

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebetol 200 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg ριμπαβιρίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 40 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Άσπρο, αδιαφανές και τυπωμένο με μπλε μελάνι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rebetol ενδείκνυται, σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Το Rebetol ενδείκνυται, σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) για παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι) χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση και χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από έναν γιατρό πεπειραμένο στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

#### Δοσολογία

Το Rebetol πρέπει να χρησιμοποιείται σε θεραπεία συνδυασμού, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.1.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol για επιπρόσθετες συνταγογραφικές πληροφορίες ειδικά για αυτό το προϊόν και για περαιτέρω δοσολογικές συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με το Rebetol.

Τα καψάκια Rebetol πρέπει να χορηγούνται από του στόματος κάθε ημέρα σε δύο διαιρεμένες δόσεις (πρωί και βράδυ) μαζί με τροφή.

#### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση και διάρκεια χορήγησης του Rebetol εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς και από το φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol.

Στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει συγκεκριμένη δοσολογική σύσταση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ακόλουθη δόση: Βάρος ασθενούς: < 75 kg = 1.000 mg και > 75 kg = 1.200 mg.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών.

Σημείωση: Για ασθενείς που ζυγίζουν < 47 kg, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ για το Rebetol 40 mg/ml πόσιμο διάλυμα.

Η δοσολογία του Rebetol για τα παιδιά και τους έφηβους ασθενείς καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενούς. Για παράδειγμα, η δοσολογία με βάση το σωματικό βάρος που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζεται στον **Πίνακα 1**. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol, καθώς ορισμένα σχήματα συνδυασμού δεν είναι συμβατά με τις δοσολογικές οδηγίες για το Rebetol που παρέχονται στον **Πίνακα 1**.

<b>Πίνακας 1</b> Δόση Rebetol βασισμένη στο σωματικό βάρος όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιατρικούς ασθενείς		
Σωματικό βάρος του ασθενούς (kg)	Ημερήσια δόση Rebetol	Αριθμός καψακίων των 200 mg
47 - 49	600 mg	3 καψάκια <sup>α</sup>
50 - 65	800 mg	4 καψάκια <sup>β</sup>
> 65	Ανατρέξτε στις δοσολογικές συστάσεις για ενήλικες	

<sup>α</sup>1 πρωί, 2 βράδυ

<sup>β</sup>2 πρωί, 2 βράδυ

#### Τροποποίηση δοσολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Τροποποίηση δοσολογίας για ενήλικες

Η μείωση της δόσης του Rebetol εξαρτάται από την αρχική δοσολογία Rebetol, η οποία εξαρτάται από το φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Rebetol.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δυνητικά σχετιζόμενη με το Rebetol, η δόση του Rebetol θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί, εφόσον θεωρηθεί αναγκαίο, έως ότου η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει ή μειωθεί η σοβαρότητά της.

Ο **Πίνακας 2** παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες για τροποποιήσεις των δόσεων και διακοπή, με βάση τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, την κατάσταση της καρδιάς και τη συγκέντρωση έμμεσης χολερυθρίνης του ασθενούς.

<b>Πίνακας 2</b> Διαχείριση Ανεπιθύμητων Ενεργειών		
Εργαστηριακές τιμές	Μειώστε τη δόση Rebetol* εάν:	Διακόψτε το Rebetol εάν:
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς Χωρίς Καρδιακή Νόσο	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Αιμοσφαιρίνη: Ασθενείς με Ιστορικό Σταθεροποιημένης Καρδιακής Νόσου	Μείωση κατά $\geq 2$ g/dl σε αιμοσφαιρίνη κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της θεραπείας (μόνιμη μείωση της δόσης)	< 12 g/dl παρά την παραμονή επί 4 εβδομάδες σε μειωμένη δόση
Χολερυθρίνη – Έμμεση	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (ενήλικες)

\* Για ασθενείς που λαμβάνουν δόση των 1.000 mg (< 75 kg) ή των 1.200 mg (> 75 kg), η δόση του Rebetol θα πρέπει να μειωθεί στα 600 mg/ημέρα (χορηγούμενα ως ένα καψάκιο 200 mg το πρωί και δύο καψάκια 200 mg το βράδυ). Εάν η μη φυσιολογική τιμή αναστραφεί, το Rebetol μπορεί να επαναχορηγηθεί στα 600 mg ημερησίως και να αυξηθεί περαιτέρω στα 800 mg ημερησίως, υπό τη

διακριτική ευχέρεια του θεράποντα γιατρού. Ωστόσο, η επιστροφή σε υψηλότερες δόσεις δεν συνιστάται.

Για ασθενείς που λαμβάνουν δόση των 800 mg (< 65 kg)-1.000 mg (65-80 kg)-1.200 mg (81-105 kg) ή 1.400 mg (> 105 kg), η 1<sup>η</sup> μείωση της δόσης του RebetoI είναι κατά 200 mg/ημέρα (εκτός από τους ασθενείς που λαμβάνουν τα 1.400 mg, η μείωση της δόσης θα πρέπει να είναι κατά 400 mg/ημέρα). Εάν χρειάζεται, η 2<sup>η</sup> μείωση της δόσης του RebetoI είναι κατά επιπλέον 200 mg/ημέρα. Οι ασθενείς των οποίων η δόση του RebetoI μειώνεται στα 600 mg ημερησίως λαμβάνουν ένα καψάκιο 200 mg το πρωί και δύο καψάκια 200 mg το βράδυ.

Σε περίπτωση σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας, δυνητικά σχετιζόμενης με φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI, ανατρέξτε στην αντίστοιχη ΠΧΠ αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς ορισμένα σχήματα συνδυασμού δεν είναι συμβατά με τις κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης της δόσης και/ή διακοπής του RebetoI, όπως περιγράφονται στον **Πίνακα 2**.

#### *Τροποποίηση δοσολογίας για παιδιατρικούς ασθενείς*

Η μείωση της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο ακολουθεί τις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες όπως για τους ενήλικες ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο, αναφορικά με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (**Πίνακας 2**).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή νόσο (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο **Πίνακας 3** παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες για τη διακοπή, με βάση τη συγκέντρωση έμμεσης χολερυθρίνης του ασθενούς.

<b>Πίνακας 3</b> Διαχείριση Ανεπιθύμητων Ενεργειών	
Εργαστηριακές τιμές	Διακόψτε το RebetoI εάν:
Χολερυθρίνη – Έμμεση	> 5 mg/dl (για > 4 εβδομάδες) (παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b) ή > 4 mg/dl (για > 4 εβδομάδες) (παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b)

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)*

Δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική, σχετιζόμενη με την ηλικία, επίδραση στη φαρμακοκινητική του RebetoI. Ωστόσο, όπως και στους νεότερους ασθενείς, πρέπει να προσδιορίζεται η νεφρική λειτουργία πριν τη χορήγηση του RebetoI (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Παιδιατρικοί ασθενείς (παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι)*

Το RebetoI μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b (βλ. παράγραφο 4.4). Η επιλογή της φαρμακοτεχνικής μορφής του RebetoI βασίζεται στα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριμπαβιρίνης, χρησιμοποιούμενης μαζί με άμεσης δράσης αντιικά σε αυτούς τους ασθενείς, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI για περαιτέρω δοσολογικές συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του RebetoI μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, λόγω μείωσης της φαινομενικής κάθαρσης κρεατινίνης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Γι' αυτό, συνιστάται να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη του RebetoI. Σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/λεπτό) θα πρέπει να χορηγούνται εναλλασσόμενες ημερήσιες δόσεις των 200 mg και

400 mg. Σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) και σε ασθενείς με Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου (End Stage Renal Disease, ESRD) ή σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να χορηγείται RebetoI 200 mg/ημέρα. Ο Πίνακας 4 παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες για τροποποίηση των δόσεων για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο προσεκτικά αναφορικά με την ανάπτυξη αναιμίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την τροποποίηση των δόσεων για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

<b>Πίνακας 4</b> Τροποποίηση Δοσολογίας για Νεφρική Δυσλειτουργία σε Ενήλικες Ασθενείς	
<b>Κάθαρση Κρεατινίνης</b>	<b>Δόση RebetoI (ημερησίως)</b>
30 έως 50 ml/λεπτό	Εναλλασσόμενες δόσεις, 200 mg και 400 mg κάθε δεύτερη ημέρα
Λιγότερο από 30 ml/λεπτό	200 mg ημερησίως
Αιμοκάθαρση (ESRD)	200 mg ημερησίως

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν εμφανίζεται καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του RebetoI και της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Για χρήση σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, βλ. την αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI.

#### Τρόπος χορήγησης

Το RebetoI θα πρέπει να χορηγείται από του στόματος μαζί με τροφή.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.3). Σε γυναίκες με δυνατότητα αναπαραγωγής, το RebetoI δεν πρέπει να αρχίζει να χορηγείται μέχρις ότου ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης αμέσως πριν την έναρξη της θεραπείας.
- Θηλασμός.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, περιλαμβανομένης της ασταθούς ή μη ελεγχόμενης καρδιακής νόσου, τους προηγούμενους έξι μήνες (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αιμοσφαιρινοπάθειες (π.χ. μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI για αντενδείξεις ειδικά για αυτά τα προϊόντα.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το RebetoI πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.1).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της (πεγκ)ιντερφερόνης άλφα για λεπτομέρειες σχετικά με τις συστάσεις παρακολούθησης και διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται παρακάτω, πριν την έναρξη της θεραπείας, και για άλλες προφυλάξεις σχετιζόμενες με την (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα.

Υπάρχουν αρκετές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία συνδυασμού του RebetoI με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα. Αυτές περιλαμβάνουν:

- Σοβαρές ψυχιατρικές επιδράσεις και επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (όπως κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας και επιθετική συμπεριφορά, κ.λπ.)
- Αναστολή της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, η οποία μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς
- Αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) σε παιδιά και εφήβους
- Σοβαρές οφθαλμικές διαταραχές
- Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Όταν αποφασίζεται να μην καθυστερηθεί η θεραπεία συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι αυτή η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης που μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς. Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται κατά περίπτωση.

## Αιμόλυση

Μια μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα < 10 g/dl παρατηρήθηκε σε έως 14 % των ενηλίκων ασθενών και 7 % των παιδιών και των εφήβων που ελάμβαναν RebetoI σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b σε κλινικές δοκιμές. Αν και το RebetoI δεν έχει άμεσες καρδιαγγειακές επιδράσεις, αναιμία που σχετίζεται με το RebetoI μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας ή παρόξυνση των συμπτωμάτων της στεφανιαίας νόσου ή και τα δύο. Επομένως, το RebetoI θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο (βλ. παράγραφο 4.3). Η κατάσταση της καρδιάς πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθείται κλινικά κατά την διάρκεια της θεραπείας. Αν εμφανιστεί οποιαδήποτε επιδείνωση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.2).

## Καρδιαγγειακές

Ενήλικες ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή παλαιότερες ή υφιστάμενες αρρυθμικές διαταραχές πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς που έχουν προϋπάρχουσες καρδιολογικές διαταραχές, να γίνεται ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν και κατά τη διάρκεια της πορείας της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στη συμβατική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της θεραπείας. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

## Κίνδυνος τερατογόνου δράσης

Πριν την έναρξη της θεραπείας με RebetoI, ο γιατρός πρέπει να ενημερώσει περιεκτικά τόσο τους άνδρες όσο και τις γυναίκες ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο τερατογόνου δράσης του RebetoI, την αναγκαιότητα αποτελεσματικής και συνεχούς αντισύλληψης, την πιθανότητα οι μέθοδοι αντισύλληψης να αποτύχουν και τις πιθανές συνέπειες της κύησης, εάν αυτή συμβεί κατά τη διάρκεια ή έπειτα από θεραπεία με RebetoI (βλ. παράγραφο 4.6). Για την εργαστηριακή παρακολούθηση της κύησης, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο Εργαστηριακές δοκιμασίες.

## Οξεία υπερευαισθησία

Αν παρουσιαστεί κάποια αντίδραση υπερευαισθησίας (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, σύσπαση των βρόγχων, αναφυλαξία), το RebetoI πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει η κατάλληλη θεραπεία. Δεν χρειάζεται η διακοπή της θεραπείας για την αντιμετώπιση παροδικών εξανθημάτων.

## Ηπατική λειτουργία

Οποιοσδήποτε ασθενής παρουσιάσει σημαντικές ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να παρακολουθείται στενά. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI για συστάσεις διακοπής ή τροποποίησης της δόσης.

## Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του RebetoI μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, λόγω μείωσης της φαινομενικής κάθαρσης σε αυτούς τους ασθενείς. Επομένως, συνιστάται η νεφρική λειτουργία να αξιολογείται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη του RebetoI. Λόγω των σημαντικών αυξήσεων

των συγκεντρώσεων ριμπαβιρίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, συνιστώνται προσαρμογές των δόσεων Rebetol σε ενήλικες ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη < 50 ml/λεπτό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την τροποποίηση δόσεων για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Οι συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να πραγματοποιούνται οι απαραίτητες διορθωτικές ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ενδεχόμενη σε επιδείνωση ανοσοκαταστολή

Πανκυτταροπενία και καταστολή του μυελού των οστών έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία να συμβαίνουν μέσα σε 3 έως 7 εβδομάδες από τη χορήγηση πεγκιντερφερόνης και Rebetol ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη. Αυτή η μυελοτοξικότητα ήταν αναστρέψιμη μέσα σε 4 έως 6 εβδομάδες από την απόσυρση της αντιιικής θεραπείας για λοίμωξη HCV και ταυτόχρονης χορήγησης αζαθειοπρίνης και δεν επαναλήφθηκε με την επαναπρόσληψη κάθε αγωγής ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Συν-λοίμωξη HCV/HIV

Μιτοχονδριακή τοξικότητα και γαλακτική οξέωση:

Συνιστάται προσοχή σε HIV οροθετικούς ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV που λαμβάνουν θεραπεία με νουκλεοσιδικούς αναστολείς αναστροφής μεταγραφάσης (NRTI) (ιδιαίτερα ddI και d4T) παράλληλα με σχετική θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Στους HIV οροθετικούς ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα θεραπείας με NRTI θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι δείκτες μιτοχονδριακής τοξικότητας και γαλακτικής οξέωσης όταν χορηγείται Rebetol. Για επιπρόσθετες λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 4.5.

*Άρση της ηπατικής αντιρρόπησης σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV με προχωρημένη κίρρωση*  
Ασθενείς με συν-λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν αντι-ρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (cART) μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου. Άλλοι παράγοντες κατά την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με συν-λοίμωξη που μπορούν να συσχετισθούν με έναν υψηλότερο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης περιλαμβάνουν θεραπεία με διδανοσίνη και αυξημένες συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού. Ασθενείς με συν-λοίμωξη που λαμβάνουν θεραπεία και κατά του ρετροϊού (ARV) και κατά της ηπατίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, αξιολογώντας τη βαθμολογία τους κατά Child-Pugh κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol για συστάσεις διακοπής ή τροποποίησης της δόσης. Σε ασθενείς που οδηγούνται σε άρση της ηπατικής αντιρρόπησης θα πρέπει να τερματίζεται αμέσως η θεραπεία τους κατά της ηπατίτιδας και να επαναξιολογείται η ARV θεραπεία.

#### *Αιματολογικές διαταραχές σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV*

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνουν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη και cART μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν αιματολογικές διαταραχές (όπως ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία) συγκριτικά με τους ασθενείς με μεμονωμένη HCV λοίμωξη. Παρ' όλο που η πλειοψηφία αυτών μπορούσε να διαχειρισθεί με μείωση της δόσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2 και παρακάτω «Εργαστηριακές δοκιμασίες» και παράγραφο 4.8).

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rebetol και ζιδοβουδίνη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας, συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση Rebetol με ζιδοβουδίνη δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Ασθενείς με χαμηλούς αριθμούς CD4*

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV, είναι διαθέσιμα περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (N = 25) σε άτομα με αριθμούς CD4 μικρότερους από 200 κύτταρα/μλ. Απαιτείται επομένως προσοχή στη θεραπεία των ασθενών με χαμηλούς αριθμούς CD4.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων κατά του ρετροϊού που πρόκειται να ληφθούν ταυτόχρονα με τη θεραπεία για HCV για ενημέρωση και διαχείριση των συγκεκριμένων τοξικοτήτων για κάθε προϊόν και για το ενδεχόμενο αλληλεπικαλυπτόμενων τοξικοτήτων με Rebetol.

#### Εργαστηριακές δοκιμασίες

Πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις, αναλύσεις αίματος (γενική αίματος και διαφορικός τύπος των λευκοκυττάρων, αριθμός αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, κρεατινίνη ορού, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, ουρικό οξύ) και δοκιμασίες κήσης. Οι αποδεκτές τιμές κατά την έναρξη θεραπείας που μπορούν να θεωρηθούν ως οδηγό πριν την έναρξη της θεραπείας με Rebetol:

- Αιμοσφαιρίνη                      Ενήλικες:  $\geq 12$  g/dl (γυναίκες),  $\geq 13$  g/dl (άνδρες)  
   Παιδιά και έφηβοι:  $\geq 11$  g/dl (θήλεις),  $\geq 12$  g/dl (άρρενες)

Εργαστηριακές εκτιμήσεις πρέπει να γίνονται τις εβδομάδες 2 και 4 της θεραπείας και μετά περιοδικά, όπως επιβάλλεται κλινικά. Το HCV-RNA θα πρέπει να μετράται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Το ουρικό οξύ μπορεί να αυξηθεί με το Rebetol λόγω της αιμόλυσης, επομένως, η πιθανότητα ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε προδιατεθειμένους ασθενείς.

#### Πληροφορίες για τα έκδοχα

Κάθε καψάκιο Rebetol περιέχει 40 mg λακτόζης. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσασορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Τα αποτελέσματα των *in vitro* μελετών που χρησιμοποιούσαν ηπατικά μικροσωματικά παρασκευάσματα ανθρώπου και αρουραίου δεν έδειξαν μεταβολισμό του Rebetol μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Το Rebetol δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Δεν υπάρχει ένδειξη από τις μελέτες τοξικότητας ότι το Rebetol επάγει τα ηπατικά ένζυμα. Επομένως, υπάρχει ένα ελάχιστο ενδεχόμενο για αλληλεπιδράσεις βασισόμενες στα ένζυμα του P450.

Το Rebetol, έχοντας ανασταλτική δράση στη μονοφωσφορική αφυδρογονάση της ινοσίνης, μπορεί να παρέμβει στο μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης οδηγώντας ενδεχομένως σε συσσώρευση της μονοφωσφορικής 6-μεθυλοθειοϊνοσίνης (6-mentylthioinosine monophosphate, 6-MTIMP), η οποία έχει συσχετισθεί με μυελοτοξικότητα σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αζαθειοπρίνη. Η χρήση πεγκυλιωμένων άλφα ιντερφερονών και Rebetol ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Σε μεμονωμένα περιστατικά στα οποία το όφελος της χορήγησης Rebetol ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο, συνιστάται η στενή αιματολογική παρακολούθηση να γίνεται κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με αζαθειοπρίνη για να προσδιορισθούν τα σημάδια της μυελοτοξικότητας, στα οποία πρέπει να σταματήσει η αγωγή με αυτά τα φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με Rebetol και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, ιντερφερόνη άλφα-2b και αντιόξινα.

Δεν σημειώθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Rebetol και της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b ή ιντερφερόνης άλφα-2b σε μια φαρμακοκινητική μελέτη πολλαπλής δόσης.



### *Αντιόξινα*

Η βιοδιαθεσιμότητα του Rebetol 600 mg μειώθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση με ένα αντιόξινο που περιείχε μαγνήσιο, αργίλιο και σιμεθικόνη. Η AUC<sub>0-12h</sub> μειώθηκε 14 %. Είναι πιθανό η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα σε αυτή τη μελέτη να οφείλεται στην καθυστερημένη διάβαση του Rebetol ή στο τροποποιημένο pH. Αυτή η αλληλεπίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

### *Νουκλεοσιδικά ανάλογα*

Η χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα νουκλεοσιδικά, έχει οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση. Φαρμακολογικά *in vitro* το Rebetol αυξάνει τα επίπεδα των φωσφορυλιωμένων μεταβολιτών των νουκλεοσιδίων πουρίνης. Η δράση αυτή μπορεί να επαυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τα νουκλεοσιδικά ανάλογα πουρίνης (π.χ. διδανοσίνη ή αμπακαβίρη). Ταυτόχρονη χορήγηση Rebetol και διδανοσίνης δεν συνιστάται. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μιτοχονδριακής τοξικότητας, ιδιαιτέρως γαλακτικής οξέωσης και παγκρεατίτιδας, από τις οποίες μερικές ήταν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4). Η παρόξυνση της αναιμίας που οφείλεται στο Rebetol έχει αναφερθεί όταν η ζιδοβουδίνη είναι μέρος του σχήματος που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV παρ' όλο που ο ακριβής μηχανισμός μένει να αποσαφηνισθεί. Η ταυτόχρονη χρήση Rebetol με ζιδοβουδίνη δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντικατάστασης της ζιδοβουδίνης σε ένα σχήμα αντι-ρετροϊκής θεραπείας (ART) συνδυασμού εάν αυτό έχει ήδη εφαρμοσθεί. Αυτό θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αναιμίας προκληθείσας από ζιδοβουδίνη.

Οποιαδήποτε δυνατότητα για αλληλεπιδράσεις μπορεί να επιμείνει για έως δύο μήνες (πέντε χρόνοι ημιζωής του Rebetol) μετά από διακοπή της θεραπείας με Rebetol λόγω του μακρού χρόνου ημιζωής (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι το Rebetol αλληλεπιδρά με τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης ή με τους αναστολείς πρωτεάσης.

