljeni z interferonom alfa-2b) ali > 4 mg/dl (za > 4 tedne) (otroci in mladostniki zdravljeni s peginterferonom alfa-2b)
Serumski kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Kreatininski očistek	-	-	Zdravilo Rebetol

			ukinite, če se vrednost CrCl zmanjša pod 50 ml/minuto
Alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST)	-	-	2 x začetna vrednost in > 10 x ZMN* ali 2 x začetna vrednost in > 10 x ZMN*

* Zgornja meja normale

** Glejte SPC za peginterferon alfa-2b in interferon alfa-2b za prilagajanje odmerkov in prekinitev terapije.

Opomba 1: Prvo zmanjšanje odmerka zdravila Rebetol pri odraslih bolnikih naj bo za 200 mg/dan (razen pri bolnikih, ki prejema 1.400 mg - pri njih odmerka zmanjšajte za 400 mg/dan). Če je potrebno, lahko opravite tudi drugo zmanjšanje odmerka zdravila Rebetol za dodatnih 200 mg/dan. Bolniki, katerih odmerka zdravila Rebetol je zmanjšan na 600 mg na dan, naj prejmejo po eno 200 mg kapsulo zjutraj in dve 200 mg kapsuli zvečer.

Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Rebetol in peginterferonom alfa-2b, naj bo prvo zmanjšanje odmerka zdravila Rebetol na 12 mg/kg na dan, drugo zmanjšanje odmerka zdravila Rebetol pa na 8 mg/kg na dan.

Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Rebetol in interferonom alfa-2b, pa odmerka zdravila Rebetol zmanjšajte na 7,5 mg/kg na dan.

Opomba 2: Pri odrasli bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rebetol in peginterferon alfa-2b naj bo prvo zmanjšanje odmerka peginterferona alfa-2b na 1 µg/kg na teden. Če je potrebno, lahko opravite tudi drugo zmanjšanje odmerka peginterferon alfa-2b in sicer na 0,5 µg/kg na teden.

Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Rebetol in peginterferonom alfa-2b, naj bo prvo zmanjšanje odmerka peginterferona alfa-2b na 40 µg/m² na teden in drugo zmanjšanje odmerka peginterferona alfa-2b na 20 µg/m² na teden.

Pri odraslih bolnikih ter pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Rebetol in interferonom alfa-2b, zmanjšajte odmerka interferona alfa-2b na polovico.

Posebne skupine bolnikov

Uporaba pri ledvični okvari: Farmakokinetika ribavirina je spremenjena pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic zaradi zmanjšanja navideznega očistka kreatinina pri teh bolnikih (glejte poglavje 5.2). Zato je priporočljivo, da pri vseh bolnikih pred pričetkom jemanja zdravila Rebetol ovrednotite delovanje ledvic. Bolnikov, pri katerih je očistek kreatinina < 50 ml/min, ne smete zdraviti z zdravilom Rebetol (glejte poglavje 4.3). Pri preiskovancih z okvarjeno ledvično funkcijo je potrebno bolj skrbno spremljanje, da ugotovite morebiten nastanek anemije. Če se vrednost kreatinina v serumu zviša nad 2,0 mg/dl (glejte **Preglednico 3**), morate zdravljenje z zdravili Rebetol in peginterferon alfa-2b oz. interferon alfa-2b prekiniti.

Uporaba pri jetrni okvari: Med ribavirinom in delovanjem jeter ni farmakokinetičnih interakcij (glejte poglavje 5.2), zato pri bolnikih z jetrno okvaro ni potrebno prilagajanje odmerka zdravila Rebetol. Uporaba zdravila ribavirin je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali dekompenzirano cirozo (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri starejših bolnikih (starost ≥ 65 let): Ni videti, da bi starost pomembno vplivala na farmakokinetiko ribavirina. Kot pri mlajših bolnikih pa morate pred začetkom uporabe zdravila Rebetol opraviti preiskave delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri bolnikih, mlajših od 18 let: Rebetol se lahko uporablja v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b pri otrocih starih 3 leta in več in mladostnikih. Farmacevtsko obliko izberemo glede na specifične lastnosti posameznega bolnika. Varnosti in učinkovitosti zdravila Rebetol z drugo obliko interferona (tj. ne alfa-2b) pri teh bolnikih niso ovrednotili.

Bolniki, ki imajo sočasno okužbo s HCV/HIV: Bolniki, ki jemljejo terapijo z nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NRTI- nucleoside reverse transcriptase inhibitor) skupaj z ribavirinom in interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b, imajo lahko povečano tveganje za nastanek mitohondrijske toksičnosti, laktacidoze in jetrne dekompenzacije (glejte poglavje 4.4). Preberite tudi ustrezne informacije o zdravilu za antiretrovirusna zdravila.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov;
- Noseče ženske (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.3). Zdravljenja z zdravilom Rebetol ne smete uvesti, dokler ne dobite negativnega izvida testa nosečnosti tik pred začetkom zdravljenja;
- Dojenje;
- Hude obstoječe srčne bolezni v anamnezi, vključno z nestabilno ali nenadzorovano srčno boleznijo v preteklih šestih mesecih (glejte poglavje 4.4);
- Bolniki s hudimi boleznimi, ki bolnika onemogočajo;
- Bolniki s kronično ledvično odpovedjo in očistkom kreatinina < 50 ml/min in/ali hemodializo;
- Huda jetrna okvara (z oceno po Child-Pugh B ali C) ali dekompenzirana jetrna ciroza;
- Hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih celic);
- Uvedba peginterferona alfa-2b je kontraindicirana pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV in HIV ter imajo cirozo jeter z oceno ≥ 6 po Child-Pughu.

Otroci in mladostniki:

- Obstoječa huda duševna bolezen ali huda duševna bolezen v anamnezi, še posebej huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora.

Zaradi sočasne uporabe peginterferona alfa-2b ali interferona alfa-2b pa še:

- avtoimunski hepatitis ali avtoimunska bolezen v anamnezi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem (CŽS):

Pri nekaterih bolnikih so med kombinirano terapijo z zdravilom Rebetol in peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b opažali hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in tudi poskus samomora, celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja. Pri otrocih in mladostnikih zdravljenih z zdravilom Rebetol v kombinaciji z interferonom alfa-2b, so pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusu samomora kot pri odraslih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v času 6-mesečnega spremljanja bolnikov po zdravljenju. Tako kot pri odraslih bolnikih so tudi pri otrocih in mladostnikih opazili druge psihiatrične neželene učinke (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost). Opažali so

tudi druge učinke interferonov alfa na CZS, vključno z agresivnostjo (ki je včasih usmerjena proti drugim, kot je ideja o umoru), bipolarna motnja, mania, zmedenostjo in spremembami duševnega statusa. Bolnike skrbno spremljajte, da ugotovite morebitne znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se pojavijo takšni simptomi, mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, upoštevati potencialno resnost teh neželenih učinkov in mora po potrebi uvesti ustrezno terapijo. Če psihiatrični simptomi ne prenehajo ali se celo poslabšajo, ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne misli, je priporočljivo, da prekinete zdravljenje z zdravilom Rebetolom in peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b in bolnika spremljate, po potrebi tudi s psihiatrično intervencijo.

Bolniki, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje:

Če ocenite, da je potrebno zdravljenje z zdravilom Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b pri odraslih bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, ga smete uvesti šele potem, ko ste zagotovili ustrezno individualno diagnostično in terapevtsko obravnavo psihiatrične motnje.

- Uporaba zdravila Rebetol in interferona alfa-2b ali peginterferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, ki uživajo/zlorablajo opojne substance:

Bolniki, okuženi s HCV, ki sočasno uživajo tudi opojne substance (alkohol, marihuano, itd.), imajo med zdravljenjem z interferonom alfa povečano tveganje za nov pojav psihiatričnih motenj ali za poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj. Če ocenite, da je pri takšnih bolnikih potrebno zdravljenje z interferonom alfa, morate pri njih skrbno preveriti, ali imajo morda kakšno sočasno psihiatrično motnjo in če obstaja nevarnost uživanja opojnih substanc. V tem primeru jih je treba skrbno obravnavati in ustrezno zdraviti še pred uvedbo zdravila. Če je potrebno, uporabite interdisciplinarni pristop, skupaj z vključitvijo specialista s področja duševnega zdravja ali odvisnosti za oceno stanja, zdravljenje in spremljanje takega bolnika. Bolnike je treba natančno spremljati med zdravljenjem in celo po ukinitvi zdravljenja. V primeru ponovnega pojava ali novega nastanka psihiatričnih motenj in uživanja opojnih substanc je priporočljivo zgodnje ukrepanje.

Rast in razvoj (otroci in mladostniki):

Med kombinirano terapijo z interferonom (standardnim in pegiliranim) ter ribavirinom, ki traja do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, hujšanje in zavora rasti pogosta (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Dolgoročnejši podatki, ki so na voljo pri otrocih, zdravljenih s kombinirano terapijo s standardnim interferonom in ribavirinom, so tudi pokazali znatno zaostajanje v rasti (zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov v primerjavi z osnovno vrednostjo) pri 21 % otrok, kljub temu, da se ti že več kot 5 let niso zdravili s tem zdravilom.

Individualna ocena razmerja med koristmi in tveganji pri otrocih:

Pričakovano korist zdravljenja je treba skrbno pretehtati glede na znane izsledke kliničnih preskušanj o varnosti zdravila pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

- Pomembno je upoštevati, da kombinirana terapija povzroči zastoj rasti, za katerega ne moremo zagotovo reči, ali je reverzibilen.
- To tveganje je treba pretehtati glede na značilnosti bolezni pri otroku, na primer glede na znake napredovanja bolezni (predvsem fibrozo), druge sočasne bolezni, ki bi lahko negativno vplivale na napredovanje bolezni (npr. sočasno okužbo s HIV), pa tudi prognostične dejavnike odziva na zdravljenje (genotip HCV in virusno breme).

Kadarkoli je mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zavoro rasti. Ni podatkov o dolgoročnih učinkih zdravila na spolno zorenje.

Na podlagi izsledkov kliničnih preskušanj vemo, da ribavirin v obliki monoterapije ni učinkovit, zato ga ne smete uporabljati samostojno. Varnost in učinkovitost te kombinacije je bila ugotovljena le pri uporabi kapsul ribavirina skupaj s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b raztopina za injiciranje.

Pri vseh bolnikih zbranih v študijah kroničnega hepatitisa C so opravili jetrno biopsijo pred vključitvijo v študijo, toda v nekaterih primerih (tj. pri bolnikih z genotipoma 2 in 3), je lahko zdravljenje možno brez histološke potrditve. Pri odločanju, ali je pred začetkom zdravljenja potrebna jetrna biopsija, upoštevajte tekoče terapevtske smernice.

Hemoliza: V kliničnih preskušanjih so pri do 14 % odraslih bolnikov in 7 % otrok in mladostnikov, zdravljenih z zdravilom Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b, opažali zmanjšanje vrednosti hemoglobina na < 10 g/dl. Čeprav ribavirin nima neposrednih srčnožilnih učinkov, lahko anemija zaradi zdravila Rebetol povzroči poslabšanje delovanja srca, poslabšanje simptomov koronarne bolezni ali oboje. Zato morate zdravilo Rebetol pri bolnikih z obstoječo boleznijo srca uporabljati previdno (glejte poglavje 4.3). Pred začetkom zdravljenja morate ovrednotiti stanje srca in ga klinično spremljati med zdravljenjem. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje, morate zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Srčnožilni učinki: Odrasle bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem ali miokardnim infarktom v anamnezi in/ali s predhodnimi ali obstoječimi motnjami srčnega ritma morate strogo nadzorovati. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami delovanja srca je priporočljivo opravljati snemanje EKG pred in med zdravljenjem. Srčne aritmije (predvsem supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno zdravljenje, vendar lahko zahtevajo prekinitev zdravljenja. Ni podatkov o otrocih in mladostnikih s srčno boleznijo v anamnezi.