Έχουν αναφερθεί αντικρουόμενα ευρήματα στη βιβλιογραφία για την ταυτόχρονη χορήγηση ανάμεσα σε αβακαβίρη και Rebetol. Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV/HCV που λαμβάνουν ART που περιέχει αβακαβίρη μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο χαμηλότερου ποσοστού ανταπόκρισης στη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη/Rebetol. Θα πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα και τα δύο φάρμακα.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άρρενες και θήλεις

#### *Θήλεις ασθενείς*

Το Rebetol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από θήλεις που είναι έγκυες (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3). Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.3). Η θεραπεία με Rebetol δεν πρέπει να αρχίζει μέχρις ότου έχει ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης αμέσως πριν από την έναρξη της θεραπείας. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ένα αποτελεσματικό αντισυλληπτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τέσσερις μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Πρέπει να διεξάγονται μηνιαίες δοκιμασίες κύησης ρουτίνας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Εάν εμφανιστεί εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός τεσσάρων μηνών από τον τερματισμό της θεραπείας, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον σημαντικό κίνδυνο τερατογόνου δράσης από το Rebetol στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Άρρενες ασθενείς και θήλεις σύντροφοί τους*

Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Rebetol (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.3). Το Rebetol συσσωρεύεται ενδοκυτταρικά και απομακρύνεται από το σώμα πολύ αργά. Είναι άγνωστο εάν το Rebetol που περιέχεται στο σπέρμα θα ασκήσει τα δυνητικά τερατογόνα ή γονοτοξικά αποτελέσματά του στο ανθρώπινο έμβρυο. Παρ' όλο που δεδομένα από περίπου 300 προοπτικά παρακολουθούμενες κυήσεις

με έκθεση του πατέρα στο RebetoI δεν έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο δυσπλασίας συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ούτε κάποιον συγκεκριμένο τύπο δυσπλασίας, είτε οι άρρενες ασθενείς είτε οι θήλεις σύντροφοί τους που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται ώστε να χρησιμοποιούν ένα αποτελεσματικό αντισυλληπτικό κατά τη διάρκεια θεραπείας με RebetoI και για επτά μήνες μετά τη θεραπεία. Μηνιαίες δοκιμασίες κύησης ρουτίνας πρέπει να πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Οι άνδρες, των οποίων οι σύντροφοι είναι έγκυες, πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν προφυλακτικό για να ελαχιστοποιήσουν την απελευθέρωση RebetoI στη σύντροφο.

### Κύηση

Η χρήση του RebetoI αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το RebetoI έχει δείχθει σε προκλινικές μελέτες ότι είναι τερατογόνο και γονοτοξικό (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.3).

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το RebetoI απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της ενδεχόμενης εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν την έναρξη της θεραπείας.

### Γονιμότητα

#### *Προκλινικά δεδομένα*

- Γονιμότητα: Σε μελέτες με πειραματόζωα, το RebetoI προκάλεσε αναστρέψιμες επιδράσεις στη σπερματογένεση (βλ. παράγραφο 5.3).
- Τερατογόνος δράση: Σημαντική δυνατότητα τερατογόνου και/ή εμβρυοκτόνου δράσης έχει δείχθει για το RebetoI σε όλα τα είδη πειραματόζωων όπου έχουν γίνει επαρκείς μελέτες, η οποία εμφανίστηκε σε δόσεις τόσο χαμηλές όσο και το ένα εικοστό της συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3).
- Γονοτοξικότητα: Το RebetoI προκαλεί γονοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το RebetoI δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, παρ' όλα αυτά, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται συνδυαστικά μπορεί να έχουν κάποια επίδραση. Γι' αυτό οι ασθενείς που αναπτύσσουν αίσθημα κόπωσης, υπνηλία ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το κυριότερο θέμα ασφάλειας του RebetoI είναι η αιμολυτική αναιμία, που εμφανίζεται εντός των πρώτων εβδομάδων θεραπείας. Η αιμολυτική αναιμία που σχετίζεται με τη θεραπεία με RebetoI μπορεί να προκαλέσει χειρότερη της καρδιακής λειτουργίας και/ή επιδείνωση προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου. Σε μερικούς ασθενείς παρατηρήθηκε επίσης αύξηση στο ουρικό οξύ και στις τιμές έμμεσης χολερυθρίνης, σχετιζόμενη με αιμόλυση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται σε αυτήν την παράγραφο προέρχονται κυρίως από κλινικές δοκιμές και/ή ως ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από αυθόρμητες αναφορές όταν το RebetoI χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI για επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με αυτά τα προϊόντα.

## Ενήλικες

### Διπλή θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b

Η ασφάλεια των καψακίων RebetoI αξιολογείται με βάση τα στοιχεία από τέσσερις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στην ιντερφερόνη (ασθενείς που δεν έχουν λάβει ιντερφερόνη κατά το παρελθόν): δύο δοκιμές μελέτησαν το RebetoI σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b, δύο δοκιμές μελέτησαν το RebetoI σε συνδυασμό με την πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ιντερφερόνης άλφα-2b και RebetoI, μετά από υποτροπή από προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη ή που λαμβάνουν θεραπεία για μικρότερο χρονικό διάστημα, είναι πιθανόν να έχουν βελτιωμένο προφίλ ασφαλείας από αυτό που περιγράφεται ακολούθως.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών για ενήλικες σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στον **Πίνακα 5** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία στο παρελθόν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 1 έτος και στη χρήση μετά την κυκλοφορία. Ένας συγκεκριμένος αριθμός ανεπιθύμητων αντιδράσεων, που αποδίδονται γενικώς στη θεραπεία με ιντερφερόνη αλλά που έχουν αναφερθεί στο πλαίσιο της θεραπείας της ηπατίτιδας C (σε συνδυασμό με RebetoI), εμφανίζονται επίσης πληροφοριακά στον **Πίνακα 5**. Επίσης, ανατρέξτε στις ΠΧΠ της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και ιντερφερόνης άλφα-2b για ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να αποδίδονται στη μονοθεραπεία με ιντερφερόνες. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<b>Πίνακας 5</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή μετά τη χρήση στην αγορά του RebetoI με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα
Συχνές:	Βακτηριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας), μυκητιασική λοίμωξη, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, έρπης απλός, παραρρινοκολπίτιδα, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, ουρολοίμωξη
Όχι συχνές:	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
Σπάνιες:	Πνευμονία*
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>	
Συχνές:	Νεόπλασμα μη καθορισμένο
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία
Συχνές:	Αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία
Πολύ σπάνιες:	Απλαστική αναιμία*
Μη γνωστές:	Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές:	Υπερευαισθησία σε φάρμακο
Σπάνιες:	Σαρκοειδωση*, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα)

<b>Πίνακας 5</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή μετά τη χρήση στην αγορά του Rebetal με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
Μη γνωστές:	Σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, συστηματικός ερυθριματώδης λύκος, αγγειίτιδα, αντιδράσεις οξείας υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασμική, αναφυλαξία
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, υπασβεστιαϊα, αφυδάτωση, αυξημένη όρεξη
Όχι συχνές:	Σακχαρώδης διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαιμία*
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Πολύ συχνές:	Κατάθλιψη, άγχος, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία
Συχνές:	Ιδεασμός αυτοκτονίας, ψύχωση, επιθετική συμπεριφορά, σύγχυση, διέγερση, οργή, μεταβαλλόμενη διάθεση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μειωμένη γενετήσια ορμή, απάθεια, μη φυσιολογικά όνειρα, κλάμα
Όχι συχνές:	Απόπειρες αυτοκτονίας, προσβολή πανικού, ψευδαίσθηση
Σπάνιες:	Διπολική διαταραχή*
Πολύ σπάνιες:	Αυτοκτονία*
Μη γνωστές:	Ιδεασμός ανθρωποκτονίας*, μανία*, μεταβολή της νοητικής κατάστασης
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη, ξηροστομία, συγκέντρωση επηρεασμένη
Συχνές:	Αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, συγκοπή, ημικρανία, αταξία, παραισθησία, δυσφωνία, απώλεια γεύσης, υπαισθησία, υπεραίσθησία, υπερτονία, υπηλία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, δυσγευσία
Όχι συχνές:	Νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια
Σπάνιες:	Επιληπτική κρίση (σπασμός)*
Πολύ σπάνιες:	Αγγειακή εγκεφαλική αιμορραγία*, αγγειακή εγκεφαλική ισχαιμία*, εγκεφαλοπάθεια*, πολυνευροπάθεια*
Μη γνωστές:	Παράλυση προσωπικού νεύρου, μονονευροπάθειες
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Οπτική διαταραχή, θαμπή όραση, επιπεφυκίτιδα, οφθαλμικός ερεθισμός, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένου, ξηροφθαλμία
Σπάνιες:	Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες*, αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος της ωχράς κηλίδας)*, απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας*, απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας*, οπτική νευρίτιδα*, οίδημα της οπτικής θηλής*, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή του οπτικού πεδίου*, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς*
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Συχνές:	Τίγγος, έκπτωση/απώλεια της ακουστικής οξύτητας, εμβοές, ωταλγία
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Όχι συχνές:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου

<b>Πίνακας 5</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή μετά τη χρήση στην αγορά του Rebetal με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Όργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
Σπάνιες:	Καρδιομυοπάθεια, αρρυθμία*
Πολύ σπάνιες:	Καρδιακή ισχαιμία*
Μη γνωστές:	Περικαρδιακή συλλογή*, περικαρδίτιδα*
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Υπόταση, υπέρταση, έξαψη
Σπάνιες:	Αγγειίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Περιφερική ισχαιμία*
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Πολύ συχνές:	Δύσπνοια, βήχας
Συχνές:	Επίσταξη, διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, αυξημένη έκκριση του ανώτερου αεραγωγού, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, μη παραγωγικός βήχας
Πολύ σπάνιες:	Πνευμονικές διηθήσεις*, πνευμονίτιδα*, διάμεση πνευμονίτιδα*
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος
Συχνές:	Ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, κολίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση*, γλωσσίτιδα, χειλίτιδα, διάταση της κοιλίας, ουλορραγία, ουλίτιδα, χαλαρά κόπρανα, διαταραχή οδόντος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	Παγκρεατίτιδα, άλγος του στόματος
Σπάνιες:	Ισχαιμική κολίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Ελκώδης κολίτιδα*
Μη γνωστές:	Περιοδοντική διαταραχή, οδοντική διαταραχή, μελάγχρωση γλώσσας
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Συχνές:	Ηπατομεγαλία, ίκτερος, υπερχολερυθριναιμία*
Πολύ σπάνιες:	Ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων)*
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός, ξηροδερμία, εξάνθημα
Συχνές:	Ψωρίαση, επιδεινωθείσα ψωρίαση, έκζεμα, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ερυθματοειδές εξάνθημα, νυκτερινοί ιδρώτες, υπεριδρωσία, δερματίτιδα, ακμή, δοθιήνας, ερύθημα, κνίδωση, διαταραχή δέρματος, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη, ανώμαλη υφή τριχώματος, διαταραχή όνυχα*
Σπάνιες:	Δερματική σαρκοείδωση
Πολύ σπάνιες:	Σύνδρομο Stevens Johnson *, τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, πολύμορφο ερύθημα*
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Αρθρίτιδα, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στα άκρα
Όχι συχνές:	Οστικός πόνος, μυϊκή αδυναμία
Σπάνιες:	Ραβδομυόλυση*, μυοσίτιδα*
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές:	Συχνουρία, πολουρία, μη φυσιολογική ούρηση
Σπάνιες:	Νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια*

<b>Πίνακας 5</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή μετά τη χρήση στην αγορά του Rebetal με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
Πολύ σπάνιες:	Νεφρωσικό σύνδρομο*
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Συχνές:	Θήλυ: αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχές εμμήνου ρύσης, δυσμηνόρροια, μαστοδυνία, διαταραχή ωοθήκης, κολπική διαταραχή. Άρρεν: ανικανότητα, προστατίτιδα, στυτική δυσλειτουργία. Σεξουαλική δυσλειτουργία (μη καθορισμένη)*
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές:	Κόπωση, ρίγη, πυρεξία, γριπώδης συνδρομή, εξασθένιση, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, περιφερικό οίδημα, αίσθημα κακουχίας, μη φυσιολογικό αίσθημα, δίψα
Όχι συχνές:	Οίδημα προσώπου
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές:	Απώλεια βάρους
Συχνές:	Καρδιακό φύσημα

\* Αφού το Rebetal συνταγογραφόταν πάντα με ένα προϊόν άλφα ιντερφερόνης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν αντικατοπτρίζουν την εμπειρία μετά την κυκλοφορία δεν μας επιτρέπεται ακριβής ποσοτικοποίηση της συχνότητας, η συχνότητα που αναφέρεται παραπάνω είναι από κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν Rebetal σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη).

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε 30 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rebetal και πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και σε 37 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rebetal και ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκε μείωση στις συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης κατά > 4 g/dl. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης έπεσαν κάτω των 10 g/dl σε ποσοστό που έφτανε το 14 % των ενήλικων ασθενών και το 7 % των παιδιών και εφήβων που έλαβαν θεραπεία με Rebetal σε συνδυασμό είτε με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b είτε με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι περισσότερες περιπτώσεις αναιμίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας ήταν ήπιες (βαθμού 1 ή 2 κατά Π.Ο.Υ.). Υπήρξαν μερικές περιπτώσεις σοβαρότερης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν Rebetal σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (βαθμού 3:39 κατά Π.Ο.Υ. από 186 [21 %] και βαθμού 4 κατά Π.Ο.Υ. στους 13 από 186 [7 %]). Λευκοπενία βαθμού 3 κατά την Π.Ο.Υ. αναφέρθηκε επίσης στο 7 % αυτής της ομάδας θεραπείας.

Μια αύξηση στις τιμές του ουρικού οξέος και έμμεσης χολερυθρίνης συνδεόμενες με αιμόλυση, παρατηρήθηκε σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν Rebetal σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b σε κλινικές μελέτες, αλλά τέσσερις εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας οι τιμές επέστρεψαν στα επίπεδα που καταγράφηκαν κατά την έναρξη θεραπείας. Ανάμεσα στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος, πολύ λίγοι από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού ανέπτυξαν ουρική αρθρίτιδα κλινικής μορφής και κανένας από αυτούς δεν χρειάστηκε τροποποίηση της θεραπείας ή διακοπή από τις κλινικές μελέτες.

#### *Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV*

Για τους ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που έλαβαν Rebetal σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (οι οποίες δεν αναφέρθηκαν σε ασθενείς με μεμονωμένη λοίμωξη) οι οποίες αναφέρθηκαν στις μελέτες με συχνότητα >5% ήταν: καντιντίαση του στόματος (14%), λιποδυστροφία επίκτητη (13%), CD4 λεμφοκύτταρα μειωμένα (8%), όρεξη μειωμένη (8%), γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη (9%), οσφυαλγία (5%), αμυλάση αίματος αυξημένη (6%), γαλακτικό οξύ αίματος αυξημένο (5%), κυτταρολυτική ηπατίτιδα (6%), λιπάση αυξημένη (6%) και πόνος σε άκρο (6%).

### *Μιτοχονδριακή τοξικότητα*

Μιτοχονδριακή τοξικότητα και γαλακτική οξέωση έχουν αναφερθεί σε HIV-θετικούς ασθενείς που έλαβαν σχήμα θεραπείας με NRTI και συσχετιζόμενο Rebetol για συν-λοίμωξη με HCV (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Εργαστηριακές τιμές για ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV*

Παρ' όλο που αιματολογικές τοξικότητες ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας εμφανίσθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV, η πλειοψηφία μπορούσε να διαχειρισθεί με τροποποίηση της δόσης και σπανίως απαιτήθηκε πρόωρος τερματισμός της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Αιματολογικές ανωμαλίες αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν Rebetol σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b. Στη Μελέτη 1 (βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων κάτω από 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στο 4% (8/194) των ασθενών και μείωση στα αιμοπετάλια κάτω από 50.000/mm<sup>3</sup> παρατηρήθηκε στο 4% (8/194) των ασθενών που έλαβαν Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b. Αναιμία (αιμοσφαιρίνη < 9,4g/dl) αναφέρθηκε στο 12% (23/194) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

### *Μείωση των CD4 λεμφοκυττάρων*

Η θεραπεία με Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b συσχετίστηκε με μειώσεις στον απόλυτο αριθμό των CD4+ κυττάρων μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες χωρίς μείωση στο ποσοστό των CD4+ κυττάρων. Η μείωση στον αριθμό των CD4+ κυττάρων ήταν αναστρέψιμη μετά από μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Η χρήση του Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b είχε μη αισθητή αρνητική επίπτωση στον έλεγχο ιαμίας του HIV κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της περιόδου παρακολούθησης. Περιορισμένα στοιχεία για την ασφάλεια (N= 25) είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με αριθμό CD4+ κυττάρων < 200/μl (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων κατά του ρετροϊού που πρόκειται να ληφθούν ταυτόχρονα με τη θεραπεία για HCV για ενημέρωση και διαχείριση των συγκεκριμένων τοξικοτήτων για κάθε προϊόν και για το ενδεχόμενο αλληλεπικαλυπτόμενων τοξικοτήτων με Rebetol σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b*

Σε μια κλινική δοκιμή με 107 παιδιά και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 3 έως 17 ετών) που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και Rebetol, απαιτήθηκαν τροποποιήσεις της δόσης στο 25 % των ασθενών, πιο συχνά λόγω αναιμίας, ουδετεροπενίας και απώλειας βάρους. Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, αν και υπάρχει ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και Rebetol, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης που οδήγησε σε μειωμένο ύψος σε μερικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4). Η απώλεια βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν πολύ συχνές κατά τη διάρκεια της θεραπείας (στο τέλος της θεραπείας, η μέση μείωση από την έναρξη της θεραπείας στο εκατοστημόριο βάρος και ύψος ήταν 15 ποσοστημοριακές μονάδες και 8 ποσοστημοριακές μονάδες, αντιστοίχως) και η ταχύτητα της ανάπτυξης ανεστάλη (< 3<sup>η</sup> ποσοστημοριακή μονάδα στο 70 % των ασθενών).

Στο τέλος των 24 εβδομάδων παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, η μέση μείωση από την έναρξη θεραπείας στα εκατοστημόρια βάρη και ύψος ήταν ακόμα 3 ποσοστημοριακές μονάδες και 7 ποσοστημοριακές μονάδες, αντιστοίχως και το 20 % των παιδιών εξακολούθησε να έχει αναστολή της ανάπτυξης (ταχύτητα ανάπτυξης < 3<sup>η</sup> ποσοστημοριακή μονάδα). Ενενήντα τέσσερα από τα 107 παιδιά εντάχθηκαν στην 5-ετή δοκιμή μακροχρόνιας παρακολούθησης. Οι επιδράσεις στην ανάπτυξη ήταν μικρότερες σε εκείνα τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες από ότι σε εκείνα που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες. Από την προθεραπεία έως το τέλος της μακροχρόνιας παρακολούθησης, μεταξύ παιδιών που έλαβαν θεραπεία επί 24 ή 48 εβδομάδες, τα εκατοστημόρια «ύψη για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,3 και 9,0 ποσοστημοριακές μονάδες, αντίστοιχα. Είκοσι

τέσσερα τοις εκατό των παιδιών (11/46) που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες και 40 % των παιδιών (19/48) που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες είχαν > 15 ποσοστημοριακές μονάδες μείωση στο «ύψος για την ηλικία» από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης συγκριτικά με τις ποσοστημοριακές μονάδες κατά την έναρξη της θεραπείας. Έντεκα τοις εκατό των παιδιών (5/46) που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες και 13 % των παιδιών (6/48) που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες παρατηρήθηκε ότι είχαν μείωση > 30 ποσοστημοριακές μονάδες στο «ύψος για την ηλικία» από τις τιμές κατά την έναρξη της θεραπείας έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης. Σχετικά με το βάρος, από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης, τα εκατοστημόρια «βάρη για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,3 και 5,5 ποσοστημοριακές μονάδες μεταξύ των παιδιών που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες, αντίστοιχα. Σχετικά με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης, οι εκατοστημόριοι «ΔΜΣ για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,8 και 7,5 ποσοστημοριακές μονάδες μεταξύ των παιδιών που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες, αντίστοιχα. Η μείωση στο μέσο εκατοστημόριο ύψος το έτος 1 της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Η πτώση των Z βαθμολογιών του ύψους, του βάρους και του ΔΜΣ που παρατηρήθηκε κατά τη φάση θεραπείας, σε σύγκριση με έναν ομαλοποιημένο πληθυσμό, δεν αποκαταστάθηκε πλήρως στο τέλος της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης για τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη φάση θεραπείας αυτής της μελέτης, οι πιο επικρατούσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλα τα άτομα ήταν πυρεξία (80 %), κεφαλαλγία (62 %), ουδετεροπενία (33 %), κόπωση (30 %), ανορεξία (29 %) και ερύθημα της θέσης ένεσης (29 %). Μόνο 1 άτομο σταμάτησε τη θεραπεία ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (θρομβοπενία). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν στη μελέτη ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 7 % (8/107) όλων των ατόμων και περιελάμβαναν άλγος της θέσης ένεσης (1 %), άλγος σε άκρο (1 %), κεφαλαλγία (1 %), ουδετεροπενία (1 %) και πυρεξία (4 %). Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από τη θεραπεία που εμφανίστηκαν σε αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών ήταν νευρικότητα (8 %), επιθετικότητα (3 %), οργή (2 %), κατάθλιψη/καταθλιπτική διάθεση (4 %) και υποθυρεοειδισμός (3 %) και 5 άτομα έλαβαν θεραπεία λεβοθυροξίνης για υποθυρεοειδισμό/αυξημένη TSH.