Akutna preobčutljivost: Če se razvije akutna preobčutljivostna reakcija (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksa), morate jemanje zdravila Rebetol takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Pri prehodnem izpuščaju ni potrebna prekinitev zdravljenja.

Očesne spremembe: Ribavirin uporabljamo za kombinirano terapijo z interferoni alfa. V redkih primerih so pri takšni kombinirani terapiji z interferoni alfa poročali o retinopatiji, vključno z mrežničnimi krvavitvami, eksudati na mrežnici, edemom papile, nevropatijo vidnega živca in zamašitvijo mrežnične arterije ali vene, ki lahko povzroči izgubo vida. Pri vseh bolnikih je treba opraviti osnovni pregled očesa, pri tistih bolnikih, ki tožijo o poslabšanju vida ali o izgubi vida, pa je treba takoj opraviti celoten pregled očesa. Bolniki z obstoječimi očesnimi boleznimi (npr. diabetična ali hipertenzivna retinopatija) bi morali imeti med kombinirano terapijo z interferoni alfa občasno oftalmološki pregled. Kombinirano terapijo z interferoni alfa je treba ukiniti pri bolnikih, ki se jim pojavijo ali poslabšajo očesne težave.

Delovanje jeter: Vsakega bolnika, pri katerem se med zdravljenjem pojavijo pomembne motnje delovanja jeter, morate skrbno nadzorovati. Zdravljenje prekinite pri bolnikih s podaljšanimi vrednostmi parametrov koagulacije, ki bi lahko kazali na jetrno dekompenzacijo.

Možnost za poslabšanje imunosupresije: V literaturi so poročali o pancitopeniji in supresiji kostnega mozga, ki sta se pojavili v 3 do 7 tednih po dajanju peginterferona in ribavirina sočasno z azatioprinom. Mielotoksičnost je bila reverzibilna v 4 do 6 tednih po prekinitvi protivirusne terapije za HCV in sočasnega azatioprina in se po ponovni uvedbi enega od obeh zdravljenj ni ponovila (glejte poglavje 4.5).

Dodatno spremljanje žleze ščitnice pri otrocih in mladostnikih:

Pri približno 12 do 21 % otrok, zdravljenih, z zdravilom Rebetol in z interferon alfa-2b (pegiliranim in nepegiliranim) se je pojavilo povečanje vrednosti tiroidee stimulirajočega hormona (TSH). Pri nadaljnjih približno 4 % bolnikov je prišlo do prehodnega zmanjšanja vrednosti pod spodnjo mejo normale. Pred uvedbo zdravljenja z interferonom alfa-2b je treba oceniti vrednosti TSH, morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, ki jih pri tem ugotovite, pa je treba zdraviti z običajno terapijo. Zdravljenje z interferonom alfa-2b (pegiliranim ali nepegiliranim) lahko uvedete, če boste vrednosti TSH lahko ohranjali v normalnem razponu samo z zdravili. Opazili so motnje delovanja žleze ščitnice med zdravljenjem z zdravilom Rebetol in interferonom alfa-2b in med zdravljenjem z zdravilom Rebetol in peginterferonom alfa-2b. Če ugotovite motnje delovanja ščitnice, je treba pri bolniku pregledati to žlezo in ga zdraviti glede na klinično stanje. Otroke in mladostnike je treba spremljati na vsake 3 mesece in pri njih iskati morebitne znake motenj delovanja žleze ščitnice (npr. spremembe vrednosti TSH).

Sočasna okužba z virusom HCV/HIV:

Toksičnost za mitohondrije in laktacidoza:

Pri bolnikih s pozitivnim izvidom na HIV in sočasno okužbo s HCV, ki prejemajo zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI – »*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*«) v povezavi z zdravljenjem z interferonom alfa-2b in ribavirinom, je potrebna previdnost (posebno ddI in d4T). Pri bolnikih, pozitivnih na HIV, ki se zdravijo po shemi NRTI, mora zdravnik skrbno spremljati pokazatelje mitohondrijske toksičnosti in laktacidoze pri sočasnem zdravljenju z ribavirinom:

- zaradi možnosti razvoja mitohondrijske toksičnosti, še posebej ni priporočljivo sočasno dajanje zdravila Rebetol z didanozinom (glejte poglavje 4.5).
- izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Rebetol in stavudina, da omejimo tveganje mitohondrijske toksičnosti zaradi prekrivanja učinkov obeh zdravil.

Jetrna dekompenzacija pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV in HIV in imajo napredovalo cirozo jeter:

Sočasno okuženi bolniki z napredovalo cirozo, ki prejemajo visoko aktivno protivirusno terapijo (HAART - highly active anti-retroviral therapy), imajo lahko povečano tveganje za nastanek jetrne dekompenzacije in smrt. Dodatek terapije z alfa interferoni, samimi ali v kombinaciji z ribavirinom, lahko poveča tveganje pri tej podskupini bolnikov. Med druge osnovne dejavnike pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV, ki bi lahko bili povezani z večjim tveganjem za jetrno dekompenzacijo, sodita tudi zdravljenje z didanozinom in zvišana serumska koncentracija bilirubina.

Sočasno okužene bolnike, ki prejemajo tako antiretrovirusno zdravljenje (ARV) kot zdravljenje hepatitisa, je treba skrbno spremljati in jim določati oceno po Child-Pughu v teku zdravljenja. Če bolezen napreduje do jetrne dekompenzacije, je treba pri njih nemudoma ukiniti zdravljenje hepatitisa in ponovno oceniti učinkovitost antiretrovirusnega zdravljenja.

Hematološke motnje pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV:

Bolniki, ki so sočasno okuženi z virusom HCV in HIV ter se zdravijo s peginterferonom alfa-2b/ribavirinom in s terapijo HAART, imajo lahko povečano tveganje za nastanek hematoloških

motenj (v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije) v primerjavi s tistimi, ki so okuženi samo s HCV. Čeprav bi lahko pri večini teh bolnikov zmanjšali odmerek, je pri tej skupini bolnikov potrebno skrbno spremljanje hematoloških parametrov (glejte poglavje 4.2, "Laboratorijske preiskave" v nadaljevanju in poglavje 4.8).

Bolniki, zdravljeni z ribavirinom in zidovudinom, imajo povečano tveganje za pojav anemije, zato pri njih sočasna uporaba ribavirina in zidovudina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z majhnim številom celic CD4:

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HCV in HIV, so na voljo omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila (N = 25) za tiste, ki imajo število celic CD4 manjše od 200 celic/ μ l. Pri zdravljenju bolnikov z majhnim številom celic CD4 je torej potrebna previdnost.

Preberite si tudi ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravila za protiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj s terapijo za HCV, da bi se bolj zavedali in bi lahko zdravili toksične učinke vsakega od teh zdravil ter da bi se zavedali potencialnega prekrivanja njihovih toksičnih učinkov z zdravilom Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Zobne bolezni in boleznii parodonticija: Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebetol in peginterferon alfa-2b ali interferon alfa-2b v kombinirani terapiji, so poročali o zobnih boleznih in boleznih parodonticija, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravil zdravila Rebetol in peginterferona alfa-2b ali interferona alfa-2b imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Bolniki naj si temeljito ščetkajo zobe dvakrat na dan in redno hodijo na preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, naj si potem temeljito sperejo usta.

Laboratorijske preiskave: Pred pričetkom zdravljenja morate pri vseh bolnikih opraviti standardne hematološke in biokemične preiskave krvi (celotno krvno sliko in diferencialno krvno sliko, število trombocitov, določanje vrednosti elektrolitov in serumskega kreatinina, jetrne funkcijske teste, določanje vrednosti sečne kisline). Sprejemljive začetne vrednosti, ki lahko služijo kot smernice pred uvedbo terapije z zdravilom Rebetol:

- hemoglobin Odrasli ≥ 12 g/dl (ženske); ≥ 13 g/dl (moški)
Otroci in mladostniki ≥ 11 g/dl (ženske); ≥ 12 g/dl (moški)
- trombociti $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- število nevtrofilcev $\geq 1.500/\text{mm}^3$

Laboratorijske preiskave opravite v 2. in 4. tednu zdravljenja, kasneje pa redno glede na klinično stanje bolnika. Vrednost HCV-RNA morate med zdravljenjem meriti periodično (glejte poglavje 4.2).

Ženske v rodni dobi: Bolnice morajo rutinsko opravljati nosečnostni test vsak mesec med zdravljenjem in še štiri mesece po njem. Partnerke bolnikov morajo rutinsko opravljati nosečnostni test vsak mesec med zdravljenjem in še sedem mesecev po njem (glejte poglavje 4.6).

Koncentracija sečne kisline se lahko poveča pri zdravljenju z zdravilom Rebetol zaradi hemolize. Zato morate pri k temu nagnjenih bolnikih skrbno spremljati možnost nastanka protina.

Uporaba pri bolnikih z redkimi dednimi boleznimi: Vsaka kapsula zdravila Rebetol vsebuje 40 mg laktoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Izsledki študij *in vitro* z uporabo pripravkov človeških in podganjih jetrnih mikrosomov niso pokazali nikakršne presnove ribavirina prek encimov citokroma P450. Ribavirin ne zavira encimov citokroma P450. Raziskave toksičnosti niso pokazale nobenih znakov, da bi ribavirin morda inducirjal jetrne encime. Možnost interakcij prek encimov citokroma P450 je torej minimalna.

Zaradi inhibitornega učinka na inozin-monofosfat-dehidrogenazo lahko ribavirin vpliva na presnovo azatioprina, kar lahko privede do kopičenja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP). Le-tega so povezovali z mielotoksičnostjo pri bolnikih, ki so se zdravili z azatioprinom. Uporabi pegiliranega alfa interferona in ribavirina sočasno z azatioprinom se je treba izogibati. V posameznih primerih, kjer je korist sočasnega zdravljenja z ribavirinom in azatioprinom večja kot možno tveganje, je med sočasnim zdravljenjem z azatioprinom priporočljivo skrbno spremljanje hematoloških parametrov, da se lahko ugotovijo znaki mielotoksičnosti. V primeru pojava znakov mielotoksičnosti je potrebno zdravljenje z obema zdraviloma prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Ni bilo opravljenih nobenih študij medsebojnega delovanja zdravila Rebetol z drugimi zdravili, razen za peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b in antacide.

Interferon alfa-2b: V farmakokinetični študiji večkratnih odmerkov niso beležili nobenih farmakokinetičnih interakcij med zdravilom Rebetol in peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b.

Antacidi: Biološka uporabnost ribavirina v odmerku 600 mg se je zmanjšala pri sočasni uporabi antacida z magnezijem, aluminijem in simetikonom. Vrednost AUC_{0-24} se je zmanjšala za 14 %. Možno je, da je bila zmanjšana biološka uporabnost v tej raziskavi posledica zakasnjene prehajanja ribavirina ali spremenjenega pH. Ta interakcija ni klinično pomembna.