#### *Σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b*

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2b και RebetoI, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον περιορισμένο πληθυσμό των παιδιών και των εφήβων που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς μείωση του εκατοστημόριου ύψους (μέση μείωση κατά 9 ποσοστημοριακές μονάδες) και μείωση του εκατοστημόριου βάρους (μέση μείωση κατά 13 ποσοστημοριακές μονάδες) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής. Εντός των 5 ετών της περιόδου παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, τα παιδιά είχαν μέσο ύψος στην 44<sup>η</sup> ποσοστημοριακή μονάδα, η οποία ήταν κάτω από το διάμεσο του ομαλοποιημένου πληθυσμού και μικρότερο από το μέσο ύψος τους κατά την έναρξη της θεραπείας (48<sup>η</sup> ποσοστημοριακή μονάδα). Είκοσι (21 %) από τα 97 παιδιά είχαν > 15 ποσοστημοριακές μονάδες μείωση του εκατοστημοριακού ύψους, εκ των οποίων 10 από τα 20 παιδιά είχαν > 30 ποσοστημοριακές μονάδες μείωση του εκατοστημοριακού ύψους τους από την αρχή της θεραπείας μέχρι το τέλος της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης (μέχρι 5 έτη). Το τελικό ύψος ενηλικίωσης ήταν διαθέσιμο για 14 από εκείνα τα παιδιά και φάνηκε ότι 12 συνέχισαν να έχουν έλλειμμα ύψους > 15 ποσοστημοριακές μονάδες, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με ιντερφερόνη άλφα-2b και RebetoI, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης που οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενηλικίωσης σε μερικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση του μέσου εκατοστημόριου ύψους από την έναρξη θεραπείας μέχρι το τέλος της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά



τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρεξία, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό σε μορφή πίνακα

Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στον **Πίνακα 6** βασίζονται στην εμπειρία από τις δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους με τη χρήση RebetoI με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) και όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<b>Πίνακας 6</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά, συχνά και όχι συχνά κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε παιδιά και εφήβους με RebetoI σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα
Συχνές:	Μυκητίαση, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο, μέση ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, οδοντικό απόστημα, γρίπη, έρπης στόματος, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Όχι συχνές:	Πνευμονία, ασκαριδίαση, οξουρίαση, έρπης ζωστήρας, κυτταρίτιδα
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>	
Συχνές:	Νεόπλασμα μη καθορισμένο
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία
Συχνές:	Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Υποθυρεοειδισμός
Συχνές:	Υπερθυρεοειδισμός, ανδρογενετισμός
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία, αυξημένη όρεξη, μειωμένη όρεξη
Συχνές:	Υπερτριγλυκεριδαίμια, υπερουριχαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Πολύ συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, συναισθηματική αστάθεια
Συχνές:	Ίδεασμός αυτοκτονίας, επιθετικότητα, σύγχυση, επηρεασμός της υπευθυνότητας, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, μεταβληθείσα διάθεση, ανησυχία, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Όχι συχνές:	Μη φυσιολογική συμπεριφορά, καταθλιπτική διάθεση, συναισθηματική διαταραχή, φόβος, εφιάλτης
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη
Συχνές:	Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραίσθησία, συγκέντρωση επηρεασμένη, υπνηλία, διαταραχή στην προσοχή, φτωχή ποιότητα ύπνου
Όχι συχνές:	Νευραλγία, λήθαργος, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα

<b>Πίνακας 6</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά, συχνά και όχι συχνά κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε παιδιά και εφήβους με RebetoI σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Όχι συχνές:	Αιμορραγία του επιπεφυκότα, κνησμός του οφθαλμού, κερατοειδίτιδα, όραση θαμπή, φωτοφοβία
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Συχνές:	Τλιγγος
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Ωχρότητα, έξαψη
Όχι συχνές:	Υπόταση
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, πταρμός, φαρυγγολαρυγγικό άλγος
Όχι συχνές:	Συριγμός, ρινική δυσφορία
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές:	Κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, έμετος, διάρροια, ναυτία
Συχνές:	Εξέλκωση του στόματος, στοματίτιδα ελκώδης, στοματίτιδα, αφθώδης στοματίτιδα, δυσπεψία, παρουσία σχισμών και ξηρής απολέπισης των χειλέων και των γωνιών του στόματος, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, διαταραχή του γαστρεντερικού, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος, δυσφορία του στομάχου, άλγος του στόματος
Όχι συχνές:	Ουλίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Όχι συχνές:	Ηπατομεγαλία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα
Συχνές:	Κνησμός, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, υπεριδρωσία, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας
Όχι συχνές:	Διαταραχή μελάγχρωσης, δερματίτιδα ατοπική, δερματική αποβολίδα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυϊκή σύσπαση
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων, πρωτεϊνουρία
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Συχνές:	<u>Θήλυ:</u> αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχές εμμήνου ρύσης, κολλική διαταραχή, <u>Άρρεν:</u> άλγος όρχεων
Όχι συχνές:	<u>Θήλυ:</u> δυσμηνόρροια

<b>Πίνακας 6</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά, συχνά και όχι συχνά κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε παιδιά και εφήβους με RebetoI σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές:	Κόπωση, ρίγη, πυρεξία, γριπώδης συνδρομή, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, οίδημα, άλγος, αίσθηση ψυχρού
Όχι συχνές:	Θωρακική δυσφορία, άλγος προσώπου
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές:	Ρυθμός ανάπτυξης μειωμένος (ύψος και/ή βάρος μειωμένο για την ηλικία)
Συχνές:	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη, θυρεοσφαιρίνη αυξημένη
Όχι συχνές:	Αντι-θυρεοειδικό αντίσωμα θετικό
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Συχνές:	Ρήξη δέρματος
Όχι συχνές:	Μώλωπας

Οι περισσότερες αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές στην κλινική δοκιμή με RebetoI/πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ήταν ήπιες ή μέτριες. Μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη, τα λευκοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα και αύξηση στη χολερυθρίνη μπορεί να απαιτούν μείωση της δόσης ή μόνιμο τερματισμό της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Ενώ παρατηρήθηκαν αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με RebetoI που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b στην κλινική δοκιμή, οι τιμές επέστρεψαν στα επίπεδα κατά την έναρξη θεραπείας μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κλινικές μελέτες με RebetoI χρησιμοποιούμενο σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b, η μέγιστη υπερδοσολογία που αναφέρθηκε ήταν συνολική δόση 10 g RebetoI (50 x 200 mg καψάκια) και 39 MIU ιντερφερόνης άλφα-2b (13 υποδόριες ενέσεις των 3 MIU η κάθε μία) που λήφθηκαν σε μια μέρα από ένα ασθενή σε μια απόπειρα αυτοκτονίας. Ο ασθενής παρακολούθηθηκε επί δυο μέρες σε ένα θάλαμο επειγόντων περιστατικών, όπου κατά τον χρόνο αυτό δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια από την υπερδοσολογία.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιικά για συστηματική χρήση, αντιικά για τη θεραπεία HCV λοιμώξεων, κωδικός ATC: J05AP01.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ριμπαβιρίνη (RebetoI) είναι ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο το οποίο έχει δείξει *in vitro* δραστηριότητα έναντι μερικών RNA και DNA ιών. Ο μηχανισμός με τον οποίο το RebetoI, σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ασκεί τις δράσεις του έναντι του HCV, είναι άγνωστος.

Τα από το στόμα χορηγούμενα ιδιοσκευάσματα μονοθεραπείας με Rebetol έχουν μελετηθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες ως θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών έδειξαν ότι η μονοθεραπεία με Rebetol δεν είχε καμιά επίδραση στην εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας (HCV-RNA) ή στην βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος μετά από 6 έως 12 μήνες θεραπείας και 6 μήνες παρακολούθησης.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το Rebetol σε συνδυασμό με Άμεσης Δράσης Αντιικό Παράγοντα (DAA):

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ του αντίστοιχου DAA για την πλήρη περιγραφή των κλινικών δεδομένων με τέτοιο συνδυασμό.

Μόνο η περιγραφή της χρήσης του Rebetol, κατά την αρχική ανάπτυξη, με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα-2b, είναι λεπτομερής στην παρούσα ΠΧΠ:

Διπλή θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b:

Η χρήση του Rebetol σε θεραπεία συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b αξιολογήθηκε σε έναν αριθμό κλινικών δοκιμών. Κατάλληλοι για αυτές τις δοκιμές ήταν ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για HCV-RNA (> 30 IU/ml), βιοψία ήπατος συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς άλλη αιτία χρόνιας ηπατίτιδας και μη φυσιολογική ALT ορού.

*Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία*

Τρεις δοκιμές εξέτασαν τη χρήση της ιντερφερόνης σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, δύο τον συνδυασμό Rebetol και ιντερφερόνης άλφα-2b (C95-132 και I95-143) και μία με Rebetol και πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (C/I98-580). Σε όλες τις περιπτώσεις η θεραπεία ήταν για ένα έτος και παρακολούθηση για άλλους έξι μήνες. Η παρατεταμένη ανταπόκριση μετά το πέρας της παρακολούθησης αυξήθηκε σημαντικά με την προσθήκη Rebetol στην ιντερφερόνη άλφα-2b (41 % έναντι 16 %,  $p < 0,001$ ).

Στις κλινικές δοκιμές C95-132 και I95-143, η θεραπεία συνδυασμού Rebetol και ιντερφερόνης άλφα-2b αποδείχθηκε σε σημαντικό βαθμό αποτελεσματικότερη από τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b (διπλασιασμός της παρατεταμένης ανταπόκρισης). Η θεραπεία συνδυασμού μείωσε επίσης τα ποσοστά υποτροπής. Αυτό ίσχυε για όλους τους HCV γονότυπους, ιδιαίτερα για το Γονότυπο 1, όπου τα ποσοστά υποτροπής μειώθηκαν κατά 30 % σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Στην κλινική δοκιμή C/I98-580, 1.530 ασθενείς, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για ένα έτος με ένα από τα ακόλουθα σχήματα συνδυασμού:

- Rebetol (800 mg/ημέρα) + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα) (n=511).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/ημέρα) + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα επί ένα μήνα και κατόπιν 0,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα επί 11 μήνες) (n=514).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/ημέρα) + ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU τρεις φορές την εβδομάδα) (n=505).

Σε αυτή τη δοκιμή, ο συνδυασμός Rebetol και πεγκιντερφερόνης άλφα-2b (1,5 μικρογραμμάρια/kg/εβδομάδα) ήταν σε σημαντικό βαθμό αποτελεσματικότερος από τον συνδυασμό Rebetol και ιντερφερόνης άλφα-2b, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είχαν μολυνθεί με το Γονότυπο 1. Η παρατεταμένη ανταπόκριση εκτιμήθηκε με βάση τα ποσοστά ανταπόκρισης έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ο HCV γονότυπος και τα επίπεδα ιικού φορτίου κατά την έναρξη θεραπείας συνιστούν προγνωστικούς παράγοντες οι οποίοι είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα ποσοστά ανταπόκρισης. Εντούτοις, τα ποσοστά ανταπόκρισης σε αυτήν την κλινική δοκιμή φάνηκε ότι εξαρτώνται επίσης από τη δόση του Rebetol που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b. Στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι έλαβαν > 10,6 mg/kg Rebetol (δόση 800 mg για τον

τυπικό ασθενή βάρους 75 kg), ανεξαρτήτως του γονότυπου ή του ιικού φορτίου, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με εκείνα σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν  $\leq 10,6$  mg/kg Rebetol (**Πίνακας 7**), ενώ τα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν  $> 13,2$  mg Rebetol ήταν ακόμα υψηλότερα.

<b>Πίνακας 7</b> Ποσοστά παρατεταμένης ανταπόκρισης με Rebetol + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (με δόση Rebetol [mg/kg], γονότυπο και ιικό φορτίο)				
Γονότυπος HCV	Δόση Rebetol (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
<b>Όλοι οι Γονότυποι</b>	<b>Όλοι</b>	<b>54 %</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>
	$\leq 10,6$	50 %	41 %	27 %
	$> 10,6$	61 %	48 %	47 %
<b>Γονότυπος 1</b>	<b>Όλοι</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	$\leq 10,6$	38 %	25 %	20 %
	$> 10,6$	48 %	34 %	34 %
Γονότυπος 1 $\leq 600.000$ IU/ml	Όλοι	73 %	51 %	45 %
	$\leq 10,6$	74 %	25 %	33 %
	$> 10,6$	71 %	52 %	45 %
Γονότυπος 1 $> 600.000$ IU/ml	Όλοι	30 %	27 %	29 %
	$\leq 10,6$	27 %	25 %	17 %
	$> 10,6$	37 %	27 %	29 %
<b>Γονότυπος 2/3</b>	<b>Όλοι</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	$\leq 10,6$	79 %	73 %	50 %
	$> 10,6$	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R

Rebetol (800 mg) + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μικρογραμμάρια/kg)

P 0,5/R

Rebetol (1.000/1.200 mg) πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 έως 0,5 μικρογραμμάρια/kg)

I/R

Rebetol (1.000/1.200 mg) ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU)

Σε μια ξεχωριστή δοκιμή, 224 ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 έλαβαν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδόρια, άπαξ εβδομαδιαίως, σε συνδυασμό με Rebetol 800 mg – 1.400 mg από του στόματος για 6 μήνες (βάση του σωματικού βάρους, μόνον τρεις ασθενείς με βάρος  $> 105$  kg, έλαβαν τη δόση των 1.400 mg) (**Πίνακας 8**). Είκοσι τέσσερα τις εκατό (24 %) είχαν γεφυρωποίο ίνωση ή κίρρωση (Knodell 3/4).

<b>Πίνακας 8</b> Ιολογική Ανταπόκριση στο Τέλος της Θεραπείας, Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση και Υποτροπή ανά Γονότυπο του HCV και Ιικό φορτίο*			
	Rebetol 800-1.400 mg/ημέρα με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 μg/kg άπαξ εβδομαδιαίως		
	Ανταπόκριση στο Τέλος της Θεραπείας	Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση	Υποτροπή
<b>Όλοι οι ασθενείς</b>	<b>94 % (211/224)</b>	<b>81 % (182/224)</b>	<b>12 % (27/224)</b>
<b>Γονότυπος 2</b>	<b>100 % (42/42)</b>	<b>93 % (39/42)</b>	<b>7 % (3/42)</b>
	$\leq 600.000$ IU/ml <b>100 % (20/20)</b>	<b>95 % (19/20)</b>	<b>5 % (1/20)</b>
	$> 600.000$ IU/ml <b>100 % (22/22)</b>	<b>91 % (20/22)</b>	<b>9 % (2/22)</b>
<b>Γονότυπος 3</b>	<b>93 % (169/182)</b>	<b>79 % (143/182)</b>	<b>14 % (24/166)</b>
	$\leq 600.000$ IU/ml <b>93 % (92/99)</b>	<b>86 % (85/99)</b>	<b>8 % (7/91)</b>
	$> 600.000$ IU/ml <b>93 % (77/83)</b>	<b>70 % (58/83)</b>	<b>23 % (17/75)</b>

\* Κάθε ασθενής με μη ανιχνεύσιμο επίπεδο HCV-RNA κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 12 της περιόδου παρακολούθησης και ελλείποντα δεδομένα κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 24 της περιόδου παρακολούθησης θεωρήθηκε να έχει παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση. Κάθε ασθενής με ελλείποντα δεδομένα κατά και μετά το πλαίσιο της εβδομάδας 12 της περιόδου παρακολούθησης θεωρήθηκε να μην έχει ανταποκριθεί την εβδομάδα 24 κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Η 6μηνη διάρκεια θεραπείας σε αυτή την μελέτη ήταν καλύτερα ανεκτή από την ενός έτους θεραπεία στη καίρια συνδυαστική μελέτη: Για διακοπή 5 % έναντι 14 %, για τροποποίηση δόσης 18 % έναντι 49 %.

Σε μια μη συγκριτική δοκιμή, 235 ασθενείς με γονότυπο 1 και χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδορίως, μία φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με προσαρμοσμένο στο σωματικό βάρος RebetoI. Το συνολικό ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης μετά από διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων ήταν 50 %. Σαράντα ένα τοις εκατό των ατόμων (97/235) είχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA στο πλάσμα την εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 24 της θεραπείας. Σε αυτήν την υποομάδα, υπήρχε ένα 92 % (89/97) ποσοστό παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Το υψηλό ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης σε αυτήν την υποομάδα ασθενών διαπιστώθηκε σε μια ενδιάμεση ανάλυση (n=49) και επιβεβαιώθηκε προοπτικά (n=48).

Περιορισμένα ιστορικά δεδομένα δείχνουν ότι θεραπεία για 48 εβδομάδες μπορεί να συσχετισθεί με ένα υψηλότερο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης (11/11) και με έναν χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής (0/11 συγκριτικά με τους 7/96 κατόπιν θεραπείας 24 εβδομάδων).

Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη δοκιμή σύγκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας για 48 εβδομάδες με δύο σχήματα πεγκιντερφερόνης άλφα-2b/RebetoI [πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 μg/kg και 1 μg/kg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα και τα δύο σε συνδυασμό με RebetoI 800 έως 1.400 mg από στόματος ημερησίως (σε δύο διαιρεμένες δόσεις)] και πεγκιντερφερόνης άλφα-2a 180 μg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα με ριμπαβιρίνη 1.000 έως 1.200 mg από στόματος ημερησίως (σε δύο διαιρεμένες δόσεις) σε 3.070 ενήλικες με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Η ανταπόκριση στη θεραπεία υπολογίστηκε από την Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) η οποία ορίζεται ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (βλ. Πίνακα 9).

**Πίνακας 9** Ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα θεραπείας 12, ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας, δείκτης υποτροπής\* και Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR)

Θεραπευτική ομάδα	% (αριθμός) των ασθενών		
	πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 μg/kg + RebetoI	πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1 μg/kg + RebetoI	πεγκιντερφερόνη άλφα-2a 180 μg + ριμπαβιρίνη
Μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Υποτροπή*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\*HCV-RNA PCR δοκιμασία, με ένα ελάχιστο όριο ποσοτικοποίησης της τάξεως των 27 IU/ml

Έλλειψη πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης μέχρι την εβδομάδα θεραπείας 12 (ανιχνεύσιμο HCV-RNA με μια < 2 log<sub>10</sub> μείωση από την τιμή κατά την έναρξη θεραπείας) ήταν ένα κριτήριο για τερματισμό της θεραπείας.

Και στις τρεις θεραπευτικές ομάδες, οι δείκτες παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν παρόμοιοι. Σε ασθενείς αφροαμερικανικής προέλευσης (που είναι γνωστός φτωχός προγνωστικός παράγοντας για εξάλειψη του HCV), η θεραπεία συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg)/RebetoI οδήγησε σε υψηλότερο δείκτη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης συγκριτικά με τη δόση πεγκιντερφερόνης άλφα-2b 1 μg/kg. Στη δόση πεγκιντερφερόνης άλφα-2b 1,5 μg/kg συν RebetoI, οι δείκτες παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν χαμηλότεροι σε

ασθενείς με κίρρωση, σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ALT, σε ασθενείς με ιικό φορτίο κατά την έναρξη θεραπείας > 600.000 IU/ml και σε ασθενείς ηλικίας > 40 ετών. Οι Καυκάσιοι ασθενείς είχαν υψηλότερο δείκτη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης συγκριτικά με τους Αφροαμερικανούς. Μεταξύ των ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο τέλος της θεραπείας, ο δείκτης υποτροπής ήταν 24 %.

*Προβλεψιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία*

Η ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 12, ορίζεται ως λογαριθμική μείωση στο ιικό φορτίο κατά τουλάχιστον 2 log ή ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA. Η ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 4, ορίζεται ως λογαριθμική μείωση στο ιικό φορτίο κατά τουλάχιστον 1 log ή ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA. Αυτά τα χρονικά σημεία (εβδομάδα θεραπείας 4 και εβδομάδα θεραπείας 12) έχουν αποδειχθεί ότι είναι προγνωστικά της παρατεταμένης ανταπόκρισης (Πίνακας 10).

<b>Πίνακας 10</b> Προγνωστική Αξία της Ιολογικής Ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της Θεραπείας Συνδυασμού πεγκιντερφερόνης άλφα-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800-1.400 mg						
	<b>Αρνητική</b>			<b>Θετική</b>		
	Καμία ανταπόκριση την Εβδομάδα Θεραπείας	Καμία παρατεταμένη Ανταπόκριση	Προγνωστική Αξία	Ανταπόκριση την Εβδομάδα Θεραπείας	Παρατεταμένη Ανταπόκριση	Προγνωστική Αξία
<b>Γονότυπος 1*</b>						
<b>Την Εβδομάδα 4*** (n=950)</b>						
HCV-RNA αρνητικό	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
HCV-RNA αρνητικό ή $\geq 1$ log μείωση στο ιικό φορτίο	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Την Εβδομάδα 12*** (n=915)</b>						
HCV-RN A αρνητικό	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)
HCV-RN A αρνητικό ή $\geq 2$ log μείωση στο ιικό φορτίο	206	205	<b>Δ/E†</b>	709	402	<b>57 %</b> (402/709)

<b>Πίνακας 10</b> Προγνωστική Αξία της Ιολογικής Ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της Θεραπείας Συνδυασμού πεγκιντερφερόνης άλφα-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800-1.400 mg						
	<b>Αρνητική</b>			<b>Θετική</b>		
	Καμία ανταπόκριση την Εβδομάδα Θεραπείας	Καμία παρατεταμένη Ανταπόκριση	Προγνωστική Αξία	Ανταπόκριση την Εβδομάδα Θεραπείας	Παρατεταμένη Ανταπόκριση	Προγνωστική Αξία
<b>Γονότυπος 2, 3**</b>						
<b>Την Εβδομάδα 12 (n=215)</b>						
HCV-RNA αρνητικό ή $\geq 2 \log$ μείωση στο ιικό φορτίο	2	1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)

\* Ασθενείς με γονότυπο 1 λαμβάνουν 48 εβδομάδες θεραπείας

\*\* Ασθενείς με γονότυπους 2, 3 λαμβάνουν 24 εβδομάδες θεραπείας

\*\*\* Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται είναι από μία μόνο χρονική στιγμή. Κάποιος ασθενής μπορεί να λείπει ή να είχε ένα διαφορετικό αποτέλεσμα για την εβδομάδα 4 ή την εβδομάδα 12.

† Αυτά τα κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν στο πρωτόκολλο: Εάν την εβδομάδα 12 το HCV-RNA είναι θετικό και η μείωση από την έναρξη θεραπείας είναι  $< 2 \log_{10}$ , οι ασθενείς πρέπει να σταματούν τη θεραπεία. Εάν την εβδομάδα 12 το HCV-RNA είναι θετικό και μειωμένο  $\geq 2 \log_{10}$  από την έναρξη θεραπείας, τότε επανεξετάστε το HCV-RNA την εβδομάδα 24 και εάν είναι θετικό, οι ασθενείς πρέπει να σταματούν τη θεραπεία.

#### *Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV*

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV και HCV. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 11**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν ενταγμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε Rebetol (800 mg/ημέρα) συν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 µg/kg/εβδομάδα) είτε Rebetol (800 mg/ημέρα) συν ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW) για 48 εβδομάδες με μια περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μια τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν ενταγμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε Rebetol (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) συν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 µg/εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) είτε Rebetol (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) συν ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με μια περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο  $< 800.000$  IU/ml (Amplacor), οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με μια περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.



<b>Πίνακας 11</b> Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονοτύπου μετά το Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV						
	<b>Μελέτη 1<sup>1</sup></b>			<b>Μελέτη 2<sup>2</sup></b>		
	Rebetol (800 mg/ημέρα) + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα)	Rebetol (800 mg/ημέρα) + ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW)	τιμή p <sup>α</sup>	Rebetol (800-1.200 mg/ημέρα) <sup>δ</sup> + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 <sup>γ</sup> μg/εβδομάδα)	Rebetol (800-1.200 mg/ημέρα) <sup>δ</sup> + ιντερφερόνη άλφα-2b (3 MIU TIW)	τιμή p <sup>β</sup>
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του τεστ Cochran-Mantel Haenszel  $\chi^2$ .

β: τιμή p βάσει του τεστ  $\chi^2$ .

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μg/εβδομάδα πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία του Rebetol ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 75 kg.

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

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

### Ιστολογική ανταπόκριση

Οι ηπατικές βιοψίες ελήφθησαν πριν και μετά τη θεραπεία στη Μελέτη 1 και ήταν διαθέσιμες για 210 από τα 412 άτομα (51 %). Και η βαθμολογία Metavir και ο βαθμός Ishak μειώθηκαν μεταξύ των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b. Αυτή η πτώση ήταν σημαντική μεταξύ των ανταποκριθέντων (-0,3 για τη Metavir και -1,2 για το Ishak) και σταθερή (-0,1 για τη Metavir και -0,2 για το Ishak) μεταξύ των μη ανταποκριθέντων. Αναφορικά με τη δραστηριότητα, περίπου το ένα τρίτο των παρατεταμένα ανταποκριθέντων έδειξε βελτίωση και κανείς δεν έδειξε επιδείνωση. Δεν υπήρξε βελτίωση στα πλαίσια της ίνωσης που παρατηρήθηκε σε αυτήν τη μελέτη. Η στεάτωση βελτιώθηκε σημαντικά σε ασθενείς που είχαν λοίμωξη με HCV Γονότυπου 3.

### Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

- Επαναχορήγηση θεραπείας επί αποτυχίας προηγούμενων θεραπειών (υποτροπιάζοντες και μη ανταποκριθέντες ασθενείς) με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε συνδυασμό με Rebetol:

Σε μια μη συγκριτική δοκιμή, 2.293 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ίνωση, οι οποίοι απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με συνδυασμό άλφα ιντερφερόνης/ριμπαβιρίνης έλαβαν επαναχορήγηση θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, 1,5 μικρογραμμάρια/kg υποδορίως, μία φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με προσαρμοσμένο στο σωματικό βάρος Rebetol. Η αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία ορίστηκε ως υποτροπή ή μη ανταπόκριση (HCV-RNA θετικό στο τέλος μιας ελάχιστης θεραπείας 12 εβδομάδων).

Οι ασθενείς που ήταν HCV-RNA αρνητικοί την εβδομάδα Θεραπείας 12 συνέχισαν τη θεραπεία για 48 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Η ανταπόκριση την εβδομάδα 12 ορίστηκε ως HCV-RNA μη ανιχνεύσιμο μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Η Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) ορίζεται ως HCV-RNA μη ανιχνεύσιμο στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (**Πίνακας 12**).

<b>Πίνακας 12</b> Ποσοστά Ανταπόκρισης στην επαναχορήγηση θεραπείας σε προηγούμενες αποτυχίες θεραπείας					
	Ασθενείς με μη-ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12 και με SVR ύστερα από επαναχορήγηση θεραπείας				
	ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		πεγκιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		Συνολικός Πληθυσμός*
	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Συνολικά	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5, 23,9
Προηγούμενη Ανταπόκριση					
Υποτροπή	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
Γονότυπος 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
Γονότυπος 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2, 15,9
Γονότυπος 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7, 12,1
Γονότυπος 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
Γονότυπος					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
METAVIR Βαθμός ίνωσης					
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

<b>Πίνακας 12</b> Ποσοστά Ανταπόκρισης στην επαναχορήγηση θεραπείας σε προηγούμενες αποτυχίες θεραπείας					
Ασθενείς με μη-ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 12 και με SVR ύστερα από επαναχορήγηση θεραπείας					
	ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		πεγκιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη		Συνολικός Πληθυσμός*
	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Ανταπόκριση την εβδομάδα 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Ιικό Φορτίο κατά την έναρξη θεραπείας					
HVL (>600.000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1, 19,1
LVL (≤600.000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

NR: Μη ανταποκριθείς οριζόμενος ως HCV-RNA θετικός στον ορό/πλάσμα στο τέλος μιας θεραπείας τουλάχιστον 12 εβδομάδων.

Το HCV-RNA του πλάσματος μετράται με μια βασισόμενη στην έρευνα δοκιμή αλυσιδωτής αντίδρασης ποσοτικής πολυμεράσης από ένα κεντρικό εργαστήριο

\*Ο πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία περιλαμβάνει 7 ασθενείς για τους οποίους τουλάχιστον 12 εβδομάδες προηγούμενης θεραπείας δεν μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν.

Συνολικά, περίπου το 36 % (821/2.286) των ασθενών είχε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA στο πλάσμα την εβδομάδα 12 της θεραπείας που μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας μια δοκιμή βασισόμενη στη έρευνα (όριο ανίχνευσης 125 IU/ml). Σε αυτήν την υποομάδα, υπήρχε ένα 56 % (463/823) ποσοστό παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Για ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία στη θεραπεία με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και αρνητικοί την εβδομάδα 12, τα ποσοστά παρατεταμένης ανταπόκρισης ήταν 59 % και 50 %, αντιστοίχως. Μεταξύ 480 ασθενών με > 2 log ιική μείωση αλλά ανιχνεύσιμο ιό την εβδομάδα 12, συνολικά 188 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία. Σε αυτούς τους ασθενείς η SVR ήταν 12 %.

Οι μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη ήταν λιγότερο πιθανό να επιτύχουν ανταπόκριση την εβδομάδα 12 στην επαναχορήγηση θεραπείας από τους μη ανταποκριθέντες στη μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα/ριμπαβιρίνη (12,4 % έναντι 28,6 %). Ωστόσο, εάν επιτεύχθηκε ανταπόκριση την εβδομάδα 12, υπήρξε μικρή διαφορά στην SVR ανεξάρτητα από προηγούμενη θεραπεία ή προηγούμενη ανταπόκριση.

- Επαναχορήγηση θεραπείας σε υποτροπιάζοντες ασθενείς με θεραπεία συνδυασμού Rebetol και ιντερφερόνης άλφα-2b

Δύο δοκιμές εξέτασαν τη χρήση της θεραπείας συνδυασμού με Rebetol και ιντερφερόνη άλφα-2b σε ασθενείς με υποτροπή (C95-144 και I95-145). 345 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι είχαν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έλαβαν θεραπεία για έξι μήνες με άλλων έξι μηνών παρακολούθηση. Η θεραπεία συνδυασμού με Rebetol και ιντερφερόνη άλφα-2b είχε ως αποτέλεσμα παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση δεκαπλάσια εκείνης με ιντερφερόνη άλφα-2b μόνο (49 % έναντι 5 %,  $p < 0,001$ ). Το πλεονέκτημα αυτό διατηρήθηκε ανεξαρτήτως των κλασσικών προγνωστικών παραγόντων ανταπόκρισης στην ιντερφερόνη άλφα-2b, όπως τα επίπεδα αιμιάς, ο HCV γονότυπος και το ιστολογικό στάδιο.

## Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας - Ενήλικες

Σε δύο μεγάλες μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης εντάχθηκαν 1.071 ασθενείς και 567 ασθενείς μετά τη θεραπεία σε προγενέστερες μελέτες με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς Rebetol) και πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς Rebetol), αντιστοίχως. Ο σκοπός αυτών των μελετών ήταν να αξιολογηθεί η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση. Τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης ολοκληρώθηκαν μετά τη θεραπεία σε 462 ασθενείς και 327 ασθενείς, αντιστοίχως. Δώδεκα από τους 492 παρατεταμένως ανταποκριθέντες και μόνο 3 από τους 366 παρατεταμένως ανταποκριθέντες υποτροπίασαν, αντιστοίχως, στις μελέτες. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 έτη είναι 97 % (95 % CI: 95-99 %) για ασθενείς που λαμβάνουν μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς Rebetol) και είναι 99 % (95 % CI: 98-100 %) για ασθενείς που λαμβάνουν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς Rebetol).

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με ιντερφερόνη άλφα-2b (πεγκυλιωμένη και μη πεγκυλιωμένη, με ή χωρίς Rebetol) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### *Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b*

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 17 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA εντάχθηκαν σε μια πολυκεντρική δοκιμή και έλαβαν θεραπεία με Rebetol 15 mg/kg ανά ημέρα συν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b 60 μg/m<sup>2</sup> μία φορά την εβδομάδα για 24 ή 48 εβδομάδες, βάσει γονότυπου HCV και ικού φορτίου κατά την έναρξη θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς επρόκειτο να παρακολουθηθούν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Ένα σύνολο 107 ασθενών έλαβαν θεραπεία εκ των οποίων 52 % ήταν θήλεις, 89 % Καυκάσιοι, 67 % με Γονότυπο 1 του HCV και 63 % ηλικίας < 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελούνταν κυρίως από παιδιά με ήπια προς μέτρια ηπατίτιδα C. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού του Rebetol και της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 13**.

<b>Πίνακας 13</b>	Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (n <sup>a,b</sup> (%)) σε παιδιά που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε εφήβους κατά γονότυπο και διάρκεια θεραπείας – Όλα τα άτομα	
	n = 107	
	<b>24 εβδομάδες</b>	<b>48 εβδομάδες</b>
Όλοι οι Γονότυποι	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Γονότυπος 1	-	38/72 (53 %)
Γονότυπος 2	14/15 (93 %)	-
Γονότυπος 3 <sup>γ</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Γονότυπος 4	-	4/5 (80 %)

α: Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, ελάχιστο όριο ανίχνευσης = 125 IU/ml.

β: n = αριθμός των ανταποκριθέντων/αριθμός των ατόμων με δεδομένο γονότυπο και καθορισμένη διάρκεια θεραπείας.

γ: Οι ασθενείς με γονότυπου 3 χαμηλό ικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 24 εβδομάδων ενώ αυτοί με γονότυπο 3 και υψηλό ικό φορτίο (≥ 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων.

#### *Rebetol σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b*

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μια τεχνική RT-PCR

βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Rebetol 15 mg/kg ανά ημέρα και ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m<sup>2</sup> 3 φορές εβδομαδιαίως για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά συμμετείχαν 118 ασθενείς: 57 % άνδρες, 80 % Καυκάσιοι, 78 % με γονότυπο 1 και 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές, τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και στους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτές τις δύο πολυκεντρικές δοκιμές για παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού Rebetol και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 14**.

<b>Πίνακας 14</b> Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση σε παιδιά και εφήβους που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία	
	<b>Rebetol 15 mg/kg/ημέρα + ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m<sup>2</sup> 3 φορές την εβδομάδα</b>
Συνολική Ανταπόκριση <sup>a</sup> (n = 118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

\*Αριθμός (%) ασθενών

α. Ορίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

#### Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

##### *Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b*

Σε μια πενταετή, μακροχρόνια, παρατηρητική μελέτη παρακολούθησης εντάχθηκαν 94 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία σε μια πολυκεντρική δοκιμή. Από αυτούς, εξήντα τρεις είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας με 24 ή 48 εβδομάδες θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Στο τέλος των 5 ετών, το 85 % (80/94) όλων των ενταγμένων ατόμων και το 86 % (54/63) των ατόμων με παρατεταμένη ανταπόκριση ολοκλήρωσε τη μελέτη. Κανένα παιδιατρικό άτομο με SVR δεν υποτροπίασε κατά τη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης.

##### *Rebetol σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b*

Σε μια πενταετή, μακροχρόνια, παρατηρητική μελέτη παρακολούθησης εντάχθηκαν 97 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Το εβδομήντα τοις εκατό (68/97) των ατόμων που εντάχθηκαν ολοκλήρωσε αυτή τη μελέτη εκ των οποίων το 75 % (42/56) είχε παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας των 48 εβδομάδων με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Όλοι εκτός από έναν από τους παιδιατρικούς ασθενείς παρέμειναν με παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b συν ριμπαβιρίνη. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 έτη είναι 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] για παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, το 98 % (51/52) με φυσιολογικά επίπεδα ALT την εβδομάδα παρακολούθησης 24 διατήρησε τα φυσιολογικά επίπεδα ALT στην τελευταία του επίσκεψη.

Η SVR μετά τη θεραπεία της χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με Rebetol οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση»

από τη χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών συμβαμάτων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου του ηπατοκαρκινώματος).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μια διασταυρούμενη μελέτη εφάπαξ δόσης ριμπαβιρίνης σε υγιή ενήλικα άτομα, οι φαρμακοτεχνικές μορφές του καψακίου και του πόσιμου διαλύματος βρέθηκαν να είναι βιοϊσοδύναμες.

### Απορρόφηση

Η ριμπαβιρίνη απορροφάται γρήγορα μετά την χορήγηση από το στόμα μιας εφάπαξ δόσης (μέση  $T_{max}=1,5$  ώρες), ακολουθούμενη από γρήγορη κατανομή και παρατεταμένες φάσεις αποβολής (οι ημιπερίοδοι ζωής απορρόφησης, κατανομής και αποβολής σε εφάπαξ δόση είναι 0,05, 3,73, και 79 ώρες, αντίστοιχα). Η απορρόφηση είναι εκτεταμένη, ενώ το 10 % περίπου μιας ραδιοσημασμένης δόσης αποβάλλεται με τα κόπρανα. Εν τούτοις, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 45 %-65 %, που φαίνεται ότι οφείλεται στον μεταβολισμό πρώτης διόδου. Υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και της  $AUC_{0-\infty}$  μετά από απλές δόσεις των 200-1.200 mg ριμπαβιρίνης. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 5.000 l. Η ριμπαβιρίνη δεν δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

### Κατανομή

Η μεταφορά της ριμπαβιρίνης σε τμήματα εκτός πλάσματος έχει μελετηθεί πολύ εκτεταμένα σε ερυθροκύτταρα και έχει αναγνωριστεί ότι γίνεται κυρίως μέσω ενός εξισορροπητικού νουκλεοτιδικού μεταφορέα τύπου  $e_s$ . Αυτός ο τύπος μεταφορέα υπάρχει σε όλους σχεδόν τους τύπους κυττάρων και μπορεί να ευθύνεται για τον μεγάλο όγκο κατανομής της ριμπαβιρίνης. Η αναλογία ολικού αίματος: συγκεντρώσεων ριμπαβιρίνης στο πλάσμα είναι περίπου 60:1. Η περίσσεια ριμπαβιρίνης στο ολικό αίμα υπάρχει ως απομονωμένα νουκλεοτίδια ριμπαβιρίνης στα ερυθροκύτταρα.

### Βιομετασχηματισμός

Η ριμπαβιρίνη έχει δυο οδούς μεταβολισμού: 1) μια οδό αμφίδρομης φωσφορυλίωσης, 2) και μια οδό αποικοδόμησης που περιλαμβάνει αποριβοζυλίωση και υδρόλυση του αμιδίου προς τριαζολικό καρβοξύ μεταβολίτη. Τόσο η ριμπαβιρίνη όσο και οι τριαζολο-καρβοξαμιδικοί και οι όξινοι τριαζολο-καρβοξυλικοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται επίσης από τα νεφρά.

Η ριμπαβιρίνη επέδειξε υψηλή φαρμακοκινητική μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων και ενδοατομικά έπειτα από εφάπαξ από στόματος δόσεις (ενδοατομική μεταβλητότητα περίπου 30 % τόσο για την  $AUC$  όσο και για τη  $C_{max}$ ), το οποίο μπορεί να οφείλεται στον εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου και στη μεταφορά μέσα στο και από το κυκλοφορικό σύστημα.

### Αποβολή

Μετά από πολλαπλές δόσεις, η ριμπαβιρίνη αθροίζεται εκτεταμένα στο πλάσμα με εξαπλάσιο λόγο  $AUC_{12hr}$  σε πολλαπλές δόσεις προς την εφάπαξ δόση. Μετά από χορήγηση από το στόμα 600 mg δυο φορές την ημέρα, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε περίπου σε τέσσερις εβδομάδες, με μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος στην σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου 2.200 ng/ml. Με την διακοπή της δοσολογίας η ημιπερίοδος ζωής ήταν περίπου 298 ώρες, γεγονός που μάλλον αντικατοπτρίζει την αργή αποβολή από τα μη πλασματικά στοιχεία.

### *Μεταφορά στο σπερματικό υγρό*

Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης στο σπέρμα. Η συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή της στον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη μιας συντρόφου έπειτα από σεξουαλική επαφή με ασθενή που έχει λάβει θεραπεία με ριμπαβιρίνη και παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τη θεραπευτική συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

### *Επίδραση της τροφής*

Η βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ δόσης ριμπαβιρίνης από το στόμα αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση γεύματος με πολλά λιπαρά (τόσο η  $AUC_{0-12}$  και όσο και η  $C_{max}$  αυξήθηκαν κατά 70 %). Είναι πιθανόν η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα σε αυτή την μελέτη να οφείλεται σε καθυστερημένη μεταφορά της ριμπαβιρίνης ή μεταβολή του pH. Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων της μελέτης με την εφάπαξ δόση είναι άγνωστη. Στην βασική δοκιμή κλινικής αποτελεσματικότητας, οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες να λαμβάνουν τη ριμπαβιρίνη με τροφή ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

### *Νεφρική λειτουργία*

Με βάση δημοσιευμένα δεδομένα, η φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης με μια εφάπαξ δόση μεταβλήθηκε (αύξηση των  $AUC_{0-12}$  και  $C_{max}$ ) σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα μάρτυρες (κάθαρση κρεατινίνης > 90 ml ανά λεπτό). Η μέση  $AUC_{0-12}$  ήταν τρεις φορές μεγαλύτερη σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 10 και 30 ml/λεπτό σε σύγκριση με άτομα μάρτυρες. Σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 50 ml/λεπτό, η  $AUC_{0-12}$  ήταν δύο φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με άτομα μάρτυρες. Αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στην μείωση της κάθαρσης σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συγκεντρώσεις ριμπαβιρίνης είναι ουσιαστικά αμετάβλητες από την αιμοδιάλυση.

### *Ηπατική λειτουργία*

Η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσεως ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Ταξινόμηση A, B, C κατά Child-Pugh) είναι παρόμοια με εκείνη των φυσιολογικών μαρτύρων.

### *Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)*

Δεν έχουν γίνει συγκεκριμένες φαρμακοκινητικές αξιολογήσεις σε ηλικιωμένα άτομα. Όμως, σε μια φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού, η ηλικία δεν ήταν παράγοντας κλειδί στην κινητική της ριμπαβιρίνης, η νεφρική λειτουργία είναι καθοριστικός παράγοντας.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έγινε χρησιμοποιώντας τιμές συγκεντρώσεων στον ορό από δείγματα που είχαν ληφθεί σποραδικά από τέσσερις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Το μοντέλο της κάθαρσης που αναπτύχθηκε έδειξε ότι το βάρος σώματος, το φύλο, η ηλικία και η κρεατινίνη ορού ήταν οι κύριες συμμεταβλητές. Στους άνδρες, η κάθαρση ήταν περίπου 20 % υψηλότερη απ' ό,τι στις γυναίκες. Η κάθαρση αύξανε ανάλογα με το σωματικό βάρος και μειωνόταν σε ηλικίες μεγαλύτερες των 40 χρόνων. Οι επιδράσεις αυτών των συμμεταβλητών στην κάθαρση της ριμπαβιρίνης φαίνεται ότι είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας λόγω της σημαντικής υπολειπόμενης μεταβλητότητας που δεν ερμηνεύεται από το μοντέλο.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων για το Rebetol και την πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά και έφηβους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης. Σε παιδιά και έφηβους ασθενείς που έλαβαν δόση προσαρμοσμένη στην επιφάνεια του σώματος πεγκιντερφερόνης άλφα-2b στα 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /εβδομάδα, η λογαριθμικά τροποποιημένη εκτίμηση του λόγου έκθεσης κατά τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος χορήγησης προβλέπεται να είναι κατά 58 % (90 % CI: 141-177 %) υψηλότερη από ό,τι παρατηρήθηκε στους ενήλικες που έλαβαν 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /εβδομάδα. Η φαρμακοκινητική του Rebetol (κανονικοποιημένη δόση) σε αυτήν τη δοκιμή ήταν παρόμοια με αυτή που αναφέρθηκε σε μια προηγούμενη μελέτη του Rebetol σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά και έφηβους ασθενείς και σε ενήλικες ασθενείς.

#### *Rebetol σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων με καψάκια Rebetol και με ιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 15**. Οι φαρμακοκινητικές του Rebetol και της ιντερφερόνης άλφα-2b (κανονικοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

<b>Πίνακας 15</b> Μέσος όρος (% CV) πολλαπλών δόσεων φαρμακοκινητικών παραμέτρων για την ιντερφερόνη άλφα-2b και Rebetol σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C		
<b>Παράμετρος</b>	<b>Rebetol</b> 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	<b>Ιντερφερόνη άλφα-2b</b> 3 MIU/m <sup>2</sup> 3 φορές εβδομαδιαίως (n = 54)
T <sub>max</sub> (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Φαινομενική κάθαρση l/hr/kg	0,27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

\*AUC<sub>12</sub> (ng.hr/ml) για Rebetol, AUC<sub>0-24</sub> (IU.hr/ml) για ιντερφερόνη άλφα-2b

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη είναι εμβρυοτοξική ή τερατογόνος, ή και τα δύο, με δόσεις πολύ μικρότερες από την συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο σε όλα τα ζωικά είδη στα οποία έγιναν μελέτες. Σημειώθηκαν παραμορφώσεις του κρανίου, της υπερώας, των ματιών, της σιαγόνας, των άκρων, του σκελετού και του γαστρεντερικού σωλήνα. Η επίπτωση και η σοβαρότητα των τερατογόνων δράσεων αυξήθηκε με την κλιμάκωση της δόσης. Η επιβίωση των εμβρύων και των απογόνων μειώθηκε.

Σε μια μελέτη τοξικότητας νεαρών αρουραίων, νεογνά που έλαβαν δόση από τη μεταγεννητική ημέρα 7 έως την 63 με 10, 25 και 50 mg/kg ριμπαβιρίνης εμφάνισαν μια σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη, η οποία εκδηλώθηκε μεταγενέστερα ως μικρές μειώσεις του σωματικού βάρους, του μήκους κεφαλής-γλουτών και του μήκους των οστών. Στο τέλος της περιόδου αποκατάστασης, οι κνημιαίες και οι μηριαίες αλλαγές ήταν ελάχιστες αν και γενικώς στατιστικά σημαντικές συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες σε άρρηνες σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα και σε θήλεις που έλαβαν τις δύο υψηλότερες δόσεις συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Δεν παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές επιδράσεις στα οστά. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της ριμπαβιρίνης σχετικά με τη νευροσυμπεριφορική ή την αναπαραγωγική ανάπτυξη. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος που επετεύχθησαν σε νεογνά αρουραίων ήταν κάτω από τις συγκεντρώσεις πλάσματος στους ανθρώπους στη θεραπευτική.

Τα ερυθροκύτταρα είναι ο πρωταρχικός στόχος της τοξικότητας της ριμπαβιρίνης σε μελέτες σε πειραματόζωα. Η αναιμία εμφανίζεται σύντομα μετά την έναρξη της δοσολογίας, αλλά είναι γρήγορα αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας.

Σε μελέτες 3 και 6 μηνών σε ποντίκια για να ερευνηθεί η επίδραση της ριμπαβιρίνης στους όρχεις και το σπέρμα, εμφανίστηκαν ανωμαλίες στο σπέρμα με δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 15 mg/kg. Αυτές οι δόσεις στα πειραματόζωα δημιουργούν συστηματικές εκθέσεις αρκετά χαμηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται στους ανθρώπους σε θεραπευτικές δόσεις. Με την διακοπή της αγωγής, ουσιαστικά η πλήρης αποκατάσταση της τοξικότητας στους όρχεις που οφείλεται στη ριμπαβιρίνη εμφανίστηκε μέσα σε ένα ή δύο κύκλους σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι μελέτες για γονοτοξικότητα έδειξαν ότι η ριμπαβιρίνη ασκεί κάποια γονοτοξική δράση. Η ριμπαβιρίνη ήταν δραστική στην Balb/3T3 *in vitro* διαδικασία μετατροπής. Γονοτοξική δράση παρατηρήθηκε στην δοκιμασία λεμψώματος σε μύες και σε δόσεις των 20-200 mg/kg σε μια μικροπυρηνική μέθοδο σε μυ. Η κυρίαρχη θανατηφόρος δοκιμασία στους αρουραίους ήταν αρνητική, υποδηλώνοντας ότι αν εμφανίζονταν μεταλλάξεις στους αρουραίους αυτές δεν μεταδίδονται μέσω των αρρένων γαμετών.

Συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά με χαμηλή έκθεση συγκρίσιμες με την έκθεση θεραπευτικών δόσεων σε ανθρώπους (δείκτης 0,1 σε αρουραίους και 1 σε μύες), δεν έδειξαν καρκινογένεση από τη ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 26 εβδομάδων σε ετερόζυγους p53-θετικούς/αρνητικούς μύες, η ριμπαβιρίνη δεν δημιούργησε όγκους στην μέγιστη ανεκτή δόση των 300 mg/kg (παράγων έκθεσης πλάσματος περίπου 2,5 σε σύγκριση με



την ανθρώπινη έκθεση). Οι μελέτες αυτές δείχνουν πως η καρκινογόνος δυνατότητα της ριμπαβιρίνης στους ανθρώπους είναι απίθανη.

#### *Ριμπαβιρίνη με ιντερφερόνη*

Όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b, η ριμπαβιρίνη δεν προκάλεσε κάποια επίδραση που δεν είχε παρατηρηθεί προηγουμένως με κάθε μία από τις δραστικές ουσίες μόνη. Η σημαντική αλλαγή συνδεόμενη με τη θεραπεία ήταν μια ανατρέψιμη ήπια έως μέτρια αναιμία, η σοβαρότητα της οποίας ήταν σημαντικότερη από αυτή που δημιουργήθηκε από οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες μόνη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενα του καψακίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη  
Τιτανίου διοξείδιο

#### Εκτύπωση επί του καψακίου

Κόμμεα λάκκας  
Προπυλενογλυκόλη  
Αμμωνίου υδροξείδιο  
Χρωστική ουσία (E 132)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα καψάκια RebetoI είναι συσκευασμένα σε κυψέλες αποτελούμενες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)/πολυαιθυλένιο (PE)/πολυβινυλδενοχλωρίδιο (PVdC).

Συσκευασίες των 84, 112, 140 και 168 καψακίων.  
Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/107/001	84 σκληρά καψάκια
EU/1/99/107/005	112 σκληρά καψάκια
EU/1/99/107/002	140 σκληρά καψάκια
EU/1/99/107/003	168 σκληρά καψάκια

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Μαΐου 1999  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Απριλίου 2009

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebetol 40 mg/ml πόσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του πόσιμου διαλύματος περιέχει 40 mg ριμπαβιρίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το Rebetol περιέχει 142 mg σορβιτόλης και 300 mg σακχαρόζης ανά ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο προς ωχρό ή ανοικτό κίτρινο πόσιμο διάλυμα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rebetol ενδείκνυται, σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) για παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι), χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση και χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από έναν γιατρό πεπειραμένο στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

#### Δοσολογία

Το Rebetol πρέπει να χρησιμοποιείται σε θεραπεία συνδυασμού, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.1.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol για επιπρόσθετες συνταγογραφικές πληροφορίες ειδικά για αυτό το προϊόν και για περαιτέρω δοσολογικές συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με το Rebetol.

Το πόσιμο διάλυμα Rebetol παρέχεται σε συγκέντρωση 40 mg/ml.

Το πόσιμο διάλυμα Rebetol χορηγείται από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις (πρωί και βράδυ) μαζί με τροφή.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών.

Η δοσολογία του Rebetol για τα παιδιά και τους έφηβους ασθενείς καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενούς. Για παράδειγμα, η δοσολογία με βάση το σωματικό βάρος που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζεται στον **Πίνακα 1**. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που

χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetal, καθώς ορισμένα σχήματα συνδυασμού δεν είναι συμβατά με τις δοσολογικές οδηγίες για το Rebetal που παρέχονται στον **Πίνακα 1**.

Σε κλινικές μελέτες που έγιναν σε αυτόν τον πληθυσμό, το Rebetal χρησιμοποιήθηκε σε δόσεις 15 mg/kg/ημέρα (**Πίνακας 1**).

<b>Πίνακας 1</b> Rebetal πόσιμο διάλυμα - Δοσολογία σε παιδιά και εφήβους που πρέπει να χορηγείται μαζί με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b	
Σωματικό Βάρος (kg)	Υπολογιζόμενη Δόση (Πρωί / Βράδυ)
10-12	2 ml / 2 ml
13-14	3 ml / 2 ml
15-17	3 ml / 3 ml
18-20	4 ml / 3 ml
21-22	4 ml / 4 ml
23-25	5 ml / 4 ml
26-28	5 ml / 5 ml
29-31	6 ml / 5 ml
32-33	6 ml / 6 ml
34-36	7 ml / 6 ml
37-39	7 ml / 7 ml
40-41	8 ml / 7 ml
42-44	8 ml / 8 ml
45-47	9 ml / 8 ml

Οι ασθενείς που ζυγίζουν > 47 kg και είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, μπορούν να πάρουν την ισοδύναμη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια των 200 mg σε δύο διαιρεμένες δόσεις (Παρακαλείσθε να δείτε την ΠΧΠ για τα καψάκια Rebetal).

#### *Τροποποίηση δοσολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες*

Η μείωση της δόσης του Rebetal εξαρτάται από την αρχική δοσολογία Rebetal, η οποία εξαρτάται από το φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Rebetal.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δυνητικά σχετιζόμενη με το Rebetal, η δόση του Rebetal θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί, εφόσον θεωρηθεί αναγκαίο, έως ότου η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει ή μειωθεί η σοβαρότητά της.

Ο **Πίνακας 2** παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες για τροποποιήσεις των δόσεων και διακοπή, με βάση τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και τη συγκέντρωση έμμεσης χολερυθρίνης του ασθενούς.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή νόσο (βλ. παράγραφο 4.4).

<b>Πίνακας 2 Διαχείριση Ανεπιθύμητων Ενεργειών</b>		
Εργαστηριακές τιμές	Μειώστε τη δόση Rebetol* εάν:	Διακόψτε το Rebetol εάν:
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς Χωρίς Καρδιακή Νόσο	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Χολερυθρίνη – Έμμεση	-	> 5 mg/dl (για > 4 εβδομάδες) (παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b) ή > 4 mg/dl (για > 4 εβδομάδες) (παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b)

\* Στα παιδιά και τους έφηβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Rebetol συν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, η 1<sup>η</sup> μείωση της δόσης του Rebetol είναι στα 12 mg/kg/ημέρα, η 2<sup>η</sup> μείωση της δόσης του Rebetol είναι στα 8 mg/kg/ημέρα.

Στα παιδιά και τους έφηβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Rebetol συν ιντερφερόνη άλφα-2b, μειώστε τη δόση του Rebetol στα 7,5 mg/kg/ημέρα.

Σε περίπτωση σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας, δυνητικά σχετιζόμενης με φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις ΠΧΠ αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς ορισμένα σχήματα συνδυασμού δεν είναι συμβατά με τις κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης της δόσης και/ή διακοπής του Rebetol, όπως περιγράφονται στον **Πίνακα 2**.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Παιδιατρικοί ασθενείς (παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι)*

Το Rebetol μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b (βλ. παράγραφο 4.4). Η επιλογή της φαρμακοτεχνικής μορφής του Rebetol βασίζεται στα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριμπαβιρίνης, χρησιμοποιούμενης μαζί με άμεσης δράσης αντιικά σε αυτούς τους ασθενείς, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol για περαιτέρω δοσολογικές συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του Rebetol μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, λόγω μείωσης της φαινομενικής κάθαρσης κρεατινίνης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Γι' αυτό, συνιστάται να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη του Rebetol. Σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/λεπτό) θα πρέπει να χορηγούνται εναλλασσόμενες ημερήσιες δόσεις των 200 mg και 400 mg. Σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) και σε ασθενείς με Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου (End Stage Renal Disease, ESRD) ή σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να χορηγείται Rebetol 200 mg/ημέρα. Ο **Πίνακας 3** παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες για τροποποίηση των δόσεων για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο προσεκτικά αναφορικά με την ανάπτυξη αναιμίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την τροποποίηση των δόσεων για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

<b>Πίνακας 3 Τροποποίηση Δοσολογίας για Νεφρική Δυσλειτουργία σε Ενήλικες Ασθενείς</b>	
<b>Κάθαρση Κρεατινίνης</b>	<b>Δόση Rebetol (ημερησίως)</b>
30 έως 50 ml/λεπτό	Εναλλασσόμενες δόσεις, 200 mg και 400 mg κάθε δεύτερη ημέρα
Λιγότερο από 30 ml/λεπτό	200 mg ημερησίως
Αιμοκάθαρση (ESRD)	200 mg ημερησίως

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν εμφανίζεται καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του RebetoI και της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Για χρήση σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, βλ. την αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI.

### Τρόπος χορήγησης

Το RebetoI θα πρέπει να χορηγείται από του στόματος μαζί με τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.3). Σε γυναίκες με δυνατότητα αναπαραγωγής, το RebetoI δεν πρέπει να αρχίζει να χορηγείται μέχρις ότου ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης αμέσως πριν την έναρξη της θεραπείας.
- Θηλασμός.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, περιλαμβανομένης της ασταθούς ή μη ελεγχόμενης καρδιακής νόσου, τους προηγούμενους έξι μήνες (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αιμοσφαιρινοπάθειες (π.χ. μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI για αντενδείξεις ειδικά για αυτά τα προϊόντα.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το RebetoI πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.1).

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ της (πεγκ)ιντερφερόνης άλφα για λεπτομέρειες σχετικά με τις συστάσεις παρακολούθησης και διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται παρακάτω, πριν την έναρξη της θεραπείας, και για άλλες προφυλάξεις σχετιζόμενες με την (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα.

Υπάρχουν αρκετές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία συνδυασμού του RebetoI με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα. Αυτές περιλαμβάνουν:

- Σοβαρές ψυχιατρικές επιδράσεις και επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (όπως κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας και επιθετική συμπεριφορά, κ.λπ.)
- Αναστολή της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, η οποία μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς
- Αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) σε παιδιά και εφήβους
- Σοβαρές οφθαλμικές διαταραχές
- Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Όταν αποφασίζεται να μην καθυστερηθεί η θεραπεία συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι αυτή η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης που μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς. Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται κατά περίπτωση.

### Αιμόλυση

Μια μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα < 10 g/dl παρατηρήθηκε σε έως 14 % των ενηλίκων ασθενών και 7 % των παιδιών και των εφήβων που ελάμβαναν RebetoI σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b σε κλινικές δοκιμές. Αν και το RebetoI δεν έχει

άμεσες καρδιαγγειακές επιδράσεις, αναιμία που σχετίζεται με το RebetoI μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, ή έξαρση των συμπτωμάτων της στεφανιαίας νόσου ή και τα δύο. Επομένως, το RebetoI θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο (βλ. παράγραφο 4.3). Η κατάσταση της καρδιάς πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθείται κλινικά κατά την διάρκεια της θεραπείας. Αν εμφανιστεί οποιαδήποτε επιδείνωση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.2).

### Καρδιαγγειακές

Ενήλικες ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή παλαιότερες ή υφιστάμενες αρρυθμικές διαταραχές πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς που έχουν προϋπάρχουσες καρδιολογικές διαταραχές, να γίνεται ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν και κατά τη διάρκεια της πορείας της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται στη συμβατική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της θεραπείας. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

### Κίνδυνος τερατογόνου δράσης

Πριν την έναρξη της θεραπείας με RebetoI, ο γιατρός πρέπει να ενημερώσει περιεκτικά τόσο τους άνδρες όσο και τις γυναίκες ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο τερατογόνου δράσης του RebetoI, την αναγκαιότητα αποτελεσματικής και συνεχούς αντισύλληψης, την πιθανότητα οι μέθοδοι αντισύλληψης να αποτύχουν και τις πιθανές συνέπειες της κύησης, εάν αυτή συμβεί κατά τη διάρκεια ή έπειτα από θεραπεία με RebetoI (βλ. παράγραφο 4.6). Για την εργαστηριακή παρακολούθηση της κύησης, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο Εργαστηριακές δοκιμασίες.

### Οξεία υπερευαισθησία

Αν παρουσιαστεί κάποια αντίδραση υπερευαισθησίας (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, σύσπασση των βρόγχων, αναφυλαξία), το RebetoI πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει η κατάλληλη θεραπεία. Δεν χρειάζεται η διακοπή της θεραπείας για την αντιμετώπιση παροδικών εξανθημάτων.

### Ηπατική λειτουργία

Οποιοσδήποτε ασθενής παρουσιάσει σημαντικές ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να παρακολουθείται στενά. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI για συστάσεις διακοπής ή τροποποίησης της δόσης.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του RebetoI μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, λόγω μείωσης της φαινομενικής κάθαρσης σε αυτούς τους ασθενείς. Επομένως, συνιστάται η νεφρική λειτουργία να αξιολογείται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη του RebetoI. Λόγω των σημαντικών αυξήσεων των συγκεντρώσεων ριμπαβιρίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, συνιστώνται προσαρμογές των δόσεων RebetoI σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/λεπτό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την τροποποίηση δόσεων για παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Οι συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να πραγματοποιούνται οι απαραίτητες διορθωτικές ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.2).

### Ενδεχόμενη σε επιδείνωση ανοσοκαταστολή

Πανκυτταροπενία και καταστολή του μυελού των οστών έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία να συμβαίνουν μέσα σε 3 έως 7 εβδομάδες από τη χορήγηση πεγκιντερφερόνης και RebetoI ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη. Αυτή η μυελοτοξικότητα ήταν αναστρέψιμη μέσα σε 4 έως 6 εβδομάδες από την

απόσυρση της αντιϊκής θεραπείας για λοίμωξη HCV και ταυτόχρονης χορήγησης αζαθειοπρίνης και δεν επαναλήφθηκε με την επαναπρόσληψη κάθε αγωγής ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.5).

### Συν-λοίμωξη HCV/HIV

Μιτοχονδριακή τοξικότητα και γαλακτική οξέωση:

Συνιστάται προσοχή σε HIV οροθετικούς ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV που λαμβάνουν θεραπεία με νουκλεοσιδικούς αναστολείς αναστροφής μεταγραφάσης (NRTI) (ιδιαίτερα ddI και d4T) παράλληλα με σχετική θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Στους HIV οροθετικούς ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα θεραπείας με NRTI θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι δείκτες μιτοχονδριακής τοξικότητας και γαλακτικής οξέωσης όταν χορηγείται Rebetol. Για επιπρόσθετες λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 4.5.

*Άρση της ηπατικής αντιρρόπησης σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV με προχωρημένη κίρρωση*  
Ασθενείς με συν-λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν αντι-ρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (cART) μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου. Άλλοι παράγοντες κατά την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με συν-λοίμωξη που μπορούν να συσχετισθούν με έναν υψηλότερο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης περιλαμβάνουν θεραπεία με διδανασίνη και αυξημένες συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη που λαμβάνουν θεραπεία και κατά του ρετροϊού (ARV) και κατά της ηπατίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, αξιολογώντας τη βαθμολογία τους κατά Child-Pugh κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol για συστάσεις διακοπής ή τροποποίησης της δόσης. Σε ασθενείς που οδηγούνται σε άρση της ηπατικής αντιρρόπησης θα πρέπει να τερματίζεται αμέσως η θεραπεία τους κατά της ηπατίτιδας και να επαναξιολογείται η ARV θεραπεία.

### *Αιματολογικές διαταραχές σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV*

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνουν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη και cART μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν αιματολογικές διαταραχές (όπως ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία) συγκριτικά με τους ασθενείς με μεμονωμένη HCV λοίμωξη. Παρ' όλο που η πλειοψηφία αυτών μπορούσε να διαχειρισθεί με μείωση της δόσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2 και παρακάτω «Εργαστηριακές δοκιμασίες» και παράγραφο 4.8).

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rebetol και ζιδοβουδίνη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας, συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση Rebetol με ζιδοβουδίνη δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Ασθενείς με χαμηλούς αριθμούς CD4*

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV, είναι διαθέσιμα περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (N = 25) σε άτομα με αριθμούς CD4 μικρότερους από 200 κύτταρα/μλ. Απαιτείται επομένως προσοχή στη θεραπεία των ασθενών με χαμηλούς αριθμούς CD4.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων κατά του ρετροϊού που πρόκειται να ληφθούν ταυτόχρονα με τη θεραπεία για HCV για ενημέρωση και διαχείριση των συγκεκριμένων τοξικοτήτων για κάθε προϊόν και για το ενδεχόμενο αλληλεπικαλυπτόμενων τοξικοτήτων με Rebetol.

### Εργαστηριακές δοκιμασίες

Πριν την έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις, αναλύσεις αίματος (γενική αίματος και διαφορικός τύπος των λευκοκυττάρων, αριθμός αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, κρεατινίνη ορού, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, ουρικό οξύ) και δοκιμασίες κύησης. Οι αποδεκτές τιμές κατά την έναρξη θεραπείας που μπορούν να θεωρηθούν ως οδηγοί πριν την έναρξη της θεραπείας με Rebetol σε παιδιά και εφήβους:



- Αιμοσφαιρίνη  $\geq 11$  g/dl (θήλειες),  $\geq 12$  g/dl (άρρενες)

Εργαστηριακές εκτιμήσεις πρέπει να γίνονται τις εβδομάδες 2 και 4, της θεραπείας και μετά περιοδικά όπως επιβάλλεται κλινικά. Το HCV-RNA θα πρέπει να μετράται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Το ουρικό οξύ μπορεί να αυξηθεί με το Rebetol λόγω της αιμόλυσης, επομένως, η πιθανότητα ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε προδιατεθειμένους ασθενείς.

#### Πληροφορίες για τα έκδοχα

Αυτό το προϊόν περιέχει σακχαρόζη και σορβιτόλη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, με σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή με ανεπάρκεια της σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Τα αποτελέσματα των *in vitro* μελετών που χρησιμοποιούσαν ηπατικά μικροσωματικά παρασκευάσματα ανθρώπου και αρουραίου δεν έδειξαν μεταβολισμό του Rebetol μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Το Rebetol δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Δεν υπάρχει ένδειξη από τις μελέτες τοξικότητας ότι το Rebetol επάγει τα ηπατικά ένζυμα. Επομένως, υπάρχει ένα ελάχιστο ενδεχόμενο για αλληλεπιδράσεις βασιζόμενες στα ένζυμα του P450.

Το Rebetol, έχοντας ανασταλτική δράση στη μονοφωσφορική αφυδρογονάση της ινοσίνης, μπορεί να παρέμβει στο μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης οδηγώντας ενδεχομένως σε συσσώρευση της μονοφωσφορικής 6-μεθυλοθειοϊννοσίνης (6-methylthioinosine monophosphate, 6-MTIMP), η οποία έχει συσχετισθεί με μυελοτοξικότητα σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αζαθειοπρίνη. Η χρήση πεγκυλιωμένων άλφα ιντερφερονών και Rebetol ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Σε μεμονωμένα περιστατικά στα οποία το όφελος της χορήγησης Rebetol ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο, συνιστάται η στενή αιματολογική παρακολούθηση να γίνεται κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με αζαθειοπρίνη για να προσδιορισθούν τα σημάδια της μυελοτοξικότητας, στα οποία πρέπει να σταματήσει η αγωγή με αυτά τα φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με Rebetol και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από ιντερφερόνη άλφα-2b και αντιόξινα.

Δεν σημειώθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Rebetol και ιντερφερόνης άλφα-2b σε μια φαρμακοκινητική μελέτη πολλαπλής δόσης.

#### *Αντιόξινα*

Η βιοδιαθεσιμότητα του Rebetol 600 mg μειώθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση με ένα αντιόξινο που περιείχε μαγνήσιο, αργίλιο και σιμεθικόνη. Η AUC<sub>0-12h</sub> μειώθηκε 14 %. Είναι πιθανό η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα σε αυτή τη μελέτη να οφείλεται στην καθυστερημένη διάβαση του Rebetol ή στο τροποποιημένο pH. Αυτή η αλληλεπίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

#### *Νουκλεοσιδικά ανάλογα*

Η χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα νουκλεοσίδια, έχει οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση. Φαρμακολογικά *in vitro* το Rebetol αυξάνει τα επίπεδα των φωσφορυλιωμένων μεταβολιτών των νουκλεοσιδίων πουρίνης. Η δράση αυτή μπορεί να επαυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τα νουκλεοσιδικά ανάλογα πουρίνης (π.χ. διδανοσίνη ή αμπακαβίρη). Ταυτόχρονη χορήγηση Rebetol και διδανοσίνης δεν συνιστάται. Έχουν

αναφερθεί περιπτώσεις μιτοχονδριακής τοξικότητας, ιδιαιτέρως γαλακτικής οξέωσης και παγκρεατίτιδας, από τις οποίες μερικές ήταν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4). Η παρόξυνση της αναιμίας που οφείλεται στο Rebetol έχει αναφερθεί όταν η ζιδοβουδίνη είναι μέρος του σχήματος που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV παρ' όλο που ο ακριβής μηχανισμός μένει να αποσαφηνισθεί. Η ταυτόχρονη χρήση Rebetol με ζιδοβουδίνη δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντικατάστασης της ζιδοβουδίνης σε ένα σχήμα αντι-ρετροϊκής θεραπείας (ART) συνδυασμού εάν αυτό έχει ήδη εφαρμοσθεί. Αυτό θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αναιμίας προκληθείσας από ζιδοβουδίνη.

Οποιαδήποτε δυνατότητα για αλληλεπιδράσεις μπορεί να επιμείνει για έως δύο μήνες (πέντε χρόνοι ημιζώης του Rebetol) μετά από διακοπή της θεραπείας με Rebetol λόγω του μακρού χρόνου ημιζώης (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι το Rebetol αλληλεπιδρά με τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης ή με τους αναστολείς πρωτεάσης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άρρενες και θήλεις

###### *Θήλεις ασθενείς*

Το Rebetol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από θήλεις που είναι έγκυες (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3). Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.3). Η θεραπεία με Rebetol δεν πρέπει να αρχίζει μέχρις ότου έχει ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης αμέσως πριν από την έναρξη της θεραπείας. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ένα αποτελεσματικό αντισυλληπτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τέσσερις μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Πρέπει να διεξάγονται μηνιαίες δοκιμασίες κύησης ρουτίνας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Εάν εμφανιστεί εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός τεσσάρων μηνών από τον τερματισμό της θεραπείας, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον σημαντικό κίνδυνο τερατογόνου δράσης από το Rebetol στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 4.4).

###### *Άρρενες ασθενείς και θήλεις σύντροφοί τους*

Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν Rebetol (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.3). Το Rebetol συσσωρεύεται ενδοκυτταρικά και απομακρύνεται από το σώμα πολύ αργά. Είναι άγνωστο εάν το Rebetol που περιέχεται στο σπέρμα θα ασκήσει τα δυνητικά τερατογόνα ή γονοτοξικά αποτελέσματά του στο ανθρώπινο έμβρυο. Παρ' όλο που δεδομένα από περίπου 300 προοπτικά παρακολουθούμενες κύσεις με έκθεση του πατέρα στο Rebetol δεν έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο δυσπλασίας συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ούτε κάποιον συγκεκριμένο τύπο δυσπλασίας, είτε οι άρρενες ασθενείς είτε οι θήλεις σύντροφοί τους που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται ώστε να χρησιμοποιούν ένα αποτελεσματικό αντισυλληπτικό κατά τη διάρκεια θεραπείας με Rebetol και για επτά μήνες μετά τη θεραπεία. Μηνιαίες δοκιμασίες κύησης ρουτίνας πρέπει να πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Οι άνδρες, των οποίων οι σύντροφοι είναι έγκυες, πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν προφυλακτικό για να ελαχιστοποιήσουν την απελευθέρωση Rebetol στη σύντροφο.

##### Κύηση

Η χρήση του Rebetol αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Rebetol έχει δείχθει σε προκλινικές μελέτες ότι είναι τερατογόνο και γονοτοξικό (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.3).

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Rebetol απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της ενδεχόμενης εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν την έναρξη της θεραπείας.

## Γονιμότητα

### *Προκλινικά δεδομένα*

- Γονιμότητα: Σε μελέτες με πειραματόζωα, το Rebetol προκάλεσε αναστρέψιμες επιδράσεις στη σπερματογένεση (βλ. παράγραφο 5.3).
- Τερατογόνος δράση: Σημαντική δυνατότητα τερατογόνου και/ή εμβρυοκτόνου δράσης έχει δείχθει για το Rebetol σε όλα τα είδη πειραματόζωων όπου έχουν γίνει επαρκείς μελέτες, η οποία εμφανίστηκε σε δόσεις τόσο χαμηλές όσο και το ένα εικοστό της συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3).
- Γονοτοξικότητα: Το Rebetol προκαλεί γονοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Rebetol δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, παρ' όλα αυτά, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται συνδυαστικά μπορεί να έχουν κάποια επίδραση. Γι' αυτό οι ασθενείς που αναπτύσσουν αίσθημα κόπωσης, υπνηλία ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το κυριότερο θέμα ασφάλειας του Rebetol είναι η αιμολυτική αναιμία, που εμφανίζεται εντός των πρώτων εβδομάδων θεραπείας. Η αιμολυτική αναιμία που σχετίζεται με τη θεραπεία με Rebetol μπορεί να προκαλέσει χειρότερηση της καρδιακής λειτουργίας και/ή επιδείνωση προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου. Σε μερικούς ασθενείς παρατηρήθηκε επίσης αύξηση στο ουρικό οξύ και στις τιμές έμμεσης χολερυθρίνης, σχετιζόμενη με αιμόλυση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται σε αυτήν την παράγραφο προέρχονται κυρίως από κλινικές δοκιμές και/ή ως ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από αυθόρμητες αναφορές όταν το Rebetol χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol για επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με αυτά τα προϊόντα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b*

Σε μια κλινική δοκιμή με 107 παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 3 έως 17 ετών) που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και Rebetol, απαιτήθηκαν τροποποιήσεις της δόσης στο 25 % των ασθενών, πιο συχνά λόγω αναιμίας, ουδετεροπενίας και απώλειας βάρους. Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, αν και υπάρχει ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και Rebetol, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης που οδήγησε σε μειωμένο ύψος σε μερικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4). Η απώλεια βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν πολύ συχνές κατά τη διάρκεια της θεραπείας (στο τέλος της θεραπείας, η μέση μείωση από την έναρξη της θεραπείας στο εκατοστημόριο βάρους και ύψος ήταν

15 ποσοστημοριακές μονάδες και 8 ποσοστημοριακές μονάδες, αντιστοίχως) και η ταχύτητα της ανάπτυξης ανεστάλη (< 3<sup>η</sup> ποσοστημοριακή μονάδα στο 70 % των ασθενών).

Στο τέλος των 24 εβδομάδων παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, η μέση μείωση από την έναρξη θεραπείας στα εκατοστημόρια βάρη και ύψη ήταν ακόμα 3 ποσοστημοριακές μονάδες και 7 ποσοστημοριακές μονάδες, αντιστοίχως και το 20 % των παιδιών εξακολούθησε να έχει αναστολή της ανάπτυξης (ταχύτητα ανάπτυξης < 3<sup>η</sup> ποσοστημοριακή μονάδα). Ενενήντα τέσσερα από τα 107 παιδιά εντάχθηκαν στην 5-ετή δοκιμή μακροχρόνιας παρακολούθησης. Οι επιδράσεις στην ανάπτυξη ήταν μικρότερες σε εκείνα τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες από ότι σε εκείνα που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες. Από την προθεραπεία έως το τέλος της μακροχρόνιας παρακολούθησης, μεταξύ παιδιών που έλαβαν θεραπεία επί 24 ή 48 εβδομάδες, τα εκατοστημόρια «ύψη για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,3 και 9,0 ποσοστημοριακές μονάδες, αντίστοιχα. Είκοσι τέσσερα τοις εκατό των παιδιών (11/46) που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες και 40 % των παιδιών (19/48) που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες είχαν > 15 ποσοστημοριακές μονάδες μείωση στο «ύψος για την ηλικία» από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης συγκριτικά με τις ποσοστημοριακές μονάδες κατά την έναρξη της θεραπείας. Έντεκα τοις εκατό των παιδιών (5/46) που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες και 13 % των παιδιών (6/48) που έλαβαν θεραπεία επί 48 εβδομάδες παρατηρήθηκε ότι είχαν μείωση > 30 ποσοστημοριακές μονάδες στο «ύψος για την ηλικία» από τις τιμές κατά την έναρξη της θεραπείας έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης. Σχετικά με το βάρος, από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης, τα εκατοστημόρια «βάρη για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,3 και 5,5 ποσοστημοριακές μονάδες μεταξύ των παιδιών που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες, αντίστοιχα. Σχετικά με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), από την προθεραπεία έως το τέλος της 5-ετούς μακροχρόνιας παρακολούθησης, οι εκατοστημόριοι «ΔΜΣ για την ηλικία» μειώθηκαν κατά 1,8 και 7,5 ποσοστημοριακές μονάδες μεταξύ των παιδιών που έλαβαν θεραπεία επί 24 εβδομάδες ή 48 εβδομάδες, αντίστοιχα. Η μείωση στο μέσο εκατοστημόριο ύψος το έτος 1 της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Η πτώση των Z βαθμολογιών του ύψους, του βάρους και του ΔΜΣ που παρατηρήθηκε κατά τη φάση θεραπείας, σε σύγκριση με έναν ομαλοποιημένο πληθυσμό, δεν αποκαταστάθηκε πλήρως στο τέλος της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης για τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη φάση θεραπείας αυτής της μελέτης, οι πιο επικρατούσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλα τα άτομα ήταν πυρεξία (80 %), κεφαλαλγία (62 %), ουδετεροπενία (33 %), κόπωση (30 %), ανορεξία (29 %) και ερύθημα της θέσης ένεσης (29 %). Μόνο 1 άτομο σταμάτησε τη θεραπεία ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (θρομβοπενία). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν στη μελέτη ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 7 % (8/107) όλων των ατόμων και περιελάμβαναν άλγος της θέσης ένεσης (1 %), άλγος σε άκρο (1 %), κεφαλαλγία (1 %), ουδετεροπενία (1 %) και πυρεξία (4 %). Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από τη θεραπεία που εμφανίστηκαν σε αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών ήταν νευρικότητα (8 %), επιθετικότητα (3 %), οργή (2 %), κατάθλιψη/καταθλιπτική διάθεση (4 %) και υποθυρεοειδισμός (3 %) και 5 άτομα έλαβαν θεραπεία λεβοθυροξίνης για υποθυρεοειδισμό/αυξημένη TSH.

#### *Σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b*

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 έως 16 ετών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2b και Rebeto1, το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον περιορισμένο πληθυσμό των παιδιών και των εφήβων που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς μείωση του εκατοστημόριου ύψους (μέση μείωση κατά 9 ποσοστημοριακές μονάδες) και μείωση του εκατοστημόριου βάρους (μέση μείωση κατά 13 ποσοστημοριακές μονάδες) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής. Εντός των 5 ετών της περιόδου παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, τα παιδιά είχαν μέσο ύψος στην 44<sup>η</sup> ποσοστημοριακή μονάδα, η οποία ήταν κάτω από το διάμεσο του ομαλοποιημένου πληθυσμού και μικρότερο από το μέσο ύψος τους κατά την έναρξη της θεραπείας (48<sup>η</sup> ποσοστημοριακή μονάδα). Είκοσι (21 %) από τα 97 παιδιά είχαν > 15 ποσοστημοριακές μονάδες μείωση του εκατοστημίου ύψους, εκ των οποίων 10 από τα 20 παιδιά είχαν > 30 ποσοστημοριακές

μονάδες μείωση του εκατοστιαίου ύψους τους από την αρχή της θεραπείας μέχρι το τέλος της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης (μέχρι 5 έτη). Το τελικό ύψος ενηλικίωσης ήταν διαθέσιμο για 14 από εκείνα τα παιδιά και φάνηκε ότι 12 συνέχισαν να έχουν έλλειμμα ύψους > 15 ποσοστημοριακές μονάδες, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με ιντερφερόνη άλφα-2b και Rebetol, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης που οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενηλικίωσης σε μερικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση του μέσου εκατοστημίου ύψους από την έναρξη θεραπείας μέχρι το τέλος της περιόδου μακροχρόνιας παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, αυτοκτονικός ιδεασμός ή απόπειρες αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρεξία, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους έναντι των ενήλικων ασθενών. Τροποποιήσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό σε μορφή πίνακα

Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στον **Πίνακα 4** βασίζονται στην εμπειρία από τις δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους με τη χρήση Rebetol με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) και όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<b>Πίνακας 4</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά, συχνά και όχι συχνά κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε παιδιά και εφήβους με Rebetol σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα
Συχνές:	Μυκητίαση, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο, μέση ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, οδοντικό απόστημα, γρίπη, έρπης στόματος, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Όχι συχνές:	Πνευμονία, ασκαριδίαση, οξυουρίαση, έρπης ζωστήρας, κυτταρίτιδα
<b>Νεοπλασμάτα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>	
Συχνές:	Νεόπλασμα μη καθορισμένο
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία
Συχνές:	Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Υποθυρεοειδισμός
Συχνές:	Υπερθυρεοειδισμός, ανδρογενετισμός
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία, αυξημένη όρεξη, μειωμένη όρεξη
Συχνές:	Υπερτριγλυκεριδαμία, υπερουριχαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Πολύ συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, συναισθηματική αστάθεια

<b>Πίνακας 4</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά, συχνά και όχι συχνά κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε παιδιά και εφήβους με RebetoI σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Όργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
Συχνές:	Ίδεασμός αυτοκτονίας, επιθετικότητα, σύγχυση, επηρεασμός της υπευθυνότητας, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, μεταβληθείσα διάθεση, ανησυχία, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Όχι συχνές:	Μη φυσιολογική συμπεριφορά, καταθλιπτική διάθεση, συναισθηματική διαταραχή, φόβος, εφιάλτης
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη
Συχνές:	Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραίσθησία, συγκέντρωση επηρεασμένη, υπνηλία, διαταραχή στην προσοχή, φτωχή ποιότητα ύπνου
Όχι συχνές:	Νευραλγία, λήθαργος, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Όχι συχνές:	Αιμορραγία του επιπεφυκότα, κνησμός του οφθαλμού, κερατοειδίτιδα, όραση θαμπή, φωτοφοβία
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Συχνές:	Ίλιγγος
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Ωχρότητα, έξαψη
Όχι συχνές:	Υπόταση
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, παρμός, φαρυγγολαρυγγικό άλγος
Όχι συχνές:	Συριγμός, ρινική δυσφορία
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές:	Κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, έμετος, διάρροια, ναυτία
Συχνές:	Εξέλκωση του στόματος, στοματίτιδα ελκώδης, στοματίτιδα, αφθώδης στοματίτιδα, δυσπεψία, παρουσία σχισμών και ξηρής απολέπισης των χειλέων και των γωνιών του στόματος, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, διαταραχή του γαστρεντερικού, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος, δυσφορία του στομάχου, άλγος του στόματος
Όχι συχνές:	Ουλίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Όχι συχνές:	Ηπατομεγαλία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα
Συχνές:	Κνησμός, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, υπεριδρωσία, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας

<b>Πίνακας 4</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά, συχνά και όχι συχνά κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε παιδιά και εφήβους με RebetoI σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
Όχι συχνές:	Διαταραχή μελάγχρωσης, δερματίτιδα ατοπική, δερματική αποφολίδωση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυϊκή σύσπαση
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων, πρωτεϊνουρία
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Συχνές:	Θήλυ: αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχές εμμήνου ρύσης, κοιλική διαταραχή, Άρρεν: άλγος όρχεων
Όχι συχνές:	Θήλυ: δυσμηνόρροια
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές:	Κόπωση, ρίγη, πυρεξία, γριπώδης συνδρομή, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, οίδημα, άλγος, αίσθηση ψυχρού
Όχι συχνές:	Θωρακική δυσφορία, άλγος προσώπου
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές:	Ρυθμός ανάπτυξης μειωμένος (ύψος και/ή βάρος μειωμένο για την ηλικία)
Συχνές:	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη, θυρεοσφαιρίνη αυξημένη
Όχι συχνές:	Αντι-θυρεοειδικό αντίσωμα θετικό
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Συχνές:	Ρήξη δέρματος
Όχι συχνές:	Μώλωπας

Οι περισσότερες αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές στην κλινική δοκιμή με RebetoI/πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ήταν ήπιες ή μέτριες. Μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη, τα λευκοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα και αύξηση στη χολερυθρίνη μπορεί να απαιτούν μείωση της δόσης ή μόνιμο τερματισμό της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Ενώ παρατηρήθηκαν αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με RebetoI που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b στην κλινική δοκιμή, οι τιμές επέστρεψαν στα επίπεδα κατά την έναρξη θεραπείας μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

#### *Ενήλικες*

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με συχνότητα > 10 % στους ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν καψάκια RebetoI σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b για ένα έτος έχουν επίσης αναφερθεί σε παιδιά και εφήβους. Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν επίσης παρόμοιο στις χαμηλότερες επιπτώσεις.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών για ενήλικες σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στον **Πίνακα 5** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για 1 έτος και στη χρήση μετά την κυκλοφορία. Ένας συγκεκριμένος αριθμός ανεπιθύμητων αντιδράσεων, που αποδίδονται γενικώς στη θεραπεία με ιντερφερόνη αλλά που έχουν αναφερθεί στο πλαίσιο της θεραπείας της ηπατίτιδας C (σε συνδυασμό με RebetoI) εμφανίζονται επίσης πληροφοριακά στον **Πίνακα 5**. Επίσης, ανατρέξτε στις ΠΧΠ της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και ιντερφερόνης άλφα-2b για ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να αποδίδονται στη μονοθεραπεία με ιντερφερόνες. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$

έως < 1/100), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<b>Πίνακας 5</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή μετά τη χρήση στην αγορά του Rebetol με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα
Συχνές:	Βακτηριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας), μυκητιασική λοίμωξη, γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, έρπης απλός, παραρρινοκολπίτιδα, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα, ουρολοίμωξη
Όχι συχνές:	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
Σπάνιες:	Πνευμονία*
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>	
Συχνές:	Νεόπλασμα μη καθορισμένο
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία
Συχνές:	Αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία
Πολύ σπάνιες:	Απλαστική αναιμία*
Μη γνωστές:	Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές:	Υπερευαισθησία σε φάρμακο
Σπάνιες:	Σαρκοειδωση*, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα)
Μη γνωστές:	Σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, συστηματικός ερυθριματώδης λύκος, αγγειίτιδα, αντιδράσεις οξείας υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασμα, αναφυλαξία
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, υπασβεστιαία, αφυδάτωση, αυξημένη όρεξη
Όχι συχνές:	Σακχαρώδης διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαιμία*
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Πολύ συχνές:	Κατάθλιψη, άγχος, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία
Συχνές:	Ιδεασμός αυτοκτονίας, ψύχωση, επιθετική συμπεριφορά, σύγχυση, διέγερση, οργή, μεταβαλλόμενη διάθεση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μειωμένη γενετήσια ορμή, απάθεια, μη φυσιολογικά όνειρα, κλάμα
Όχι συχνές:	Απόπειρες αυτοκτονίας, προσβολή πανικού, ψευδαίσθηση
Σπάνιες:	Διπολική διαταραχή*
Πολύ σπάνιες:	Αυτοκτονία*
Μη γνωστές:	Ιδεασμός ανθρωποκτονίας*, μανία*, μεταβολή της νοητικής κατάστασης
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη, ξηροστομία, συγκέντρωση επηρεασμένη



<b>Πίνακας 5</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή μετά τη χρήση στην αγορά του Rebetal με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Όργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
Συχνές:	Αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, συγκοπή, ημικρανία, αταξία, παραισθησία, δυσφωνία, απώλεια γεύσης, υπαισθησία, υπεραίσθησία, υπέρτονια, υπνηλία, διαταραχή στην προσοχή, τρόμος, δυσγευσία
Όχι συχνές:	Νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια
Σπάνιες:	Επιληπτική κρίση (σπασμός)*
Πολύ σπάνιες:	Αγγειακή εγκεφαλική αιμορραγία*, αγγειακή εγκεφαλική ισχαιμία*, εγκεφαλοπάθεια*, πολυνευροπάθεια*
Μη γνωστές:	Παράλυση προσωπικού νεύρου, μονονευροπάθειες
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Οπτική διαταραχή, θαμπή όραση, επιπεφυκίτιδα, οφθαλμικός ερεθισμός, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένου, ξηροφθαλμία
Σπάνιες:	Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες*, αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος της ωχράς κηλίδας)*, απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας*, απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας*, οπτική νευρίτιδα*, οίδημα της οπτικής θηλής*, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή του οπτικού πεδίου*, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς*
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Συχνές:	Τίγγος, έκπτωση/απώλεια της ακουστικής οξύτητας, εμβοές, ωταλγία
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Όχι συχνές:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Σπάνιες:	Καρδιομυοπάθεια, αρρυθμία*
Πολύ σπάνιες:	Καρδιακή ισχαιμία*
Μη γνωστές:	Περικαρδιακή συλλογή*, περικαρδίτιδα*
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Υπόταση, υπέρταση, έξαψη
Σπάνιες:	Αγγειίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Περιφερική ισχαιμία*
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Πολύ συχνές:	Δύσπνοια, βήχας
Συχνές:	Επίσταξη, διαταραχή αναπνευστικού συστήματος, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, αυξημένη έκκριση του ανώτερου αεραγωγού, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, μη παραγωγικός βήχας
Πολύ σπάνιες:	Πνευμονικές διηθήσεις*, πνευμονίτιδα*, διάμεση πνευμονίτιδα*
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος
Συχνές:	Ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, κολίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση*, γλωσσίτιδα, χειλίτιδα, διάταση της κοιλιάς, ουλορραγία, ουλίτιδα, χαλαρά κόπρανα, διαταραχή οδόντος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	Παγκρεατίτιδα, άλγος του στόματος
Σπάνιες:	Ισχαιμική κολίτιδα

<b>Πίνακας 5</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή μετά τη χρήση στην αγορά του Rebetal με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b	
<b>Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>
Πολύ σπάνιες:	Ελκώδης κολίτιδα*
Μη γνωστές:	Περιοδοντική διαταραχή, οδοντική διαταραχή, μελάγχρωση γλώσσας
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Συχνές:	Ηπατομεγαλία, ίκτερος, υπερχολερυθριναιμία*
Πολύ σπάνιες:	Ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων)*
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, κνησμός, ξηροδερμία, εξάνθημα
Συχνές:	Ψωρίαση, επιδεινωθείσα ψωρίαση, έκζεμα, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ερυθματοειδές εξάνθημα, νυκτερινοί ιδρώτες, υπεριδρωσία, δερματίτιδα, ακμή, δοθιήνας, ερύθημα, κνίδωση, διαταραχή δέρματος, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη, ανώμαλη υφή τριχώματος, διαταραχή όνυχα*
Σπάνιες:	Δερματική σαρκοείδωση
Πολύ σπάνιες:	Σύνδρομο Stevens Johnson *, τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, πολύμορφο ερύθημα*
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Συχνές:	Αρθρίτιδα, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στα άκρα
Όχι συχνές:	Οστικός πόνος, μυϊκή αδυναμία
Σπάνιες:	Ραβδομυόλυση*, μυοσίτιδα*
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές:	Συχοουρία, πολουρία, μη φυσιολογική ούρηση
Σπάνιες:	Νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια*
Πολύ σπάνιες:	Νεφρωσικό σύνδρομο*
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Συχνές:	<u>Θήλυ:</u> αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχές εμμήνου ρύσης, δυσμηνόρροια, μαστοδυνία, διαταραχή ωοθήκης, κολπική διαταραχή. <u>Άρρεν:</u> ανικανότητα, προστατίτιδα, στυτική δυσλειτουργία. Σεξουαλική δυσλειτουργία (μη καθορισμένη)*
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές:	Κόπωση, ρίγη, πυρεξία, γριπώδης συνδρομή, εξασθένιση, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, θωρακική δυσφορία, περιφερικό οίδημα, αίσθημα κακουχίας, μη φυσιολογικό αίσθημα, δίψα
Όχι συχνές:	Οίδημα προσώπου
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές:	Απώλεια βάρους
Συχνές:	Καρδιακό φύσημα

\* Αφού το Rebetal συνταγογραφόταν πάντα με ένα προϊόν άλφα ιντερφερόνης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν αντικατοπτρίζουν την εμπειρία μετά την κυκλοφορία δεν μας επιτρέπεται ακριβής ποσοτικοποίηση της συχνότητας, η συχνότητα που αναφέρεται παραπάνω είναι από κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν Rebetal σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b (πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη).