Nukleozidni analogi: Uporaba nukleozidnih analogov, samih ali v kombinaciji z drugimi nukleozidi, je povzročila laktacidozo. Med farmakološke učinke ribavirina sodi tudi povečanje količine fosforiliranih presnovkov purinskih nukleozidov *in vitro*. Takšno delovanje lahko poveča tveganje za pojav laktacidoze, ki jo povzročajo analogi purinskih nukleozidov (npr. didanozin ali abakavir). Sočasna uporaba zdravila Rebetol in didanozina ni priporočljiva. Objavljena so bila poročila o primerih toksičnosti za mitohondrije, še posebej v obliki laktacidoze in pankreatitisa, in nekateri od njih so vodili do bolnikove smrti (glejte poglavje 4.4).

Kadar je bil zidovudin vključen v shemo zdravljenja okužbe s HIV, so poročali o poslabšanju anemije zaradi jemanja ribavirina, čeprav natančen mehanizem tega pojava ni znan. Zaradi povečanega tveganja za anemijo torej sočasna uporaba ribavirina z zidovudinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Premislite, ali bi bilo treba pri zdravljenju z uveljavljeno kombinirano protivirusno shemo (ART) morda zamenjati zidovudin. To je lahko še posebej pomembno pri bolnikih, pri katerih je znano, da so imeli v preteklosti že anemijo zaradi jemanja zidovudina.

Zaradi dolge razpolovne dobe lahko do medsebojnega delovanja pride še do dva meseca (5 razpolovnih dob ribavirina) po koncu terapije z zdravilom Rebetol (glejte poglavje 5.2).

Ni dokazov o medsebojnem delovanju ribavirina z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze ali zaviralci proteaz.

V literaturi najdemo nasprotujoče izsledke o sočasni uporabi abakavirja in ribavirina. Nekateri podatki kažejo, da obstaja pri tistih bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusoma HIV in HCV ter prejemajo ART z abakavirjem, tveganje za manjšo stopnjo odziva na zdravljenje s pegiliranim interferonom in ribavirinom. Pri sočasni uporabi obeh zdravil je torej potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Rebetol je kontraindicirana v času nosečnosti.

Predklinični podatki:

- Plodnost: V študijah na živalih je ribavirin povzročil reverzibilne učinke na spermatogenezo (glejte poglavje 5.3).
- Teratogenost: Za ribavirin je bil dokazan pomemben teratogeni in/ali embriocidni potencial pri vseh živalskih vrstah, pri katerih so bile opravljene ustrezne študije. Tovrstni učinki so se pojavili že pri tako majhnih odmerkih kot je ena dvajsetina priporočenega odmerka za človeka (glejte poglavje 5.3).
- Genotoksičnost: Ribavirin povzroča genotoksične učinke (glejte poglavje 5.3).

Bolnice: Nosečnice ne smejo uporabljati zdravila Rebetol (glejte poglavja 4.3 in 5.3). Izjemno skrbno moramo paziti, da preprečimo zanositev bolnice med zdravljenjem (glejte poglavje 5.3). Zdravljenja z zdravilom Rebetol ne smete uvesti, dokler ne dobite negativnega izvida nosečnostnega testa tik pred začetkom zdravljenja. Ženska v rodni dobi mora uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem in še štiri mesece po njem. V tem času morate vsak mesec rutinsko opravljati nosečnostni test. Če bolnica med zdravljenjem ali v roku štirih mesecev po koncu zdravljenja kljub temu zanosi, jo morate opozoriti na veliko teratogenost ribavirina za plod.

Bolniki in njihove partnerke: Izjemno skrbno moramo paziti, da preprečimo zanositev pri partnerkah moških bolnikov, ki jemljejo zdravilo Rebetol (glejte poglavja 4.3 in 5.3). Ribavirin se namreč kopiči intracelularno in se iz telesa izloča zelo počasi. Ni znano, ali bo ribavirin iz sperme povzročil svoje potencialne teratogene ali genotoksične učinke na človeški zarodek ali plod. Četudi podatki o približno 300 prospektivno spremljanih nosečnostih z izpostavljenostjo očeta ribavirinu niso pokazali ne povečanega tveganja za pojav malformacij v primerjavi s splošno populacijo ne specifičnega vzorca malformacij, morate moškimi bolnikom ali njihovim partnerkam v rodni dobi svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Rebetol in še sedem mesecev po koncu zdravljenja. Moškimi z nosečo partnerko naročite, naj uporabljajo kondom, da se čimbolj zmanjša prehajanje ribavirina v partnerko.

Dojenje: Ni znano, ali se ribavirin pri ljudeh izloča v materino mleko. Zaradi nevarnosti za pojav neželenih reakcij pri dojenih otrocih, moramo dojenje ukiniti pred pričetkom zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Rebetol nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, peginterferon alfa-2b ali interferon alfa-2b uporabljen v kombinirani terapiji pa imata lahko tovrsten učinek. Bolnike, ki so med zdravljenjem utrujeni, zaspani ali zmedeni, morate torej opozoriti, da ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Odrasli bolniki:

Varnost uporabe zdravila Rebetol kapsule so ovrednotili na podlagi izsledkov štirih kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki še niso bili izpostavljeni interferonu (predhodno nezdravljeni bolniki). V dveh preskušanjih so raziskovali Rebetol v kombinaciji z interferonom alfa-2b, v dveh pa Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z interferonom alfa-2b in ribavirinom po predhodni ponovitvi bolezni po terapiji z interferonom, ali pri tistih, ki se zdravijo krajši čas, bo varnostni profil verjetno boljši od spodaj opisanega.

Neželeni učinki, ki so navedeni v **Preglednici 4**, so povzeti iz izkušenj, zbranih v kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih, ki se še niso zdravili s tem zdravilom in so jih z njim zdravili eno leto, ter iz postmarketinške uporabe zdravila. V **Preglednici 4** je za primerjavo podano tudi nekaj neželenih učinkov, ki so jih običajno pripisovali zdravljenju z interferonom, vendar so jih prijavili tudi med zdravljenjem hepatitisa C (v kombinaciji z ribavirinom). Prosimo, da gledate tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC) za peginterferon alfa-2b ali interferon alfa-2b za neželene učinke, ki jih pripisujejo monoterapiji z interferoni. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4 Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušaji ali v okviru postmarketinških izkušenj z uporabo zdravila Rebetol skupaj s pegiliranim interferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b	
Razvrstitev po organskih sistemih	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti:	Virusne okužbe, faringitis
Pogosti:	Bakterijska okužba (vključno s sepsa), glivična okužba, gripa, okužba zgornjih dihal, bronhitis, herpes simpleks, sinusitis, otitis media, rinitis, okužbe sečil
Občasni:	Okužba na mestu injiciranja, okužba spodnjih dihal
Redki:	Pljučnica*
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Pogosti:	Neopredeljene novotvorbe
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti:	Anemije, nevtropenija
Pogosti:	Hemolitična anemija, levkopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
Zelo redki:	Aplastična anemija*
Neznana:	Izolirana aplazija eritrocitov, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotska trombocitopenična purpura
Bolezni imunskega sistema	
Občasni:	Preobčutljivost za zdravila
Redki:	Sarkoidoza*, revmatoidni artritis (novi ali poslabšanje)
Neznana:	Sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, sistemski lupus eritematozus, vaskulitis, akutne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija
Bolezni endokrinega sistema	

Pogosti:	Hipotiroidizem, hipertiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	Anoreksija
Pogosti:	Hiperglikemija, hiperurikemija, hipokalcemija, dehidracija, povečan tek
Občasni:	Sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija*
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti:	Depresija, tesnoba, čustvena nestabilnost, nespečnost
Pogosti:	Samomorilne misli, psihoza, agresivno vedenje, zmedenost, vznemirjenost, jeza, spremembe razpoloženja, nenormalno vedenje, živčnost, motnje spanja, zmanjšana spolna sla, apatičnost, nenormalne sanje, jok
Občasni:	Poskus samomora, napad panike, halucinacije
Redki:	Bipolarna motnja*
Zelo redki:	Samomor*
Neznana:	Samomorilne misli*, mania*, spremembe duševnega stanja
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	Glavobol, omotica, suha usta, zmanjšana koncentracija
Pogosti:	Amnezija, motnje spomina, sinkopa, migrena, ataksija, parestezije, disfonija, izguba okusa, hipoestezija, hiperestezija, hipertonia, somnolenca, motnje pozornosti, tremor, disgevizija
Občasni:	Nevropatija, periferna nevropatija
Redki:	Epileptični napadi (konvulzije)*
Zelo redki:	Cerebrovaskularne krvavitve*, cerebrovaskularna ishemija*, encefalopatija*, polinevropatija*
Neznana:	Paraliza obraznega živca, mononevropatije
Očesne bolezni	
Pogosti:	Motnje vida, zamegljen vid, konjunktivitis, draženje očesa, očesne bolečine, motnje vida, bolezni solzne žleze, suho oko
Redki:	Mrežnične krvavitve*, retinopatije (vključno z edemom makule)*, zapora mrežnične arterije*, zapora mrežnične vene*, nevritis vidnega živca*, edem papile*, zmanjšanje ostrine vida ali zmanjšanje vidnega polja*, eksudati na mrežnici
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	Vrtoglavica, poslabšanje/izguba sluha, tinitus, ušesne bolečine
Srčne bolezni	
Pogosti:	Palpitacije, tahikardija
Občasni:	Miokardni infarkt
Redki:	Kardiomiopatija, aritmije*
Zelo redki:	Srčna ishemija*
Neznana:	Perikardni izliv*, perikarditis*
Žilne bolezni	
Pogosti:	Hipotenzija, hipertenzija, pordelost
Občasni:	Vaskulitis
Zelo redki:	Periferna ishemija*
Bolezni dihal, prsnega koša in	

mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti:	Dispneja, kašelj
Pogosti:	Epistaksa, motnje dihanja, kongestija sluznice dihal, kongestija sinusov, kongestija nosne sluznice, rinoreja, povečana sekrecija v zgornjih dihalih, bolečine v žrelu in grlu
Zelo redki:	Pljučni infiltrati*, pnevmonitis*, intersticijski pnevmonitis*
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	Driska, bruhanje, slabost, trebušne bolečine
Pogosti:	Ulcerozni stomatitis, stomatitis, razjede v ustih, kolitis, bolečine v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, dispepsija, gastroezofagealni refluks*, glositis, heilitis, napihnenost trebuha, krvavitve iz dlesni, gingivitis, mehko blato, zobne bolezni, zaprtje, napenjanje
Občasni:	Pankreatitis*, bolečine v ustih
Redki:	Ishemični kolitis
Zelo redki:	Ulcerozni kolitis*
Neznana:	Parodontalne bolezni, zobne bolezni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti:	Hepatomegalija, zlatenica, hiperbilirubinemija*
Zelo redki:	Hepatotoksičnost (vključno s smrtnimi primeri)*
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	Alopecija, pruritus, suha koža, izpuščaj
Pogosti:	Psoriza, poslabšanje psorize, ekcem, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, makulopapulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, nočno potenje, hiperhidroza, dermatitis, akne, furunkuloza, eritem, urtikarija, kožne bolezni, podplutbe, povečano potenje, nenormalna tekstura las, bolezni nohtov*
Občasni:	Kožna sarkoidoza
Zelo redki:	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*, multiformni eritem*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti:	Artralgija, mialgija, mišično-skeletne bolečine
Pogosti:	Artritis, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v udih
Občasni:	Kostne bolečine, mišična šibkost
Redki:	Rabdomioliza*, miozitis*
Bolezni sečil	
Pogosti:	Pogosto uriniranje, poliurija, nenormalen seč
Redki:	Ledvična odpoved, ledvična insuficienca*
Zelo redki:	Nefrotski sindrom*
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti:	<u>Ženske</u> : amenoreja, menaragija, menstrualne motnje, dismenoreja, bolečine v dojkah, bolezni jajčnikov, bolezni nožnice. <u>Moški</u> : impotenca, prostatitis, motnje erekcije. Spolne motnje (neopredeljene)*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	

Zelo pogosti:	Vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna bolezen, astenija, razdražljivost
Pogosti:	Bolečine v prsih, tiščanje v prsih, periferni edem, bolehnost, bolečine na mestu injiciranja, nenormalno počutje, žeja
Občasni:	Obrazni edem
Redki:	Nekroza na mestu injiciranja
Preiskave	
Zelo pogosti:	Hujšanje
Pogosti:	Šum na srcu

* Ker ribavirin vedno predpisujejo skupaj z zdravili, ki vsebujejo interferon alfa, in ker naštetih neželenih učinkov temeljijo na postmarketinških izkušnjah in ne omogočajo natančne opredelitve pogostnosti, so zgoraj navedene pogostnosti vzete iz kliničnih preskušanj z uporabo ribavirina v kombinaciji z interferonom alfa-2b (pegiliranim ali nepegiliranim).

Zmanjšanje koncentracije hemoglobina za > 4 g/dl so opazili pri 30 % bolnikov, ki so prejeli Rebetol in peginterferon alfa-2b, ter pri 37 % bolnikov, ki so prejeli Rebetol + interferon alfa-2b. Pri do 14 % odraslih bolnikov in 7 % otrok in mladostnikov, zdravljenih z zdravilom Rebetol v kombinaciji bodisi s peginterferonom alfa-2b ali z interferonom alfa-2b, se je vrednost hemoglobina znižala pod 10 g/dl.

Večina primerov anemije, nevtropenije in trombocitopenije je bila blagih (1. ali 2. stopnje po WHO). Bilo je tudi nekaj primerov hujše nevtropenije (3. stopnje po WHO: 39 od 186 [21 %] in 4. stopnje po WHO: 13 od 186 [7 %]) med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b; pri 7 % bolnikov iz te terapevtske skupine so poročali tudi o levkopeniji 3. stopnje po WHO (SZO).

Pri nekaterih bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b v kliničnih preskušanjih, so opazili povečanje vrednosti sečne kisline in indirektnega bilirubina v povezavi s hemolizo, vendar so se te vrednosti povrnila na začetne vrednosti do konca četrtega tedna po koncu terapije. Med bolniki s povečanimi vrednostmi sečne kisline se je le pri zelo majhnem številu bolnikov, zdravljenih s to kombinacijo, pojavil klinično opazen protin in pri nobenem ni bila potrebna prilagoditev zdravljenja ali izločitev iz kliničnega preskušanja.

Bolniki, sočasno okuženi s HCV in HIV:

Bolniki, ki so bili sočasno okuženi s HCV in HIV in so prejeli zdravilo Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, so imeli naslednje dodatne neželene učinke, ki jih niso opazili pri bolnikih s samo eno okužbo, v študijah pa so jih prijavljali s pogostnostjo > 5 %: peroralna kandidiaza (14 %), pridobljena lipodistrofija (13 %), zmanjšano število limfocitov CD4 (8 %), zmanjšan tek (8 %), zvišana vrednost gama glutamiltransferaze (9 %), bolečine v hrbtu (5 %), zvišana vrednost amilaze v krvi (6 %), zvišana koncentracija mlečne kisline v krvi (5 %), citolitični hepatitis (6 %), zvišana vrednost lipaze (6 %) in bolečine v udih (6 %).

Toksičnost za mitohondrije:

Pri HIV-pozitivnih bolnikih, ki so prejeli shemo NRTI skupaj z ribavirinom zaradi sočasne okužbe s HCV, so poročali o toksičnosti za mitohondrije in o laktacidozi (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijske vrednosti pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV:

Četudi se je hematološka toksičnost v obliki nevtropenije, trombocitopenije in anemije pogosteje pojavljala pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi s HCV in HIV, so lahko pri večini teh bolnikov

toksične učinke odpravili s prilagoditvijo odmerka in je bila zaradi njih le redko potrebna predčasna ukinitvev zdravila (glejte poglavje 4.4). O hematoloških motnjah so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, kot pri tistih, ki so prejeli Rebetol v kombinaciji z interferonom alfa-2b. V študiji 1 (glejte poglavje 5.1) so opazili zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev pod 500 celic/mm^3 pri 4 % (8/194) bolnikov in zmanjšanje števila trombocitov pod $50.000/\text{mm}^3$ pri 4 % (8/194) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b. O anemiji (hemoglobin $< 9,4 \text{ g/dl}$) so poročali pri 12 % (23/194) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Zmanjšanje števila limfocitov CD4:

Zdravljenje z zdravilom Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b je bilo povezano z zmanjšanjem absolutnega števila celic CD4+ v prvih 4 tednih, brez zmanjšanja odstotka celic CD4+. Zmanjšanje števila celic CD4+ je bilo reverzibilno in se je popravilo po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi terapije. Uporaba zdravila Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ni imela opaznega negativnega vpliva na nadzor viremije HIV med samim zdravljenjem ali pozneje, med spremljanjem bolnikov. Za sočasno okužene bolnike s številom celic CD4+ $< 200/\mu\text{l}$ so na voljo le omejeni podatki o varnosti zdravila (N = 25) (glejte poglavje 4.4).

Preberite si tudi ustrezne Povzetke glavnih značilnosti zdravila za protiretrovirusna zdravila, ki jih bo bolnik jemal skupaj s terapijo za HCV, da bi se bolj zavedali in bi lahko zdravili toksične učinke vsakega od teh zdravil ter da bi se zavedali potencialnega prekrivanja njihovih toksičnih učinkov z zdravilom Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b.

Otroci in mladostniki:

Kombinirana terapija s peginterferonom alfa-2b

V kliničnem preskušanju pri 107 otrocih in mladostnikih (starih od 3 do 17 let), zdravljenih s kombinirano terapijo s peginterferonom alfa-2b in zdravilom Rebetol, je bila potrebna prilagoditev odmerka pri 25 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije, nevtropenije ali hujšanja. Na splošno je bil profil neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih podoben, kot so ga opazili pri odraslih, čeprav pri pediatričnih bolnikih obstaja tudi posebna skrb glede zastoja rasti. V času kombinirane terapije s pegiliranim interferonom alfa-2b in zdravilom Rebetol, ki je trajala do 48 tednov, so opazili tudi zastoj rasti, katerega reverzibilnost ni gotova (glejte poglavje 4.4). Hujšanje in zastoj rasti sta bila zelo pogosta med zdravljenjem (ob koncu zdravljenja je znašalo povprečno zmanjšanje telesne mase in višine glede na osnovno vrednost 15 percentilov oziroma 8 percentilov) in tudi njihova hitrost rasti je bila zmanjšana (upočasnila se je za do 3 percentile pri 70 % bolnikov).

Po 24. tednih spremljanja bolnikov po zaključku zdravljenja, se je njihova telesna masa, glede na osnovne vrednosti, zmanjšala za 3 percentile, telesna višina pa za 7 percentilov. Pri 20 % otrok se je nadaljevala tudi počasnejša rast ((upočasnila se je za do 3 percentile). Vmesni podatki, pridobljeni na podlagi dolgoročnega spremljanja bolnikov kažejo, da se je tudi več kot eno leto po zaključku zdravljenja počasnejša telesna rast nadaljevala, saj se je telesna višina pri 22 % (16/74) otrok zmanjšala za več kot 15 percentilov, od tega pri treh (4 %) za več kot 30 percentilov. Znižanje srednje vrednosti telesne mase opazovanih bolnikov (50. percentila) v enem letu po začetku spremljanja je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto (glej poglavje 4.4).

V tej študiji so bili neželeni učinki z največjo prevalenco pri vseh preizkušancih zvišana telesna temperatura (80 %), glavobol (62 %), nevtropenija (33 %), utrujenost (30 %), anoreksija (29 %) in eritem na mestu injiciranja (29 %). Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje ukinjeno le pri enem preizkušancu (po pojavu trombocitopenije). Neželeni učinki, prijavljenih v tej študiji, so

bili po jakosti večinoma blagi ali zmerni. Hudi neželeni učinki so bili prijavljeni pri 7 % (8/107) vseh preizkušancev in mednje so sodili bolečina na mestu injiciranja (1 %), bolečina v udih (1 %), glavobol (1 %), nevtropenija (1 %) in zvišana telesna temperatura (4 %). Pomembni neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem pri tej populaciji bolnikov, so bili živčnost (8 %), agresivnost (3 %), jeza (2 %), depresija in depresivno razpoloženje (4 %) ter hipotireoza (3 %), 5 preizkušancev pa je prejelo zdravljenje z levotiroksinom zaradi hipotireoze oziroma zvišane vrednosti TSH.

Kombinirana terapija z interferonom alfa-2b

V kliničnih preskušanjih pri 118 otrocih in mladostnikih starih od 3 do 16 let zdravljenih s kombinacijo interferona alfa-2b in zdravila Rebetol, je bilo pri 6 % zdravljenje ukinjeno zaradi neželenih učinkov. Na splošno je bil profil neželenih učinkov v omejeni proučevani populaciji otrok in mladostnikov podoben kot pri odraslih, čeprav obstaja pri pediatričnih bolnikih še posebna skrb glede zastoja rasti, saj so med zdravljenjem opazili zmanjšanje percentila višine (srednje percentilno zmanjšanje za 9 percentilov) in percentila telesne mase (srednje percentilno zmanjšanje za 13 percentilov). V obdobju 5-letnega spremljanja bolnikov po koncu zdravljenja je bila srednja višina otrok v 44. percentilu, kar je pod mediano vrednostjo normativne populacije in manj od srednje vrednosti njihove višine na začetku zdravljenja (48. percentil). Dvajset otrok (21 %) od skupaj 97 otrok je imelo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov, 10 od teh 20 otrok pa je imelo zmanjšanje telesne višine za > 30 percentilov od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov (do 5 let). V času kombinirane terapije z interferonom alfa-2b in zdravilom Rebetol, ki je trajala do 48 tednov, so opazili zavoro rasti, katere reverzibilnost ni gotova. Zmanjšanje srednjega percentila višine od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov pa je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega so pri pediatričnih bolnikih pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusih samomora kot pri odraslih bolnikih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v 6-mesečnem obdobju spremljanja bolnikov po zdravljenju. Kot odrasli bolniki so imeli tudi otroci in mladostniki še druge psihiatrične neželene učinke (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost) (glejte poglavje 4.4). Poleg tega so se pri otrocih in mladostnikih pogosteje kot pri odraslih bolnikih pojavile težave na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, anoreksija, bruhanje in čustvena labilnost. Prilagoditev odmerka je bila potrebna pri 30 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije in nevtropenije.