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μια αύξηση στις τιμές του ουρικού οξέος και έμμεσης χολερυθρίνης που σχετίζονται με αιμόλυση παρατηρήθηκε σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν Rebetal σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b σε κλινικές δοκιμές, αλλά οι τιμές επέστρεψαν στα επίπεδα που καταγράφηκαν κατά την έναρξη θεραπείας σε τέσσερις εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κλινικές μελέτες με Rebetol χρησιμοποιούμενο σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b, η μέγιστη υπερδοσολογία που αναφέρθηκε ήταν συνολική δόση 10 g Rebetol (50 x 200 mg καψάκια) και 39 MIU ιντερφερόνης άλφα-2b (13 υποδόριες ενέσεις των 3 MIU η κάθε μία) που λήφθηκαν σε μια μέρα από ένα ασθενή σε μια απόπειρα αυτοκτονίας. Ο ασθενής παρακολουθήθηκε επί δυο μέρες σε ένα θάλαμο επειγόντων περιστατικών, όπου κατά τον χρόνο αυτό δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια από την υπερδοσολογία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιικά για συστηματική χρήση, αντιικά για τη θεραπεία HCV λοιμώξεων, κωδικός ATC: J05AP01.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ριμπαβιρίνη (Rebetol) είναι ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο το οποίο έχει δείξει *in vitro* δραστηριότητα έναντι μερικών RNA και DNA ιών. Ο μηχανισμός με τον οποίο το Rebetol, σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ασκεί τις δράσεις του έναντι του HCV, είναι άγνωστος. Τα από το στόμα χορηγούμενα ιδιοσκευάσματα μονοθεραπείας με Rebetol έχουν μελετηθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες ως θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών έδειξαν ότι η μονοθεραπεία με Rebetol δεν είχε καμία επίδραση στην εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας (HCV-RNA) ή στην βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος μετά από 6 έως 12 μήνες θεραπείας και 6 μήνες παρακολούθησης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μόνο η περιγραφή της χρήσης του Rebetol, κατά την αρχική ανάπτυξη, με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα-2b, είναι λεπτομερής στην παρούσα ΠΧΠ.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### *Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b*

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 17 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA εντάχθηκαν σε μια πολυκεντρική δοκιμή και έλαβαν θεραπεία με Rebetol 15 mg/kg ανά ημέρα συν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b 60 μg/m<sup>2</sup> μία φορά την εβδομάδα για 24 ή 48 εβδομάδες, βάσει γονότυπου HCV και ικού φορτίου κατά την έναρξη θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς επρόκειτο να παρακολουθηθούν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Ένα σύνολο 107 ασθενών έλαβαν θεραπεία εκ των οποίων 52 % ήταν θήλεις, 89 % Καυκάσιοι, 67 % με Γονότυπο 1 του HCV και 63 % ηλικίας < 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελούνταν κυρίως από παιδιά με ήπια προς μέτρια ηπατίτιδα C. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού του Rebetol και της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**.

<b>Πίνακας 6</b> Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (n <sup>α,β</sup> (%)) σε παιδιά που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε εφήβους κατά γονότυπο και διάρκεια θεραπείας – Όλα τα άτομα		
	n = 107	
	<b>24 εβδομάδες</b>	<b>48 εβδομάδες</b>
Όλοι οι Γονότυποι	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Γονότυπος 1	-	38/72 (53 %)
Γονότυπος 2	14/15 (93 %)	-
Γονότυπος 3 <sup>γ</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Γονότυπος 4	-	4/5 (80 %)

α: Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, ελάχιστο όριο ανίχνευσης = 125 IU/ml.

β: n = αριθμός των ανταποκριθέντων/αριθμός των ατόμων με δεδομένο γονότυπο και καθορισμένη διάρκεια θεραπείας.

γ: Οι ασθενείς με γονότυπο 3 χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 24 εβδομάδων ενώ αυτοί με γονότυπο 3 και υψηλό ιικό φορτίο (≥ 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων.

#### *Rebetol σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b*

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μια τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν Rebetol 15 mg/kg ανά ημέρα και ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m<sup>2</sup> τρεις φορές εβδομαδιαίως για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά συμμετείχαν 118 ασθενείς: 57 % άνδρες, 80 % Καυκάσιοι, 78 % με γονότυπο 1 και 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταχθείς πληθυσμός αποτελείται κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές, τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και στους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων (βλ. **Πίνακα 7**). Λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτές τις δύο πολυκεντρικές δοκιμές για παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού Rebetol και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 7**.

<b>Πίνακας 7</b> Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση: παιδιά και έφηβοι που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία	
	<b>Rebetol 15 mg/kg/ημέρα + ιντερφερόνη άλφα-2b 3 MIU/m<sup>2</sup> 3 φορές την εβδομάδα</b>
Συνολική Ανταπόκριση <sup>α</sup> (n = 118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

\*Αριθμός (%) ασθενών

α. Ορίζεται ως το HCV RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR, στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

#### Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

##### *Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b*

Σε μια πενταετή, μακροχρόνια, παρατηρητική μελέτη παρακολούθησης εντάχθηκαν 94 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία σε μια πολυκεντρική δοκιμή. Από αυτούς, εξήντα τρεις είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας με 24 ή 48 εβδομάδες θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Στο τέλος των 5 ετών, το 85 % (80/94) όλων των ενταγμένων ατόμων και το 86 % (54/63) των ατόμων με παρατεταμένη ανταπόκριση ολοκλήρωσε τη

μελέτη. Κανένα παιδιατρικό άτομο με SVR δεν υποτροπίασε κατά τη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης.

#### *Rebetol σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b*

Σε μια πενταετή, μακροχρόνια, παρατηρητική μελέτη παρακολούθησης εντάχθηκαν 97 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Το εβδομήντα τοις εκατό (68/97) των ατόμων που εντάχθηκαν ολοκλήρωσε αυτή τη μελέτη εκ των οποίων το 75 % (42/56) είχε παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η διατηρησιμότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας των 48 εβδομάδων με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Όλοι εκτός από έναν από τους παιδιατρικούς ασθενείς παρέμειναν με παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b συν ριμπαβιρίνη. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 έτη είναι 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] για παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, το 98 % (51/52) με φυσιολογικά επίπεδα ALT την εβδομάδα παρακολούθησης 24 διατήρησε τα φυσιολογικά επίπεδα ALT στην τελευταία του επίσκεψη.

Η SVR μετά τη θεραπεία της χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με Rebetol οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας λύση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από τη χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών συμβαμάτων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου του ηπατοκαρκινώματος).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Σε μια διασταυρούμενη μελέτη εφάπαξ δόσης ριμπαβιρίνης σε υγιή ενήλικα άτομα, οι φαρμακοτεχνικές μορφές του καψακίου και του πόσιμου διαλύματος βρέθηκαν να είναι βιοϊσοδύναμες.

### Απορρόφηση

Η ριμπαβιρίνη απορροφάται γρήγορα μετά την χορήγηση από το στόμα μιας εφάπαξ δόσης (μέση  $T_{max}$ =1,5 ώρες), ακολουθούμενη από γρήγορη κατανομή και παρατεταμένες φάσεις αποβολής (οι ημιπερίοδοι ζωής απορρόφησης, κατανομής και αποβολής σε εφάπαξ δόση είναι 0,05, 3,73, και 79 ώρες, αντίστοιχα). Η απορρόφηση είναι εκτεταμένη, ενώ το 10 % περίπου μιας ραδιοσημασμένης δόσης αποβάλλεται με τα κόπρανα. Εν τούτοις, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 45 %-65 %, που φαίνεται ότι οφείλεται στον μεταβολισμό πρώτης διόδου. Υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και της  $AUC_{0-\infty}$  μετά από απλές δόσεις των 200-1.200 mg ριμπαβιρίνης. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 5.000 l. Η ριμπαβιρίνη δεν δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

### Κατανομή

Η μεταφορά της ριμπαβιρίνης σε τμήματα εκτός πλάσματος έχει μελετηθεί πολύ εκτεταμένα σε ερυθροκύτταρα και έχει αναγνωριστεί ότι γίνεται κυρίως μέσω ενός εξισορροπητικού νουκλεοτιδικού μεταφορέα τύπου  $e_s$ . Αυτός ο τύπος μεταφορέα υπάρχει σε όλους σχεδόν τους τύπους κυττάρων και μπορεί να ευθύνεται για τον μεγάλο όγκο κατανομής της ριμπαβιρίνης. Η αναλογία ολικού αίματος: συγκεντρώσεων ριμπαβιρίνης στο πλάσμα είναι περίπου 60:1. Η περίσσεια ριμπαβιρίνης στο ολικό αίμα υπάρχει ως απομονωμένα νουκλεοτίδια ριμπαβιρίνης στα ερυθροκύτταρα.

### Βιομετασχηματισμός

Η ριμπαβιρίνη έχει δύο οδούς μεταβολισμού: 1) μια οδό αμφίδρομης φωσφορύλιωσης, 2) και μια οδό αποικοδόμησης που περιλαμβάνει αποριβοζυλίωση και υδρόλυση του αμιδίου προς τριαζολικό καρβοξυ μεταβολίτη. Τόσο η ριμπαβιρίνη όσο και οι τριαζολο-καρβοξαμιδικοί και οι όξινοι τριαζολο-καρβοξυλικοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται επίσης από τα νεφρά.

Η ριμπαβιρίνη επέδειξε υψηλή φαρμακοκινητική μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων και ενδοατομικά έπειτα από εφάπαξ από στόματος δόσεις (ενδοατομική μεταβλητότητα περίπου 30 % τόσο για την AUC όσο και για τη  $C_{max}$ ), το οποίο μπορεί να οφείλεται στον εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου και στη μεταφορά μέσα στο και από το κυκλοφορικό σύστημα.

### Αποβολή

Μετά από πολλαπλές δόσεις, η ριμπαβιρίνη αθροίζεται εκτεταμένα στο πλάσμα με εξαπλάσιο λόγο  $AUC_{12hr}$  σε πολλαπλές δόσεις προς την εφάπαξ δόση. Μετά από χορήγηση από το στόμα 600 mg δυο φορές την ημέρα, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε περίπου σε τέσσερις εβδομάδες, με μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος στην σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου 2.200 ng/ml. Με την διακοπή της δοσολογίας η ημιπερίοδος ζωής ήταν περίπου 298 ώρες, γεγονός που μάλλον αντικατοπτρίζει την αργή αποβολή από τα μη πλασματικά στοιχεία.

#### *Μεταφορά στο σπερματικό υγρό*

Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης στο σπέρμα. Η συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή της στον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη μιας συντρόφου έπειτα από σεξουαλική επαφή με ασθενή που έχει λάβει θεραπεία με ριμπαβιρίνη και παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τη θεραπευτική συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

#### *Επίδραση της τροφής*

Η βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ δόσης ριμπαβιρίνης από το στόμα αυξήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση γεύματος με πολλά λιπαρά (τόσο η  $AUC_{if}$  και όσο και η  $C_{max}$  αυξήθηκαν κατά 70 %). Είναι πιθανόν η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα σε αυτή την μελέτη να οφείλεται σε καθυστερημένη μεταφορά της ριμπαβιρίνης ή μεταβολή του pH. Η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων της μελέτης με την εφάπαξ δόση είναι άγνωστη. Στην βασική δοκιμή κλινικής αποτελεσματικότητας, οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες να λαμβάνουν τη ριμπαβιρίνη με τροφή ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

#### *Νεφρική λειτουργία*

Με βάση δημοσιευμένα δεδομένα, η φαρμακοκινητική της ριμπαβιρίνης με μια εφάπαξ δόση μεταβλήθηκε (αύξηση των  $AUC_{if}$  και  $C_{max}$ ) σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα μάρτυρες (κάθαρση κρεατινίνης > 90 ml ανά λεπτό). Η μέση  $AUC_{if}$  ήταν τρεις φορές μεγαλύτερη σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 10 και 30 ml/λεπτό σε σύγκριση με άτομα μάρτυρες. Σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 50 ml/λεπτό, η  $AUC_{if}$  ήταν δύο φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με άτομα μάρτυρες. Αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στην μείωση της κάθαρσης σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συγκεντρώσεις ριμπαβιρίνης είναι ουσιαστικά αμετάβλητες από την αιμοδιάλυση.

#### *Ηπατική λειτουργία*

Η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσεως ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Ταξινόμηση A, B, C κατά Child-Pugh) είναι παρόμοια με εκείνη των φυσιολογικών μαρτύρων.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Rebetol σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων για το Rebetol και την πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά και έφηβους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης. Σε παιδιά και έφηβους ασθενείς που έλαβαν δόση προσαρμοσμένη στην επιφάνεια του σώματος πεγκιντερφερόνης άλφα-2b στα 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /εβδομάδα, η λογαριθμικά τροποποιημένη εκτίμηση του λόγου έκθεσης κατά τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος χορήγησης προβλέπεται να είναι κατά 58 % (90 % CI: 141-177 %) υψηλότερη από ό,τι παρατηρήθηκε στους ενήλικες που έλαβαν 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /εβδομάδα. Η φαρμακοκινητική του Rebetol (κανονικοποιημένη δόση) σε αυτήν τη δοκιμή ήταν παρόμοια με αυτή που αναφέρθηκε σε μια προηγούμενη μελέτη του Rebetol σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά και έφηβους ασθενείς και σε ενήλικες ασθενείς.

### Rebetol σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων με καψάκια Rebetol και με ιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 8**. Η φαρμακοκινητική του Rebetol και της ιντερφερόνης άλφα-2b (κανονικοποιημένη δόση) είναι παρόμοια σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

<b>ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ</b>	<b>Rebetol</b> 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	<b>Interferon άλφα-2b</b> 3 MIU/m <sup>2</sup> 3 φορές εβδομαδιαίως (n = 54)
T <sub>max</sub> (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Φαινομενική κάθαρση l/hr/kg	0,27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

\*AUC<sub>12</sub> (ng.hr/ml) για Rebetol, AUC<sub>0-24</sub> (IU.hr/ml) για ιντερφερόνη άλφα-2b

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη είναι εμβρυοτοξική ή τερατογόνος, ή και τα δύο, με δόσεις πολύ μικρότερες από την συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο σε όλα τα ζωικά είδη στα οποία έγιναν μελέτες. Σημειώθηκαν παραμορφώσεις του κρανίου, της υπερώας, των ματιών, της σιαγόνας, των άκρων, του σκελετού και του γαστρεντερικού σωλήνα. Η επίπτωση και η σοβαρότητα των τερατογόνων δράσεων αυξήθηκε με την κλιμάκωση της δόσης. Η επιβίωση των εμβρύων και των απογόνων μειώθηκε.

Σε μια μελέτη τοξικότητας νεαρών αρουραίων, νεογνά που έλαβαν δόση από τη μεταγεννητική ημέρα 7 έως την 63 με 10, 25 και 50 mg/kg ριμπαβιρίνης εμφάνισαν μια σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη, η οποία εκδηλώθηκε μεταγενέστερα ως μικρές μειώσεις του σωματικού βάρους, του μήκους κεφαλής-γλουτών και του μήκους των οστών. Στο τέλος της περιόδου αποκατάστασης, οι κνημιαίες και οι μηριαίες αλλαγές ήταν ελάχιστες αν και γενικώς στατιστικά σημαντικές συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες σε άρρηνες σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα και σε θήλειες που έλαβαν τις δύο υψηλότερες δόσεις συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Δεν παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές επιδράσεις στα οστά. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της ριμπαβιρίνης σχετικά με τη νευροσυμπεριφορική ή την αναπαραγωγική ανάπτυξη. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος που επετεύχθησαν σε νεογνά αρουραίων ήταν κάτω από τις συγκεντρώσεις πλάσματος στους ανθρώπους στη θεραπευτική.

Τα ερυθροκύτταρα είναι ο πρωταρχικός στόχος της τοξικότητας της ριμπαβιρίνης σε μελέτες σε πειραματόζωα. Η αναιμία εμφανίζεται σύντομα μετά την έναρξη της δοσολογίας, αλλά είναι γρήγορα αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας.

Σε μελέτες 3 και 6 μηνών σε ποντίκια για να ερευνηθεί η επίδραση της ριμπαβιρίνης στους όρχεις και το σπέρμα, εμφανίστηκαν ανωμαλίες στο σπέρμα με δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 15 mg/kg. Αυτές οι δόσεις στα πειραματόζωα δημιουργούν συστηματικές εκθέσεις αρκετά χαμηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται στους ανθρώπους σε θεραπευτικές δόσεις. Με την διακοπή της αγωγής, ουσιαστικά η πλήρης αποκατάσταση της τοξικότητας στους όρχεις που οφείλεται στη ριμπαβιρίνη εμφανίστηκε μέσα σε ένα ή δύο κύκλους σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι μελέτες για γονοτοξικότητα έδειξαν ότι η ριμπαβιρίνη ασκεί κάποια γονοτοξική δράση. Η ριμπαβιρίνη ήταν δραστική στην Balb/3T3 *in vitro* διαδικασία μετατροπής. Γονοτοξική δράση παρατηρήθηκε στην δοκιμασία λεμφώματος σε μύες και σε δόσεις των 20-200 mg/kg σε μια μικροπυρηνική μέθοδο σε μυ. Η κυρίαρχη θανατηφόρος δοκιμασία στους αρουραίους ήταν αρνητική,

υποδηλώνοντας ότι αν εμφανίζονταν μεταλλάξεις στους αρουραίους αυτές δεν μεταδίδονται μέσω των αρρένων γαμετών.

Συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης σε τροφικά με χαμηλή έκθεση συγκρίσιμες με την έκθεση θεραπευτικών δόσεων σε ανθρώπους (δείκτης 0,1 σε αρουραίους και 1 σε μύες), δεν έδειξαν καρκινογένεση από τη ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 26 εβδομάδων σε ετερόζυγους p53-θετικούς/αρνητικούς μύες, η ριμπαβιρίνη δεν δημιούργησε όγκους στην μέγιστη ανεκτή δόση των 300 mg/kg (παράγων έκθεσης πλάσματος περίπου 2,5 σε σύγκριση με την ανθρώπινη έκθεση). Οι μελέτες αυτές δείχνουν πως η καρκινογόνος δυνατότητα της ριμπαβιρίνης στους ανθρώπους είναι απίθανη.

#### *Ριμπαβιρίνη με ιντερφερόνη*

Όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b, η ριμπαβιρίνη δεν προκάλεσε κάποια επίδραση που δεν είχε παρατηρηθεί προηγουμένως με κάθε μία από τις δραστικές ουσίες μόνη. Η σημαντική αλλαγή συνδεδεμένη με τη θεραπεία ήταν μια ανατρέψιμη ήπια έως μέτρια αναιμία, η σοβαρότητα της οποίας ήταν σημαντικότερη από αυτή που δημιουργήθηκε από οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες μόνη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κιτρικό νάτριο  
Ανυδρο κιτρικό οξύ  
Βενζοϊκό νάτριο  
Γλυκερόλη  
Σακχαρόζη  
Υγρή σορβιτόλη (κρυσταλλοποιούμενη)  
Προπυλενογλυκόλη  
Κεκαθαρισμένο Ύδωρ  
Φυσικό και τεχνητό άρωμα τσιχλόφουσκας

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα: το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε έναν μήνα.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Rebetol πόσιμο διάλυμα 100 ml συσκευάζεται σε γυάλινες σκοτεινόχρωμες φιάλες των 118 ml (χρωματισμένο EP Τύπου IV γυαλί, Ph Eur).

Το πάμα που είναι προστατευτικό για παιδιά έχει εσωτερικά και εξωτερικά πολυπροπυλενικές κάψες.

Η σύριγγα χορήγησης 10 ml για την πόσιμη δόση, αποτελείται από ένα κύλινδρο από φυσικό πολυαιθυλένιο με ένα έμβολο από άσπρο πολυστυρένιο. Οι διαβαθμίσεις σημειώνονται με διαστήματα των 0,5 ml από 1,5 ml έως 10 ml.



## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/107/004

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιανουαρίου 2005  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Απριλίου 2009

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων για τα σκληρά καψάκια

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
2220 Heist op den Berg  
Βέλγιο

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων για το πόσιμο διάλυμα

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**REBETOL – 84, 112, 140, 168 σκληρά καψάκια**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rebetol 200 mg σκληρά καψάκια  
ριμπαβιρίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg ριμπαβιρίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

84 σκληρά καψάκια  
112 σκληρά καψάκια  
140 σκληρά καψάκια  
168 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/107/001 (84 σκληρά καψάκια)  
EU/1/99/107/005 (112 σκληρά καψάκια)  
EU/1/99/107/002 (140 σκληρά καψάκια)  
EU/1/99/107/003 (168 σκληρά καψάκια)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rebetol 200 mg καψάκια

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

Άμεση συσκευασία (φύλλο blister)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rebetol 200 mg καψάκια  
ριμπαβιρίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Rebetol πόσιμο διάλυμα 40 mg/ml**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rebetol 40 mg/ml πόσιμο διάλυμα  
ριμπαβιρίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml του πόσιμου διαλύματος περιέχει 40 mg ριμπαβιρίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει υγρή Σορβιτόλη (κρυσταλλοποιούμενη), σακχαρόζη.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

πόσιμο διάλυμα  
1 φιάλη των 100 ml  
δοσομετρική σύριγγα των 10 ml για πόσιμη δόση

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/107/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rebetol 40 mg/mL πόσιμο διάλυμα

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Rebetol πόσιμο διάλυμα 40 mg/ml**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rebetol 40 mg/ml πόσιμο διάλυμα  
ριμπαβιρίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml του πόσιμου διαλύματος περιέχει 40 mg ριμπαβιρίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει υγρή Σορβιτόλη (κρυσταλλοποιούμενη), σακχαρόζη.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

πόσιμο διάλυμα  
100 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/107/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Rebetol 200 mg σκληρά καψάκια ριμπαβιρίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Rebetol και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebetol
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebetol
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rebetol
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Rebetol και ποια είναι η χρήση του

Το Rebetol περιέχει τη δραστική ουσία ριμπαβιρίνη. Αυτό το φάρμακο σταματά τον πολλαπλασιασμό του ιού της ηπατίτιδας C. Το Rebetol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο του.

Ανάλογα με τον γονότυπο του ιού της ηπατίτιδας C που έχετε, ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει να σας χορηγήσει έναν συνδυασμό αυτού του φαρμάκου με άλλα φάρμακα. Μπορεί να υπάρχουν ορισμένοι επιπλέον θεραπευτικοί περιορισμοί εάν έχετε ή δεν έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία για λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας θα προτείνει τον καλύτερο τρόπο θεραπείας.

Ο συνδυασμός του Rebetol και άλλων φαρμάκων χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών, οι οποίοι πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Το Rebetol μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβους) που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και χωρίς σοβαρή ηπατική νόσο.

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιά και έφηβοι) που ζυγίζουν λιγότερο από 47 kg είναι διαθέσιμη η μορφή διαλύματος.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebetol

##### Μην πάρετε το Rebetol

Μην πάρετε το Rebetol εάν κάποιο από τα παρακάτω έχει εφαρμογή σε εσάς ή στο παιδί το οποίο φροντίζετε.

Εάν δεν είστε βέβαιοι, **απευθυνθείτε στον γιατρό σας ή στον φαρμακοποιό σας** πριν πάρετε το RebetoI.