Prijavljeni neželeni učinki, ki so navedeni v **Preglednici 5**, temeljijo na izkušnjah iz dveh multicentričnih študij za otroke in mladostnike, kjer so uporabljali Rebetol z interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5 Neželeni učinki, ki so jih zelo pogosto, pogosto ali občasno prijavljali med kliničnimi preskušnji pri otrocih in mladostnikih z zdravilom Rebetol v kombinaciji z interferonom alfa-2b ali peginterferonom alfa-2b	
Razvrstitev po organskih sistemih	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti:	Virusne okužbe, faringitis
Pogosti:	Glivične okužbe, bakterijske okužbe, pljučne okužbe, nasofaringitis, streptokokni faringitis, otitis media, sinusitis, zobni absces, gripa, herpes v ustih, herpes simpleks, okužbe

	sečil, vaginitis, gastroenteritis
Občasni:	Pljučnica, askarioza, enterobioza, herpes zoster, celulitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Pogosti:	Neopredeljene novotvorbe
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti:	Anemija, nevtropenija
Pogosti:	Trombocitopenija, limfadenopatija
Bolezni endokrinega sistema	
Zelo pogosti:	Hipotiroidizem
Pogosti:	Hipertiroidizem, virilizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	Anoreksija, povečan tek, zmanjšan tek
Pogosti:	Hipertrigliceridemija, hiperurikemija
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti:	Depresija, nespečnost, čustvena nestabilnost
Pogosti:	Samomorilne misli, agresija, zmedenost, občutek odgovornosti, vedenjske motnje, vznemirjenost, somnambulizem, tesnoba, spreminjajoče razpoloženje, nemir, živčnost, motnje spanja, nenormalne sanje, apatičnost
Občasni:	Nenormalno obnašanje, depresivno razpoloženje, emocijske motnje, strah, nočne more
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	Glavobol, omotica
Pogosti:	Hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezije, hipoestezija, Hiperestezija, motnje koncentracije, somnolenca, motnje pozornosti, slabo spanje
Občasni:	Nevralgija, letargija, psihomotorična hiperaktivnost
Očesne bolezni	
Pogosti:	Konjunktivitis, očesne bolečine, motnje vida, bolezni solzne žleze
Občasni:	Krvavitev veznice, očesni pruritus, keratitis, zamegljen vid, fotofobija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti:	Vertigo
Srčne bolezni	
Pogosti:	Tahikardija, palpitacije
Žilne bolezni	
Pogosti:	Bledica, vročinski oblivipordelost
Občasni:	Hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	Dispeja, tahipneja, epistaksa, kašelj, kongestija nosne sluznice, draženje nosne sluznice, rinoreja, kihanje, faringolaringealne bolečine
Občasni:	Sopenje, neugodje v nosu
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	Trebušne bolečine, bolečine v zgornjem delu abdomna, driska, bruhanje, slabost
Pogosti:	Razjede v ustih, ulcerozni stomatitis, stomatitis, aftičen

	stomatitis, dispepsija, cheiloza, glositis, gastroezofagealni refluks, boleznj danke, boleznj prebavil, zaprtje, mehko blato, zobobol, zobne boleznj, neugodje v trebuhu, bolečine v ustih
Občasni:	Gingivitis
Boleznj jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti:	Motnje delovanja jeter
Občasni:	Hepatomegalija
Boleznj kože in podkožja	
Zelo pogosti:	Alopecija, izpuščaj
Pogosti:	Pruritus, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, makulopapulozni izpuščaj, ekcem, hiperhidroza, akne, kožne boleznj, boleznj nohtov, obarvanje kože, suha koža, eritem, podplutbe
Občasni:	Motnje pigmentacije, atopijski dermatitis, luščenje kože
Boleznj mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti:	Artralgija, mialgija, mišično-skeletne bolečine
Občasni:	Boleče okončine, bolečine v križu, mišični krči
Boleznj sečil	
Pogosti:	Enureza, motnje uriniranja, inkontinenca seča, proteinurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti:	<u>Ženske</u> : amenoreja, menoragija, menstrualne motnje, boleznj nožnice <u>Moški</u> : bolečine v testisih
Občasni:	<u>Ženske</u> : dismenoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	Vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, bolečine na mestu injiciranja, utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna bolezen, astenija, bolehnost, razdražljivost
Pogosti:	Bolečine v prsih, edem, bolečine, pruritus na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja, neobčutljivost na mestu injiciranja, občutek mraza
Občasni:	Neugodje v prsih, obrazna bolečin, strdek na mestu injiciranja
Preiskave	
Zelo pogosti:	zmanjšana rast (zmanjšana telesna višina in/ali telesna masa glede na starost)
Pogosti:	Povečana količina tiroidee stimulirajočega hormona v krvi, povečana količina tiroglobulina
Občasni:	Pozitivna protitelesa anti-TSH
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti:	Laceracije kože
Občasni:	Zmedenost

V kliničnem preskušanju z zdravilom Rebetol in peginterferonom alfa-2b so bile spremembe v laboratorijskih vrednostih večinoma blage do zmerne. Zaradi zmanjšanja vrednosti hemoglobina, levkocitov, trombocitov in nevtrofilcev ter povečanja vrednosti bilirubina je lahko potrebno bodisi zmanjšanje odmerka ali pa trajna ukinitve terapije (glejte poglavje 4.2). Čeprav so v kliničnem preskušanju pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Rebetol v kombinaciji s

peginterferonom alfa-2b, opazili spremembe laboratorijskih vrednosti, pa so se le-te povrnila na začetne vrednosti že v nekaj tednih po koncu zdravljenja.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih zdravila Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b je bilo največje preveliko odmerjanje skupni odmerek 10 g zdravila Rebetol (50 x 200 mg kapsul) in 39 mio i.e. interferona alfa-2b (13 subkutanih injekcij po 3 mio i.e. vsaka), ki ga je v enem dnevu vzel bolnik v poskusu samomora. Bolnika so opazovali dva dni na urgentnem oddelku in v tem času niso ugotovili nobene neželene reakcije zaradi prevelikega odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z direktnim delovanjem na viruse, nukleozidi in nukleotidi, razen zaviralcev reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05A B04

Ribavirin (Rebetol) je sintetični nukleozidni analog, ki je pokazal aktivnost proti nekaterim RNA in DNA virusom *in vitro*. Mehanizem delovanja, prek katerega zdravilo Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b deluje proti HCV, ni znan. Peroralne pripravke zdravila Rebetol v monoterapiji so proučevali v večih kliničnih preskušanjih kot možnost zdravljenja kroničnega hepatitisa C. Izsledki teh raziskav so pokazali, da monoterapija z zdravilom Rebetol ni imela nobenega učinka na uničenje virusa hepatitisa (HCV-RNA) ali na izboljšanje jetrnega histološkega izvida po 6 do 12 mesecih terapije in nadaljnjih 6 mesecih spremljanja bolnikov.

Klinična preskušanja zdravila Rebetol na odraslih

Uporabo zdravila Rebetol v kombinirani terapiji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b so ovrednotili v številnih kliničnih preskušanjih. V te klinične raziskave so vključili bolnike s kroničnim hepatitisom C, potrjenim s pozitivnim izvidom testa polimerazne verižne reakcije (PCR) na HCV-RNK (> 30 i.e./ml), izvid jetrne biopsije pa je bil v skladu s histološko diagnozo kroničnega hepatitisa brez drugih vzrokov za kronični hepatitis, poleg tega pa so imeli bolniki tudi nenormalne serumske vrednosti ALT.

Predhodno nezdravljeni bolniki

V treh preskušanjih so raziskovali uporabo interferona pri predhodno nezdravljenih bolnikih in sicer v dveh z zdravilom Rebetol + interferonom alfa-2b (C95-132 in I95-143) in v eni z zdravilom Rebetol + peginterferonom alfa-2b (C/I98-580). V vseh primerih je zdravljenje trajalo eno leto z nadaljnjim šestmesečnim spremljanjem bolnikov. Trajni odziv na koncu spremljanja bolnikov je bil bistveno večji (41 % proti 16 %, $p < 0,001$) zaradi dodatka zdravila Rebetol interferonu alfa-2b.

V kliničnih preskušanjih C95-132 in I95-143 se je kombinirana terapija z zdravilom Rebetol in interferonom alfa-2b izkazala za statistično značilno bolj učinkovito od monoterapije z interferonom alfa-2b (podvojen trajni odziv). Kombinirana terapija je tudi zmanjšala odstotek ponovitev bolezni. To je veljalo za vse HCV genotipe, a še posebej za genotip 1, kjer se je delež ponovitev zmanjšal za 30 % v primerjavi z monoterapijo z interferonom alfa-2b.

V kliničnem preskušanju C/I98-580 je 1.530 predhodno nezdravljenih bolnikov leto dni prejelo enega od naslednjih kombiniranih režimov zdravljenja:

- Rebetol (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramov/kg na teden) (n = 511).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramov/kg na teden en mesec, potem pa 0,5 mikrogramov/kg na teden 11 mesecev) (n = 514).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 mio i.e. trikrat na teden) (n = 505).

V tem preskušanju je bila kombinacija zdravila Rebetol in peginterferona alfa-2b (1,5 mikrogramov/kg na teden) bistveno bolj učinkovita od kombinacije zdravila Rebetol in interferona alfa-2b, še posebej pri bolnikih, okuženih z genotipom 1. Trajni virološki odziv so ocenjevali na podlagi odziva šest mesecev po prenehanju zdravljenja.

HCV genotip in začetna vrednost virusne obremenitve sta prognostična dejavnika, za katera je znano, da vplivata na odziv. Vendar pa je bil odziv v tej raziskavi odvisen tudi od odmerka zdravila Rebetol, ki so ga dajali v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b. Pri bolnikih, ki so prejeli > 10,6 mg/kg zdravila Rebetol (800 mg odmerek pri značilnem 75 kg težkem bolniku, je bil delež odziva bistveno višji kot pri tistih, ki so prejeli ≤ 10,6 mg/kg zdravila Rebetol, ne glede na genotip ali virusno obremenitev (**Preglednica 6**), delež odziva pri tistih, ki so prejeli > 13,2 mg/kg zdravila Rebetol, pa je bil še višji.

Preglednica 6 Trajni virološki odziv pri uporabi zdravila Rebetol + peginterferon alfa-2b (po odmerku zdravila Rebetol [mg/kg], genotipu in virusni obremenitvi)				
HCV genotip	Odmerek Rebetola (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Vsi genotipi	vsi	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotip 1	vsi	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotip 1 ≤ 600.000 i.e./ml	vsi	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotip 1 > 600.000 i.e./ml	vsi	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotip 2/3	vsi	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

P0,5/R Rebetol (1.000/1.200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 do 0,5 mikrogramov/kg)

I/R Rebetol (1.000/1.200 mg) + interferon alfa-2b (3 mio i.e.)

V ločenem preskušanju je 224 bolnikov z genotipom 2 ali 3 prejelo peginterferon alfa-2b v odmerku 1,5 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden, v kombinaciji z zdravilom Rebetol v odmerku od 800 mg do 1.400 mg peroralno, v času 6 mesecev (glede na telesno maso - 1.400 mg za bolnike s telesno maso > 105 kg; vključeni so bili le 3 bolniki) (**Preglednica 7**). 24 % bolnikov je imelo mostno fibrozo ali cirozo (Knodell 3/4).

Preglednica 7. Virološki odziv ob koncu zdravljenja, trajni virološki odziv in ponovitev bolezni po HCV genotipih in virusni obremenitvi*			
	Peginterferon alfa-2b v odmerku 1,5 µg/kg enkrat na teden plus Rebetol v odmerku 800 do 1.400 mg na dan		
	odziv ob koncu zdravljenja	trajni virološki odziv	ponovitev bolezni
Vsi preiskovanci	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 i.e./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 i.e./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 i.e./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 i.e./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

*Vsakega preiskovanca z nemerljivo koncentracijo HCV-RNA ob obisku v 12. tednu spremljanja bolnikov ali z manjkajočimi podatki ob obisku v 24. tednu spremljanja bolnikov so šteli med bolnike s stalnim virološkim odzivom. Vsakega preiskovanca z manjkajočimi podatki v časovnem obdobju 12. tedna spremljanja bolnikov in po njem pa so ob obisku v 24. tednu spremljanja bolnikov šteli med bolnike brez virološkega odziva.

Kar zadeva dolžino zdravljenja, so bolniki v tem osrednjem kombiniranem preskušanju bolj prenašali 6-mesečno terapijo kot enoletno terapijo. Za prekinitve zdravljenja so bile vrednosti 5 % in 14 %, za prilagoditev odmerka pa 18 % in 49 %.

V neprimerjalnem preskušanju je 235 bolnikov, ki so bili okuženi z virusom genotipa 1 in so imeli majhno virusno obremenitev (< 600.000 i.e./ml), prejemale peginterferon alfa-2b v odmerku 1,5 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden, v kombinaciji z zdravilom Rebetol v odmerku, izračunanem glede na telesno maso. Skupna stopnja stalnega virološkega odziva po 24-tedenskem zdravljenju je bila 50 %. 41 % preiskovancev (97/235) ni imelo merljivih koncentracij HCV-RNA v plazmi v 4. in 24. tednu zdravljenja. V tej podskupini bolnikov je bila stopnja stalnega virološkega odziva 92 % (89/97). Vmesna analiza je pokazala visoko stopnjo stalnega virološkega odziva v tej podskupini (n=49), ki je bila tudi prospektivno potrjena (n=48). Omejena količina predhodnih podatkov kaže, da je lahko zdravljenje, ki traja 48 tednov, povezano z večjo stopnjo stalnega virološkega odziva (11/11) in z manjšim tveganjem za relaps (0/11 v primerjavi s 7/96 po 24 tednih zdravljenja).

V velikem randomiziranem preskušanju so primerjali varnost in učinkovitost 48-tedenskega zdravljenja z dvema shemama peginterferona alfa-2b in zdravila Rebetol [peginterferon alfa-2b v odmerku 1,5 µg/kg in 1 µg/kg subkutano enkrat na teden, oboje v kombinaciji z zdravilom Rebetol 800 do 1.400 mg peroralno na dan (v dveh deljenih odmerkih)] in zdravljenja s peginterferonom alfa-2a 180 µg enkrat na teden subkutano z ribavirinom od 1.000 do 1.200 mg peroralno na dan (v dveh deljenih odmerkih) pri 3.070 odraslih s kroničnim hepatitisom C genotipa 1, ki se še niso zdravili s tem zdravilom. Odziv bolnikov na zdravljenje so merili na podlagi trajnega virološkega odziva (SVR - Sustained Virologic Response), ki je opredeljen kot nemerljiva koncentracija HCV-RNA v 24. tednu po koncu zdravljenja (glejte **Preglednico 8**).

Preglednica 8 Virološki odziv v 12. tednu zdravljenja, odziv ob koncu zdravljenja, pogostnost ponovnih izbruhov bolezni* in trajni virološki odziv (SVR)	
Terapevtska skupina	% (število) bolnikov

	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Virološki odziv pri bolnikih z nemerljivo koncentracijo HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Odziv ob koncu zdravljenja*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Ponovni izbruh bolezni*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
TVO*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
TVO pri bolnikih z nemerljivo koncentracijo HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*PCR test za določitev HCV-RNA s spodnjo mejo kvantifikacije 27 i.e./ml

Kriterij za ukinitve zdravljenja je bila odsotnost zgodnjega virološkega odziva do 12. tedna zdravljenja (merljiva koncentracija HCV-RNA z zmanjšanjem za $< 2 \log_{10}$ glede na začetne vrednosti).

V vseh treh terapevtskih skupinah so bile pogostnosti trajnega virološkega odziva podobne. Pri Američanih črne rase (kar je znan neugoden prognostični dejavnik za izkoreninjenje HCV) je zdravljenje s kombinirano terapijo z peginterferonom alfa-2b (1,5 µg/kg) in zdravilom Rebetol vodilo do večje pogostnosti trajnega virološkega odziva kot pri odmerku peginterferona alfa-2b 1 µg/kg. Pri odmerku peginterferona alfa-2b 1,5 µg/kg z odmerkom zdravila Rebetol pa so bile pogostnosti trajnega virološkega odziva nižje pri bolnikih s cirozo, pri tistih z normalnimi vrednostmi ALT, pri tistih z začetnim virusnim bremenom > 600.000 i.e./ml in pri tistih, ki so bili starejši od 40 let. Američani bele rase so imeli večje pogostnosti trajnega virološkega odziva kot Američani črne rase. Med bolniki z nemerljivimi koncentracijami HCV-RNA ob koncu zdravljenja je bila pogostnost ponovnih izbruhov bolezni 24 %.

Predvidljivost trajnega virološkega odziva pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Pokazali so, da je virološki odziv do 12. tedna, opredeljen kot najmanj 2-log zmanjšanje virusne obremenitve ali nemerljive koncentracije HCV-RNA, dober napovednik za trajen odziv.

Virološki odziv do 4. tedna, opredeljen kot zmanjšanje virusnega bremena za najmanj 1-log ali nemerljive koncentracije HCV-RNA. Za navedene časovne točke (4. teden zdravljenja in 12. teden zdravljenja) so pokazali, da napovedujejo trajni virološki odziv (**Preglednica 9**).

Preglednica 9 Napovedna vrednost virološkega odziva med kombiniranim zdravljenjem z zdraviloma peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg in Rebetol od 800 do 1.400 mg						
	Negativna			Pozitivna		
	Ni odziva v tednu zdravljenja	Ni trajnega odziva	Negativna napovedna vrednost	Odziv v tednu zdravljenja	Trajni odziv	Pozitivna napovedna vrednost
Genotip 1*						
Do 4. tedna***						

(n=950)						
Negativen izvid testa na HCV-RNA	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
Negativen izvid testa na HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Do 12. tedna*** (n=915)						
Negativen izvid testa na HCV-RNA	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
Negativen izvid testa na HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za ≥ 2 log	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Genotip 2, 3**						
Do 12. tedna (n= 215)						
Negativen izvid testa na HCV-RNA ali zmanjšanje virusnega bremena za ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotip 1 naj prejme 48 tednov zdravljenja.

** Genotipa 2 in 3 naj prejmeta 24 tednov zdravljenja.

***Predstavljeni izsledki se nanašajo na eno časovno točko. Možno je, da manjka en bolnik oziroma da je imel v 4. tednu in v 12. tednu različna rezultata.

[†] V protokolu so bili uporabljeni naslednji kriteriji: Če je izvid določanja HCV-RNA v 12. tednu pozitiven in se je virusno breme zmanjšalo za $< 2 \log_{10}$ glede na začetne vrednosti, naj bolnik preneha z zdravljenjem. Če pa je izvid določanja HCV-RNA v 12. tednu pozitiven in za $\geq 2 \log_{10}$ manjši od začetne vrednosti, pa v 24. tednu ponovno opravite določanje vrednosti HCV-RNA in če je izvid pozitiven, naj bolnik preneha z zdravljenjem.

Bolniki, sočasno okuženi s HCV in HIV

Pri bolnikih, sočasno okuženih z virusoma HIV in HCV, sta bili opravljena dve preskušnji. V **Preglednici 10** je predstavljen odziv bolnikov na zdravljenje pri obeh preskušanjih. Študija 1 (RIBAVIC; P01017) je bila randomizirana, multicentrična študija, v katero so vključili 412 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi tudi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki bo prejela zdravljenje Rebetol (800 mg/dan) in peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/teden), ali pa v skupino, ki bo prejela zdravljenje Rebetol (800 mg/dan) in interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden) v

času 48 tednov, s 6-mesečnim spremljanjem. Študija 2 (P02080) je bila randomizirana, enocentrična študija, v katero so vključili 95 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi tudi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki bo prejela zdravilo Rebetol (800-1.200 mg/dan glede na telesno maso) in peginterferon alfa-2b (100 ali 150 µg/teden glede na telesno maso) ali pa zdravili Rebetol (800-1.200 mg/dan glede na telesno maso) in interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden). Zdravljenje je trajalo 48 tednov, bolnike pa so spremljali 6 mesecev, razen tistih, ki so bili okuženi z genotipoma 2 ali 3 in so imeli virusno breme < 800.000 i.e./ml (Amplacor) - te so zdravili 24 tednov in jih spremljali 6 mesecev.

Preglednica 10. Stalni virološki odziv glede na genotip po jemanju zdravila Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV in HIV						
	Študija 1 ¹			Študija 2 ²		
	Rebetol (800 mg/dan) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ teden)	Rebetol (800 mg/dan) + interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden)	Vredn ost p ^a	Rebetol (800-1200 mg/dan ^d + peginterferon alfa-2b (100 ali 150 ^c µg/teden)	Rebetol (800-1200 mg/dan ^d + interferon alfa-2b (3 milijone i.e. trikrat na teden)	Vredno st p ^b
Vsi	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio i.e. = milijonov mednarodnih enot

a: vrednost p pri Cochran-Mantel Haenszelovem testu hi-kvadrat

b: vrednost p pri testu hi-kvadrat

c: preiskovanci s telesno maso < 75 kg so prejeli 100 µg peginterferona alfa-2b na teden, preiskovanci s telesno maso ≥ 75 kg pa so prejeli 150 µg peginterferona alfa-2b na teden.

d: odmerek Rebetoła je znašal 800 mg za bolnike s telesno maso < 60 kg, 1000 mg za bolnike s telesno maso od 60 do 75 kg in 1200 mg za tiste s telesno maso > 75 kg.

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

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

Histološki odziv na zdravljenje

V študiji 1 so biopsijo jeter opravili pred in po zdravljenju - na voljo so podatki za 210 od 412 preiskovancev (51 %). Pri preiskovancih, zdravljenih z zdravilom Rebetol v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b, sta se zmanjšali tako ocena po Metavirju kot ocena po Ishaku. Ta upad je bil statistično značilen pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje (-0,3 pri oceni po Metavirju in -1,2 pri oceni po Ishaku) in stabilen (-0,1 pri oceni po Metavirju in -0,2 pri oceni po Ishaku) pri tistih, ki se niso odzvali na zdravljenje. Kar zadeva aktivnost bolezni, se je pri približno eni tretjini bolnikov s stalnim odzivom pokazalo izboljšanje, pri nobenem od bolnikov pa ni prišlo do poslabšanja. Glede fibroze v tej študiji niso opažali izboljšanja, steatoza pa je bila bistveno izboljšana pri bolnikih, okuženih z genotipom 3 virusa HCV.

Predhodno zdravljeni bolniki

- Ponovno zdravljenje s peginterferonom alfa-2b v kombinaciji z zdravilom Rebetol v primeru neuspešnega prejšnjega zdravljenja (za bolnike s ponovitvijo bolezni in tiste, ki se niso odzvali na predhodno terapijo):

V neprimerjalnem preskušanju so skupaj 2293 bolnikov z zmerno do hudo fibrozo, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje s kombinacijo interferona alfa in ribavirina neuspešno, ponovno zdravili s peginterferonom alfa-2b v odmerku 1,5 mikrograma/kg enkrat na teden subkutano, v kombinaciji z zdravilom Rebetol v odmerku, odvisnem od bolnikove telesne mase. Neuspešnost prejšnjega zdravljenja so opredelili kot ponovitev bolezni (relaps) ali odsotnost odziva na zdravljenje (bolniki so imeli pozitiven izvid na HCV-RNA ob koncu najmanj 12-tedenskega zdravljenja).

Bolniki, ki so imeli negativen izvid na HCV-RNA v 12. tednu zdravljenja, pa so nadaljevali z zdravljenjem še 48 tednov, po zdravljenju pa so jih spremljali še 24 tednov. Odziv v 12. tednu so opredelili kot nezaznavno količino HCV-RNA po 12. tednih zdravljenja. Stalen virološki odziv (SVR) pa je bil opredeljen kot nezaznavna vrednost HCV-RNA 24 tednov po zdravljenju (**Preglednica 11**).

Preglednica 11. Stopnje odziva na ponovno zdravljenje v primeru, da je bilo prejšnje zdravljenje neuspešno					
	Bolniki, pri katerih je bila vrednost HCV-RNA nemerljiva v 12. tednu zdravljenja in SVR pri ponovnem zdravljenju				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Skupaj*
	Odziv v 12. tednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % IZ	Odziv v 12. tednu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % IZ	SVR % (n/N) 99 % IZ
Skupaj	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2293) 19,5, 23,9
Prejšnji odziv					
Ponovitev bolezni	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Genotip 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8, 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7, 55,8	28,6 (134/468) 23,3, 34,0
Genotip 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
Neodzivni (NR)	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1385) 11,2, 15,9
Genotip 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1242) 7,7, 12,1
Genotip 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6, 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4, 92,6	46,0 (63/137) 35,0, 57,0
Genotip					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1846) 12,5, 16,7
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 Ocena fibroze					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8

F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Začetno virusno breme					
HVL (>600 000 i.e./ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1441) 14,1, 19,1
LVL (≤600 000 i.e./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

NR: Neodzivni bolniki so opredeljeni kot tisti, ki imajo pozitiven izvid na serumsko ali plazemsko HCV-RNA ob koncu najmanj 12 tednov zdravljenja.

Plazemska vrednost HCV-RNA je bila izmerjena s raziskovalnim kvantitativnim testom polimerazne verižne reakcije v centralnem laboratoriju.

*V skupini, ki so jo nameravali zdraviti, je bilo 7 ljudi, pri katerih ni bilo mogoče potrditi najmanj 12 tednov predhodnega zdravljenja.

Skupaj je imelo v 12. tednu zdravljenja približno 36 % (821/2286) bolnikov nezaznavne koncentracije HCV-RNA v plazmi, kar so merili z raziskovalnim testom (meja detekcije 125 i.e./ml). V tej podskupini je bila stopnja stalnega virološkega odziva 56 % (463/823). Pri bolnikih s predhodno neuspešnim zdravljenjem z nepegiliranim interferonom oziroma s pegiliranim interferonom in negativnim izvidom v 12. tednu sta bili pogostnosti stalnega virološkega odziva 59 % oziroma 50 %. Med 480 bolniki z zmanjšanjem količine virusa za > 2 log vrednosti, vendar še vedno z merljivo količino virusa v krvi v 12. tednu zdravljenja, je z zdravljenjem nadaljevalo skupaj 188 bolnikov. Pri teh bolnikih je vrednost SVR znašala 12 %.

Pri bolnikih, ki se niso odzvali na predhodno zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa/ribavirinom, je bila verjetnost, da se bodo odzvali na ponovno zdravljenje v 12. tednu, manjša kot pri tistih, ki se niso odzvali na zdravljenje z nepegiliranim interferonom alfa/ribavirinom (12,4 % v primerjavi z 28,6 %). Če pa se je v 12. tednu pojavil odziv na zdravljenje, je bila razlika v stalnem virološkem odzivu (SVR) majhna, ne glede na predhodno zdravljenje ali bolnikov predhodni odziv na zdravljenje.

- Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo bolezni z zdravilom Rebetol in interferonom alfa-2b v kombinirani terapiji

V dveh preskušanjih so raziskovali uporabo kombinacije zdravil Rebetol + interferona alfa-2b pri bolnikih s ponovitvijo bolezni (C95-144 in I95-145); 345 bolnikov s kroničnim hepatitisom, pri katerih se je bolezen ponovila po predhodnem zdravljenju z interferonom, so zdravili šest mesecev, in jih nato spremljali še šest mesecev. Pri kombinirani terapiji z zdravilom Rebetol + interferonom alfa-2b je bil trajen virološki odziv kar desetkrat večji kot pri monoterapiji z interferonom alfa-2b (49 % proti 5 %, $p < 0,0001$). Ta koristen učinek se je ohranjal ne glede na standardne napovedne dejavnike odziva na interferon alfa-2b, npr. virusno breme, HCV genotip in histološka stopnja bolezni.

Dolgoročni podatki o učinkovitosti - Odrasli bolniki

V dve veliki, dolgoročni študiji spremljanja bolnikov po zdravljenju v prejšnjih študijah so vključili skupaj 1071 bolnikov po končanem zdravljenju z nepegiliranim interferonom alfa-2b (z ali brez Rebetola) ter 567 bolnikov po končanem zdravljenju s pegiliranim interferonom alfa-2b (z ali brez Rebetola). Namen teh študij je bil oceniti dolžino trajnega virološkega odziva (SVR) in tudi vpliv nadaljnjega negativnega izvida testov na prisotnost virusa na klinični izid bolezni. Pri 462 bolnikih oziroma pri 327 bolnikih je bilo opravljeno najmanj 5-letno dolgoročno spremljanje.

V študijah se je bolezen ponovila pri dvanajstih od 492 bolnikov s trajnim virološkim odzivom iz prve skupine in le pri 3 od 366 bolnikov s trajnim virološkim odzivom iz druge skupine.

Kaplan-Meierjeva ocena nadaljnega neprekinjenega trajnega odziva v času 5 let je znašala 97 % (95 % IZ: 95-99 %) pri bolnikih, ki so prejeli nepegiliran interferon alfa-2b (z ali brez Rebetola), oziroma 99 % (95 % IZ: 98-100 %) pri tistih, ki so prejeli pegiliran interferon alfa-2b (z ali brez Rebetola).

Stalni virološki odziv (SVR – »sustained virologic response«) po zdravljenju kronične okužbe z virusom hepatitisa C z interferonom alfa-2b (pegiliranim ali nepegiliranim, z ali brez zdravila Rebetol) vodi dodolgotrajnega očistka virusa ter tako odpravi jetrno okužbo in omogoči klinično »ozdravitev« kronične okužbe z virusom hepatitisa C. To pa ne pomeni, da ne bo prišlo do jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

Klinična preskušanja pri otrocih in mladostnikih:

Kombinirana terapija zdravila Rebetol in peginterferon alfa-2b

Otroke in mladostnike, stare od 3 do 17 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi koncentracijami HCV-RNA so vključili v multicentrično preskušanje in jih zdravili z zdravilom Rebetol 15 mg/kg na dan in pegiliranim interferonom alfa-2b 60 µg/m² enkrat na teden v času 24 ali 48 tednov, glede na njihov genotip HCV in virusno breme na začetku preskušanja. Vse bolnike so spremljali še 24 tednov po zdravljenju. Zdravljenje je prejelo skupaj 107 bolnikov, od tega je bilo 52 % žensk, 89 % belcev, 67 % jih je imelo HCV genotipa 1 in 63 % jih je bilo starih < 12 let. Skupina bolnikov, vključenih v preskušanje, je bila sestavljena predvsem iz otrok z blagim do zmernim hepatitisom C. Zaradi pomanjkanja podatkov pri otrocih z močno napredovalo boleznijo in zaradi nevarnosti za pojav neželenih učinkov je treba pri tej skupini bolnikov skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja s kombinacijo zdravila Rebetol in pegiliranega interferona alfa-2b (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8). Izsledki študije so povzeti v **preglednici 12**.

Preglednica 12. Pogostnosti trajnega virološkega odziva (n ^{a,b} (%)) pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih po genotipu in dolžini zdravljenja - vsi preizkušanci n = 107		
	24 tednov	48 tednov
Vsi genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotip 1	-	38/72 (53 %)
Genotip 2	14/15 (93 %)	-
Genotip 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotip 4	-	4/5 (80 %)

a: Odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot nemerljiva vrednost HCV-RNA v 24. tednu po zdravljenju, spodnja meja detekcije = 125 i.e./ml.

b: n = število preizkušancev, ki so se odzvali na zdravljenje, in število preizkušancev z danim genotipom virusa ter določena dolžina zdravljenja.

c: Bolniki z genotipom 3 in majhnim virusnim bremenom (< 600.000 i.e./ml) so prejeli 24-tedensko zdravljenje, tisti z genotipom 3 in velikim virusnim bremenom (≥ 600.000 i.e./ml) so prejeli 48-tedensko zdravljenje.

Kombinirana terapija zdravila Rebetol in interferon alfa-2b

Otroci in mladostniki, stari od 3 do 16 let in s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi količinami HCV RNA (kar je ocenil osrednji laboratorij z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR), so bili vključeni v dve multicentrični preskušnji in so zdravilo Rebetol prejeli

v odmerku 15 mg/kg na dan skupaj z interferonom alfa-2b v odmerku 3 mio i.e./m² trikrat na teden v času enega leta, čemur je sledilo 6-mesečno spremljanje po zdravljenju. V študijo je bilo vključenih 118 bolnikov; od tega je bilo 57 % moških, 80 % bolnikov bele rase, 78 % bolnikov z genotipom 1 in 64 % otrok, starih ≤12 let. Populacija je vključevala predvsem otroke z blagim do zmernim hepatitisom C. V dveh multicentričnih študijah je bil delež trajnega virološkega odziva pri otrocih in mladostnikih podoben tistemu pri odraslih. Zaradi pomanjkanja podatkov v teh dveh multičentričnih študijah pri otrocih s hudim napredovanjem bolezni in možnostjo pojava neželenih učinkov je potrebno pred uporabo kombinacije z zdravilom Rebetol in interferona alfa-2b v tej populaciji skrbno pretehtati razmerje med koristnostjo zdravljenja in tveganjem. (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8). Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 13**.

Preglednica 13. Trajen virološki odziv pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih	
	Rebetol 15 mg/kg na dan + interferon alfa-2b 3 mio i.e./m² 3-krat na teden
Skupni odziv ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Število (%) bolnikov

a. Opredeljeno kot vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR ob koncu zdravljenja in v obdobju spremljanja bolnikov.

Dolgoročni podatki o učinkovitosti zdravila – otroci in mladostniki

V petletno dolgoročno opazovalno študijo za spremljanje bolnikov so vključili 97 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v dveh prej omenjenih multicentričnih preskušanjih. 70 % (68/97) vseh v študijo vključenih preizkušancev je študijo dokončalo in od tega jih je 75 % (42/56) doseglo trajni virološki odziv. Namen študije je bil opravljati letne ocene ohranjanja trajnega virološkega odziva (SVR - sustained virologic response) in oceniti vpliv nadaljnjega negativnega izvida o navzočnosti virusa na klinični izid zdravljenja pri bolnikih, ki so pokazali trajni virološki odziv 24 tednov po 48-tedenskem zdravljenju z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Pri vseh pediatričnih bolnikih razen enega se je ohranil trajni virološki odziv med dolgoročnim spremljanjem po zaključku zdravljenja z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Kaplan-Meierjeva ocena ohranitve trajnega virološkega odziva v času 5 let pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa-2b in ribavirinom, znaša 98 % [95 % IZ: 95 %, 100 %]. Poleg tega so bile pri 98 % bolnikov (51/52), ki so imeli normalne vrednosti ALT v 24. tednu spremljanja, ob njihovem zadnjem obisku ohranjene normalne vrednosti ALT.

SVR po zdravljenju kronične okužbe s HCV z nepegiliranim interferonom alfa-2b z zdravilom Rebetol vodi do dolgoročnega očistka virusa, s čimer zagotovimo odpravo jetrne okužbe in klinično 'ozdravitev' kronične okužbe s HCV. To pa ne izključuje pojava jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo, vključno s hepatokarcinomom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ribavirin se hitro absorbira po zaužitju enkratnega odmerka (srednji T_{max} = 1,5 ure), čemur sledita hitra faza porazdelitve in faze podaljšanega izločanja (razpolovna doba absorpcije, porazdelitve in izločanja po enkratnem odmerku so 0,05, 3,73 in 79 ur). Absorpcija zdravila je

obsežna. Približno 10 % radioaktivno označenega odmerka se izloči z blatom, vendar je absolutna biološka uporabnost zdravila približno 45 % do 65 %, verjetno zaradi presnove pri prvem prehodu skozi jetra. Po enkratnih odmerkih od 200 do 1200 mg ribavirina je odvisnost AUC_{tf} od odmerka linearna. Volumen porazdelitve je približno 5000 l. Ribavirin se ne veže na plazemske beljakovine.

Za ribavirin so dokazali veliko inter- in intraindividualno farmakokinetično variabilnost po enkratnem peroralnem odmerku (variabilnost pri posamezniku je bila približno 30 % tako za AUC kot za C_{max}). To je lahko posledica obsežne presnove pri prvem prehodu skozi jetra in porazdelitve v okviru krvnega prostora in iz njega.

Prehajanje ribavirina v neplazemskih prostorih so najobsežneje proučevali na eritrocitih in ugotovili, da poteka predvsem preko ekvilibracijskega nukleozidnega prenašalca tipa e_s . Ta vrsta prenašalca je prisotna na skoraj vseh vrstah celic in je morda odgovorna za velik porazdelitveni volumen ribavirina. Razmerje koncentracij ribavirina v polni krvi proti plazmi je približno 60 proti 1; prebitek ribavirina v polni krvi pa je v obliki ribavirinskih nukleotidov, sekvestriranih v eritrocitih.

Ribavirin ima dve presnovni poti: 1) reverzibilno fosforilacijsko pot ter; 2) razgradno pot, ki obsega deribozilacijo in amidno hidrolizo in tvori triazolski karboksikislinski presnovek. Tako ribavirin kot njegovi triazolski karboksamidni in triazolski karboksikislinski presnovki se izločajo tudi prek ledvic.

Po večkratnem odmerjanju se ribavirin obsežno kopiči v plazmi, s šestkratnim razmerjem med vrednostima $AUC_{12\text{ ur}}$ za večkratno in za enkratno odmerjanje. Po peroralnem odmerjanju ribavirina 600 mg dvakrat na dan je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v približno štirih tednih; srednja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 2200 ng/ml. Po prekinitvi odmerjanja je bila razpolovna doba približno 298 ur, kar je verjetno odraz počasnega izločanja zdravila iz neplazemskih prostorov.

Prehajanje v semensko tekočino: Proučevali so prehajanje ribavirina v semensko tekočino. Koncentracija ribavirina v semenski tekočini je približno dvakrat večja kot v serumu, vendar ko so ocenili sistemsko izpostavljenost ribavirinu pri partnerki po spolnem odnosu z zdravljnim bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

Učinek hrane: Biološka uporabnost enkratnega peroralnega odmerka ribavirina se je povečala ob sočasnem zaužitju zdravila z zelo mastnim obrokom (tako AUC_{tf} kot C_{max} sta se povečala za 70 %). Možno je, da je bila povečana biološka uporabnost v tej raziskavi posledica zakasnjene prehajanja ribavirina ali spremenjenega pH. Klinični pomen izsledkov te raziskave z enkratnim odmerkom ni znan. V ključnem preskušanju klinične učinkovitosti so bolnikom naročili, naj za doseganje kar največje plazemske koncentracije ribavirina zdravilo jemljejo sočasno s hrano.

Delovanje ledvic: Pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic je bila farmakokinetika ribavirina po enkratnem odmerku spremenjena (povečanje AUC_{tf} in C_{max}) glede na kontrolno skupino (očistek kreatinina >90 ml/minuto). Kot kaže, je to posledica zmanjšanja navideznega očistka ribavirina pri tovrstnih bolnikih. Hemodializa praktično ne spremeni koncentracije ribavirina.

Delovanje jeter: Pri bolnikih z blagimi, zmernimi ali hudimi motnjami delovanja jeter (A, B ali C po Child-Pughu) je farmakokinetika enkratnih odmerkov ribavirina podobna kot pri normalnih preiskovancih iz kontrolne skupine.

Starejši bolniki (≥ 65 let starosti): Specifičnih farmakokinetičnih raziskav pri starostnikih niso opravljali, vendar v populacijski farmakokinetični raziskavi starost ni bila ključni dejavnik kinetike ribavirina - odločilni dejavnik je delovanje ledvic.

Populacijska farmakokinetična analiza je bila opravljena z uporabo redko vzorčenih serumskih koncentracij iz štirih kontroliranih kliničnih preskušanj. Razviti model očistka je pokazal, da so glavne sopsremenljivke telesna masa, spol, starost in serumski kreatinin. Pri moških je bil očistek približno 20 % večji kot pri ženskah. Očistek se je povečeval kot funkcija telesne mase in je upadal po 40. letu. Kaže, da so učinki teh sopsremenljivk na očistek ribavirina omejenega kliničnega pomena zaradi precejšnje rezidualne variabilnosti, ki je ta model ni upošteval.

Otroci in mladostniki:

Zdravilo Rebetol v kombinirani terapiji s peginterferonom alfa-2b

V klinični študiji so ovrednotili farmakokinetične lastnosti zdravila Rebetol in peginterferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C po jemanju večkratnih odmerkov. Pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli odmerek peginterferona alfa-2b 60 µg/m² na teden, prilagojen glede na telesno površino, je bila napovedana logaritemska vrednost ocene razmerja izpostavljenosti zdravilu v času odmernega intervala za 58 % (90 % IZ: 141-177 %) večja od ugotovljene vrednosti pri odraslih, ki so prejeli odmerek 1,5 µg/kg na teden. Farmakokinetika zdravila Rebetol (pri uporabi normaliziranega odmerka) v tem preskušanju je bila podobna farmakokinetiki, ugotovljeni v prejšnji študiji uporabe zdravila Rebetol v kombinaciji z interferonom alfa-2b pri otrocih in mladostnikih ter pri odraslih bolnikih.

Rebetol v kombinirani terapiji z interferonom alfa-2b

Farmakokinetične lastnosti pri večkratnem odmerjanju zdravila Rebetol kapsule in interferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C v starosti od 5 do 16 let so povzete v **Preglednici 14**. Farmakokinetika zdravila Rebetol in interferona alfa-2b (z normaliziranim odmerkom) je podobna pri odraslih in otrocih ali mladostnikih.

Preglednica 14. Srednja vrednost (% CV) farmakokinetičnih parametrov pri večkratnem odmerjanju interferona alfa-2b in zdravila Rebetol kapsule otrokom ali mladostnikom s kroničnim hepatitisom C

Parameter	Rebetol 15 mg/kg na dan v obliki 2 deljenih odmerkov (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 mio i.e./m ² 3-krat na teden (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Navidezni očistek l/h/kg	0,27 (27)	ni bil določen

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ribavirin: Ribavirin je bil pri vseh živalskih vrstah, pri katerih so bile opravljene študije, embriotoksičen, teratogen ali oboje v odmerkih, precej manjših od priporočenega odmerka za človeka. Beležili so malformacije lobanje, ustnega neba, oči, čeljusti, udov, okostja in prebavil. Incidenca in jakost teratogenih učinkov sta se povečevali z večanjem odmerka. Preživetje plodov in potomcev je bilo zmanjšano.

V študiji toksičnosti zdravila za podganje mladiče so pri mladičih, ki so jim 7. do 63. dne po rojstvu dajali odmerke 10, 25 in 50 mg/kg ribavirina, so ugotovili od odmerka odvisno splošno zmanjšanje rasti, ki se je kasneje pokazalo kot rahlo zmanjšanje telesne mase, razdalje od temena do trtice in dolžine kosti. Ob koncu obdobja okrevanja so bile spremembe na tibialni in femoralni kosti minimalne, čeprav so bile na splošno statistično značilne v primerjavi s kontrolno skupino samcev pri vseh velikostih odmerka ter pri samicah, ki so prejemale dva največja odmerka v primerjavi s kontrolno skupino. Pri tem niso opazili nikakršnih histopatoloških učinkov na kosti. Poleg tega niso opazili nobenih učinkov ribavirina na razvoj živčevja ali reprodukcijskih organov ter na vedenje živali. Plazemske koncentracije, dosežene pri podganih mladičih, so bile pod plazemskimi koncentracijami pri ljudeh po prejemu terapevtskega odmerka.

V raziskavah na živalih je ribavirin toksičen predvsem za eritrocite. Anemija se pojavi kmalu po začetku jemanja zdravila, vendar je hitro reverzibilna po koncu zdravljenja.

V 3- in 6-mesečni študiji na miših za proučevanje učinkov ribavirina na testise in spermo so se anomalije sperme, pojavile pri odmerku 15 mg/kg in več. Ti odmerki povzročijo pri živalih sistemsko izpostavljenost, ki je bistveno manjša kot pri človeku pri uporabi terapevtskih odmerkov. Po koncu zdravljenja je prišlo v enem do dveh ciklikih spermatogeneze do praktično popolnega izginotja znakov testikularne toksičnosti ribavirina (glejte poglavje 4.6).

Raziskave genotoksičnosti so pokazale, da ima ribavirin nekaj genotoksičnega delovanja. Ribavirin se je izkazal za aktivnega v transformacijskem testu na celicah Balb/3T3 *in vitro*. Njegovo genotoksično delovanje so beležili tudi v testu na celicah mišjega limfoma pri odmerkih od 20 do 200 mg/kg v testu na mišjih mikronukleusih. Dominantni poskus letalnosti pri podganah je bil negativen, kar pomeni, da se morebitne mutacije pri podganah niso prenašale prek moških gamet.

Konvencionalne študije kancerogenosti pri glodalcih z majhnimi izpostavljenostmi v primerjavi z izpostavljenostjo pri človeku v terapevtskih pogojih (faktor 0,1 pri podganah in 1 pri miših) niso pokazale nobene tumorogenosti ribavirina. Poleg tega v 26-tedenski študiji kancerogenosti z uporabo heterozigotnega mišjega modela p53(+/-) ribavirin ni povzročil nastanka tumorjev pri največjem odmerku, ki so ga živali še prenašale, 300 mg/kg (faktor plazemske izpostavljenosti približno 2,5-večji od izpostavljenosti pri človeku). Te raziskave kažejo, da je kancerogenost ribavirina za človeka malo verjetna.

Ribavirin in interferon: Ribavirin v kombinaciji s peginterferonom alfa-2b ali interferonom alfa-2b ni povzročil nobenih učinkov, ki ne bi že bili opisani v zvezi s samostojno uporabo obeh učinkovin. Glavna sprememba v zvezi z zdravljenjem je bila reverzibilna, blaga do zmerna anemija, ki je bila hujša kot pri samostojni uporabi vsake od obeh učinkovin.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

- mikrokristalna celuloza,
- laktoza monohidrat,
- premrežen natrijev karmelozat,
- magnezijev stearat.

Ovojnica kapsule:

želatina,
titanov dioksid.

Napis na kapsuli:

šelak,
propilenglikol,
amonijev hidroksid,
barvilo (E 132).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ribavirin kapsule so pakirane v pretisne omote iz polivinilklorida (PVC)/polietilena (PE)/polivinilidenklorida (PVdC).

Pakiranje po 84, 112, 140 in 168 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

SP Europe
Clos du Lynx 5
B-1200 Bruxelles
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja: 07. maj 1999
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja: 07. maj 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 12. 2011

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>