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη ριμπαβιρίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε **έγκυος ή προγραμματίζετε να μείνετε έγκυος** (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).
- εάν **θηλάζετε**.
- εάν είχατε σοβαρό **καρδιακό** πρόβλημα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών.
- εάν πάσχετε από οποιοδήποτε **αιματολογικές διαταραχές**, όπως αναιμία (χαμηλές τιμές στις εξετάσεις αίματος), θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Μην πάρετε» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Υπάρχουν αρκετές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία συνδυασμού ριμπαβιρίνης με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα. Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ψυχιατρικές επιδράσεις και επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (όπως κατάθλιψη, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας και επιθετική συμπεριφορά κ.λπ.). Βεβαιωθείτε ότι θα αναζητήσετε επείγοντως βοήθεια εάν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικός(-ή) ή ότι έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Μπορείτε να εξετάσετε το ενδεχόμενο να ζητήσετε από κάποιο μέλος της οικογένειάς σας ή στενό φίλο να σας βοηθήσει να είστε προετοιμασμένος(-η) για σημεία κατάθλιψης ή αλλαγών στη συμπεριφορά σας.
- Σοβαρές οφθαλμικές διαταραχές.
- Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Έχουν αναφερθεί διαταραχές των δοντιών και των ούλων σε ασθενείς που παίρνουν το RebetoI σε συνδυασμό με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα-2b. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές ημερησίως και να υποβάλλεστε σε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά θα ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.
- Αδυναμία να επιτευχθεί πλήρης ύψος ενηλικίωσης μπορεί να εμφανιστεί σε ορισμένα παιδιά και εφήβους.
- Αυξημένη ορμόνη σχετιζόμενη με τον θυρεοειδή σας (TSH) σε παιδιά και εφήβους.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Εάν φροντίζετε ένα παιδί και ο γιατρός σας αποφασίσει να μην αναβάλει τη θεραπεία συνδυασμού με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να καταλάβετε ότι αυτή η θεραπεία συνδυασμού προκαλεί αναστολή της ανάπτυξης, η οποία μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς.

Επιπλέον, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που παίρνουν το RebetoI:

Αιμόλυση: Το RebetoI μπορεί να προκαλέσει διάσπαση των ερυθροκυττάρων οδηγώντας σε αναιμία, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία της καρδιάς σας ή να επιδεινώσει τα συμπτώματα της καρδιοπάθειας.

Πανκυτταροπενία: Το RebetoI μπορεί να προκαλέσει μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων σας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη.

**Γενικές εξετάσεις αίματος** θα γίνουν για τον έλεγχο του αίματος, της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας σας.

- Θα γίνονται τακτικά εξετάσεις αίματος για να βοηθήσουν τον γιατρό σας να γνωρίζει εάν αυτή η θεραπεία αποδίδει.
- Ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει/προσαρμόσει τον αριθμό των σκληρών καψακίων που παίρνετε εσείς ή το παιδί το

οποίο φροντίζετε, να συνταγογραφήσει μια διαφορετική συσκευασία αυτού του φαρμάκου και/ή να αλλάξει τη διάρκεια λήψης αυτής της θεραπείας.

- Εάν έχετε ή αναπτύξετε σοβαρά νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, αυτή η θεραπεία θα διακοπεί.

Αναζητήστε **αμέσως** ιατρική βοήθεια εάν αναπτύξετε συμπτώματα κάποιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό ή κνίδωση) ενώ λαμβάνετε αυτή τη θεραπεία.

**Απευθυνθείτε στον γιατρό σας** εάν εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε:

- είστε γυναίκα σε **αναπαραγωγική** ηλικία (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).
- είστε **άνδρας** και η σύντροφός σας βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).
- είχατε προηγούμενη κατάσταση με την **καρδιά** ή έχετε καρδιοπάθεια.
- έχετε και κάποιο άλλο **ηπατικό** πρόβλημα εκτός της λοίμωξης από ηπατίτιδα C.
- έχετε προβλήματα με τα **νεφρά** σας.
- έχετε **HIV** (ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) ή είχατε κάποτε οποιαδήποτε άλλα προβλήματα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης της (πεγκ)ντερφερόνης άλφα για πιο λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με αυτά τα θέματα ασφάλειας.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία συνδυασμού.

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Εάν το παιδί ζυγίζει λιγότερο από 47 kg ή δεν μπορεί να καταπιεί, υπάρχει διαθέσιμο ένα πόσιμο διάλυμα RebetoI.

### **Άλλα φάρμακα με RebetoI**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς, ή το παιδί το οποίο φροντίζετε, παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε:

- **αζαθειοπρίνη**, ένα φάρμακο που καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Η χρήση αυτού του φαρμάκου σε συνδυασμό με RebetoI μπορεί να αυξήσει σε εσάς τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών αιματολογικών διαταραχών.
- **αντι-HIV (Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας) φάρμακα** - [νουκλεοσιδικό αναστολέα ανάστροφης μεταγραφάσης (**NRTI**) και/ή αντι-ρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (**cART**)]:
  - Η λήψη αυτού του φαρμάκου σε συνδυασμό με άλφα ιντερφερόνη και ένα αντι-HIV φάρμακο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ηπατικής ανεπάρκειας και ανάπτυξης ανωμαλιών του αίματος (μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο, ορισμένων λευκοκυττάρων που καταπολεμούν τη λοίμωξη και των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια).
  - Με **ζιδοβουδίνη** ή **σταβουδίνη**, δεν είναι σίγουρο εάν αυτό το φάρμακο θα αλλάξει τον τρόπο που δρουν αυτά τα φάρμακα. Γι' αυτό, το αίμα σας θα ελέγχεται τακτικά ώστε να είστε σίγουροι ότι η λοίμωξη HIV δεν επιδεινώνεται. Εάν επιδεινωθεί, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η θεραπεία σας με RebetoI πρέπει να αλλαχθεί ή όχι. Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν **ζιδοβουδίνη** με **ριμπαβιρίνη** σε συνδυασμό με **άλφα ιντερφερόνες** μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων). Συνεπώς η χρήση της ζιδοβουδίνης και της ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με άλφα ιντερφερόνες δεν συνιστάται.
  - Λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης (μια συσσώρευση του γαλακτικού οξέος στο σώμα) και παγκρεατίτιδας, η χρήση **ριμπαβιρίνης και διδανοσίνης** δεν συνιστάται και η χρήση **ριμπαβιρίνης και σταβουδίνης** θα πρέπει να αποφεύγεται.
  - Ασθενείς που έχουν συν-λοίμωξη με προχωρημένη ηπατική νόσο που λαμβάνουν cART μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας. Η προσθήκη θεραπείας με μια άλφα ιντερφερόνη μόνη της ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτήν την υποομάδα ασθενών.



Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Άλλα φάρμακα» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία συνδυασμού με αυτό το φάρμακο.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε **έγκυος**, δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει πολύ το αγέννητο παιδί σας (έμβρυο).

Και οι γυναίκες και οι άνδρες ασθενείς πρέπει να παίρνουν **ειδικές προφυλάξεις** στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- **Κορίτσι ή γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία:  
Πρέπει να έχετε αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με τον γιατρό σας.
- **Άνδρες:**  
Μην έχετε ερωτική επαφή με έγκυο γυναίκα εκτός και εάν **χρησιμοποιείτε προφυλακτικό**. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας.  
Εάν η σύντροφός σας δεν είναι έγκυος, αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.  
Εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε το RebetoI και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με τον γιατρό σας (βλ. παράγραφο «Μην πάρετε το RebetoI»).

Εάν είστε γυναίκα που **θηλάζει**, δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο. Διακόψτε τον θηλασμό πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Αυτό το φάρμακο δεν επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα. Παρ' όλα αυτά, άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα. Συνεπώς, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε κόπωση, νύστα ή σύγχυση από αυτή τη θεραπεία.

### **Το RebetoI περιέχει λακτόζη**

Κάθε καψάκιο περιέχει μια μικρή ποσότητα **λακτόζης**.

Εάν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε **δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα**, συζητήστε με τον γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το RebetoI**

### Γενικές πληροφορίες για τη λήψη αυτού του φαρμάκου:

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην πάρετε μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη και πάρτε το φάρμακο για όσο καιρό σας έχει συνταγογραφηθεί.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει τη σωστή δόση αυτού του φαρμάκου με βάση το πόσο ζυγίζετε εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε.

### **Ενήλικες**

Η συνιστώμενη δόση και διάρκεια χρήσης του RebetoI εξαρτάται από το πόσο ζυγίζει ο ασθενής και από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Η δοσολογία για παιδιά ηλικίας άνω των 3 ετών και εφήβους εξαρτάται από το πόσο ζυγίζει το άτομο

και από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό. Η συνιστώμενη δόση του Rebetol σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Δόση του Rebetol με βάση το σωματικό βάρος, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά ηλικίας άνω των 3 ετών και εφήβους		
Εάν το παιδί/ο έφηβος ζυγίζει (kg)	Συνήθης ημερήσια δόση Rebetol	Αριθμός καψακίων των 200 mg
47 - 49	600 mg	1 καψάκιο το πρωί και 2 καψάκια το βράδυ
50 - 65	800 mg	2 καψάκια το πρωί και 2 καψάκια το βράδυ
> 65	Βλ. δόση για ενήλικες	

Να λαμβάνετε τη δόση που σας συνταγογραφήθηκε από το στόμα με νερό και κατά τη διάρκεια του γεύματός σας. Μη μασάτε τα σκληρά καψάκια. Για παιδιά ή εφήβους που δεν μπορούν να καταπιούν ένα σκληρό καψάκιο, είναι διαθέσιμο ένα πόσιμο διάλυμα αυτού του φαρμάκου.

**Υπενθύμιση:** Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C. Για πλήρη ενημέρωση βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε την παράγραφο «Πώς να χρησιμοποιήσετε» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rebetol από την κανονική**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατό.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rebetol**

Λάβετε/χορηγήστε τη δόση που παραλείψατε το ταχύτερο δυνατό κατά τη διάρκεια της ίδιας ημέρας. Εάν έχει παρέλθει μία ολόκληρη ημέρα, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Παρ' όλο που μπορεί να μην εμφανισθούν όλες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική παρακολούθηση.

**Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με άλλα φάρμακα:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος βήχας, αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας, λιποθυμία,
- σύγχυση, αίσθημα κατάθλιψης, σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά, απόπειρα αυτοκτονίας, σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων,
- αισθήματα μούδιασματος ή μυρμηκιάσεων,
- διαταραχές του ύπνου, της σκέψης ή της συγκέντρωσης,
- σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα ή ομοιάζοντα με πίσσα κόπρανα, αίμα στα κόπρανα ή στα ούρα, πόνος στη μέση ή στα πλευρά,
- επώδυνη ή δυσχερής ούρηση,
- σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη σας,
- πυρετός ή ρίγη που εμφανίζονται μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας,
- προβλήματα με την όρασή σας ή την ακοή σας,
- σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή ερύθημα.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τον συνδυασμό των σκληρών καψακίων αυτού του φαρμάκου και ενός προϊόντος άλφα ιντερφερόνης **σε ενήλικες**:

*Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):*

- μειώσεις στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, δύσπνοια, ζάλη), μείωση στα ουδετερόφιλα (που σας κάνουν περισσότερο ευάλωτους σε διαφορετικές λοιμώξεις),
- δυσκολία στη συγκέντρωση, αίσθημα άγχους ή νευρικότητας, μεταβολές στη διάθεση, αίσθημα κατάθλιψης ή ευερεθιστότητας, αίσθημα κούρασης, δυσκολία στην επέλευση και τη διατήρηση του ύπνου,
- βήχας, ξηροστομία, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος),
- διάρροια, ζάλη, πυρετός, γριππώδη συμπτώματα, πονοκέφαλος, ναυτία, ρίγη, ιογενής λοίμωξη, έμετος, αδυναμία,
- απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους, στομαχικός πόνος,
- ξηροδερμία, ερεθισμός, τριχόπτωση, κνησμός, πόνος στους μύες, μυϊκοί πόνοι, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες, εξάνθημα.

*Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):*

- μείωση στον αριθμό των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια που μπορεί να οδηγήσουν σε εύκολους μώλωπες και αυθόρμητη αιμορραγία, μείωση σε ορισμένα λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα που βοηθούν στην καταπολέμηση της λοίμωξης, μείωση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου (η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι, καταθλιπτικοί, να αυξήσει την ευαισθησία σας στο κρύο και άλλα συμπτώματα), περίσσεια σακχάρου ή ουρικού οξέος (όπως στην ουρική αρθρίτιδα) στο αίμα, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, σοβαρή αναιμία,
- μυκητιασικές ή βακτηριακές λοιμώξεις, κλάμα, διέγερση, αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρικότητα, μη φυσιολογική συμπεριφορά, επιθετική συμπεριφορά, οργή, αίσθηση σύγχυσης, έλλειψη ενδιαφέροντος, διανοητική διαταραχή, αλλαγές στη διάθεση, ασυνήθιστα όνειρα, επιθυμία να βλάψετε τον εαυτό σας, αίσθημα υπνηλίας, διαταραχές ύπνου, έλλειψη ενδιαφέροντος για ερωτική επαφή ή ανικανότητα, ίλιγγος (αίσθημα περιστροφής),
- θαμπή ή μη φυσιολογική όραση, ερεθισμός ή πόνος ή λοίμωξη στα μάτια, ξηρά ή δακρυσμένα μάτια, αλλαγές στην ακοή ή στη φωνή σας, κουδούνισμα στα αυτιά, λοίμωξη του ωτός, πόνος στα αυτιά, επιχειλίσκος έρπης (έρπης απλός), αλλαγή στη γεύση, απώλεια γεύσης, ούλα που αιμορραγούν ή στοματικά έλκη, αίσθημα καύσου στη γλώσσα, έλκη γλώσσας, φλεγμονώδη ούλα, οδοντικό πρόβλημα, ημικρανία, λοιμώξεις στο αναπνευστικό σύστημα, παραρρινοκολπίτιδα, ρινική αιμορραγία, μη παραγωγικός βήχας, γρήγορη ή δύσκολη αναπνοή, ρινική συμφόρηση ή καταρροή, δίψα, οδοντική διαταραχή,
- καρδιακό φύσημα (μη φυσιολογικοί ήχοι καρδιακού χτύπου), θωρακικός πόνος ή δυσφορία, αίσθημα λιποθυμίας, αίσθημα αδιαθεσίας, έξαψη, αυξημένη εφίδρωση, δυσανεξία στη ζέση και υπερβολική εφίδρωση, χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση, αίσθημα παλμών (έντονος καρδιακός ρυθμός), γρήγορος καρδιακός ρυθμός,
- τυμπανισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, εντερικά αέρια (φούσκωμα), αυξημένη όρεξη, ερεθισμένο παχύ έντερο, ερεθισμός του προστάτη, ίκτερος (κίτρινο δέρμα), χαλαρά κόπρανα, πόνος γύρω από τα πλευρά σας στη δεξιά πλευρά, διογκωμένο συκώτι, στομαχική διαταραχή, συχνή ανάγκη για ούρηση, αυξημένη ποσότητα ούρων από τη συνηθισμένη, ουρολοίμωξη, μη φυσιολογικά ούρα,
- δυσμηνόρροια, ακανόνιστη έμμηνος ρύση ή αμηνόρροια, μη φυσιολογικά έντονες και παρατεταμένες έμμηνες ρύσεις, επώδυνη έμμηνος ρύση, διαταραχή των ωοθηκών ή του κόλπου, μαστοδυνία, πρόβλημα στύσης,
- ανώμαλη υφή τριχώματος, ακμή, αρθρίτιδα, μώλωπες, έκζεμα (φλεγμονώδες, κόκκινο, κνησμώδες και ξηρότητα του δέρματος με πιθανές διαρρέουσες αλλοιώσεις), κνίδωση, αυξημένη ή μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, διαταραχή όνυχα, μυϊκοί σπασμοί, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκίασης, άλγος μέλους, πόνος στις αρθρώσεις, τρεμάμενα χέρια, ψωρίαση, πρησμένα ή διογκωμένα χέρια και αστράγαλοι, ευαισθησία στο ηλιακό φως, εξάνθημα με

ανυψωμένες κηλιδωτές αλλοιώσεις, ερυθρότητα του δέρματος ή δερματική διαταραχή, διογκωμένο πρόσωπο, διογκωμένοι αδένες (διογκωμένοι λεμφαδένες), τεντωμένοι μύες, όγκος (μη καθορισμένος), αστάθεια στο βάδισμα, υδατική διαταραχή.

*Οχι συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):*

- ακούσματα ή οπτικές εικόνες που δεν υπάρχουν,
- καρδιακή προσβολή, προσβολή πανικού,
- αντίδραση υπερευαισθησίας στο φάρμακο,
- φλεγμονή του παγκρέατος, πόνος στα οστά, σακχαρώδης διαβήτης,
- μυϊκή αδυναμία.

*Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):*

- επιληπτική κρίση (σπασμοί),
- πνευμονία,
- ρευματοειδής αρθρίτιδα, νεφρικά προβλήματα,
- σκουρόχρωμα ή αιματηρά κόπρανα, έντονος κοιλιακός πόνος,
- σαρκοειδωση (μια νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο και διόγκωση στις αρθρώσεις, δερματικές αλλοιώσεις και διόγκωση αδένων),
- αγγειίτιδα.

*Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):*

- αυτοκτονία,
- εγκεφαλικό επεισόδιο (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια).

*Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):*

- σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων,
- μανία (υπερβολικός ή ανεξήγητος ενθουσιασμός),
- περικαρδίτιδα (φλεγμονή του εξωτερικού τοιχώματος της καρδιάς), περικαρδιακή συλλογή [μια συγκέντρωση υγρού που αναπτύσσεται ανάμεσα στο περικάρδιο (το εξωτερικό τοίχωμα της καρδιάς) και την ίδια την καρδιά],
- αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας.

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους**

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τον συνδυασμό αυτού του φαρμάκου και ενός προϊόντος ιντερφερόνης άλφα-2b **σε παιδιά και εφήβους:**

*Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):*

- μειώσεις στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, δύσπνοια, ζάλη), μείωση στα ουδετερόφιλα (που σας κάνουν περισσότερο ευάλωτους σε διαφορετικές λοιμώξεις),
- μείωση στη λειτουργία του θυροειδούς αδένος (η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι, καταθλιπτικοί, να αυξήσει την ευαισθησία σας στο κρύο και άλλα συμπτώματα),
- αίσθημα κατάθλιψης ή ευερεθιστότητας, αίσθημα αδιαθεσίας στο στομάχι, αίσθημα αδιαθεσίας, μεταβολές στη διάθεση, αίσθημα κούρασης, δυσκολία στην επέλευση και τη διατήρηση του ύπνου, ιογενής λοίμωξη, αδυναμία,
- διάρροια, ζαλάδα, πυρετός, γριππώδη συμπτώματα, πονοκέφαλος, απώλεια ή αύξηση της όρεξης, απώλεια βάρους, μείωση στο ρυθμό ανάπτυξης (ύψος και βάρος), πόνος γύρω από τα πλευρά σας στη δεξιά πλευρά, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος), ρίγη, στομαχικός πόνος, έμετος,
- ξηροδερμία, τριχόπτωση, ερεθισμός, κνησμός, πόνος στους μύες, μυϊκοί πόνοι, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες, εξάνθημα.

*Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):*

- μείωση στον αριθμό των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια (που μπορεί να οδηγήσουν σε εύκολους μώλωπες και αυθόρμητη αιμορραγία),
- περίσσεια τριγλυκεριδίων στο αίμα, περίσσεια ουρικού οξέος (όπως στην ουρική αρθρίτιδα) στο αίμα, αύξηση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (η οποία μπορεί να προκαλέσει νευρική υπερβολική εφίδρωση, απώλεια βάρους, αίσθημα παλμών, τρόμο),
- διέγερση, οργή, επιθετική συμπεριφορά, διαταραχή συμπεριφοράς, δυσκολία συγκέντρωσης, συναισθηματική αστάθεια, λιποθυμία, αίσθημα άγχους ή νευρική υπερβολική εφίδρωση, αίσθημα ψυχρού, αίσθημα σύγχυσης, αίσθημα ανησυχίας, αίσθημα υπνηλίας, έλλειψη ενδιαφέροντος ή προσοχής, αλλαγές στη διάθεση, πόνος, κακή ποιότητα ύπνου, υπνοβασία, απόπειρα αυτοκτονίας, δυσκολία στον ύπνο, ασυνήθιστα όνειρα, επιθυμία να βλάψετε τον εαυτό σας,
- βακτηριακές λοιμώξεις, κοινό κρυολόγημα, μυκητιασικές λοιμώξεις, μη φυσιολογική όραση, ξηρά ή δακρυσιμένα μάτια, λοίμωξη του ωτός, ερεθισμός ή πόνος ή λοίμωξη στα μάτια, αλλαγή στη γεύση, αλλαγές στη φωνή σας, επιχείλιος έρπης, βήχας, φλεγμονώδη ούλα, ρινορραγία, ερεθισμός της μύτης, πόνος του στόματος, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος), γρήγορη αναπνοή, αναπνευστικές λοιμώξεις, σκασμένα χείλη και σχισμές στις άκρες του στόματος, δύσπνοια, παραρρινοκολπίτιδα, πταρμός, στοματικά έλκη, έλκη γλώσσας, μπουκωμένη μύτη ή μύτη που τρέχει, πονόλαιμος, πόνος στα δόντια, οδοντικό απόστημα, διαταραχή οδόντος, ίλιγγος (αίσθημα περιστροφής), αδυναμία,
- θωρακικός πόνος, έξαψη, αίσθημα παλμών (έντονος καρδιακός ρυθμός), γρήγορος καρδιακός ρυθμός,
- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία,
- παλινδρόμηση οξέος, οσφυαλγία, ακράτεια ούρων κατά τη διάρκεια του ύπνου, δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική ή ορθική διαταραχή, ακράτεια, αυξημένη όρεξη, φλεγμονή της μεμβράνης του στομάχου και του εντέρου, στομαχική διαταραχή, χαλαρά κόπρανα,
- διαταραχές στην ούρηση, ουρολοίμωξη,
- δυσμηνόρροια, ακανόνιστη έμμηνη ρύση ή αμηνόρροια, μη φυσιολογικά έντονα και παρατεταμένα έμμηνα ρύση, διαταραχή του κόλπου, φλεγμονή του κόλπου, πόνος στους όρχεις, ανάπτυξη χαρακτηριστικών του ανδρικού σώματος,
- ακμή, μώλωπες, έκζεμα (φλεγμονώδες, κόκκινο, κνησμώδες και ξηρότητα του δέρματος με πιθανές διαρρέουσες αλλοιώσεις), αυξημένη ή μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αυξημένη εφίδρωση, αύξηση στη μυϊκή κίνηση, τετωμένος μυς, πόνος στα άκρα, διαταραχή όνυχα, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκίασης, χλωμό δέρμα, εξάνθημα με ανυψωμένες κηλιδωτές αλλοιώσεις, τρεμάμενα χέρια, ερυθρότητα του δέρματος ή δερματική διαταραχή, δυσχρωματισμός δέρματος, δερματική ευαισθησία στο ηλιακό φως, πληγή στο δέρμα, διόγκωση λόγω του σχηματισμού περίσσειας νερού, διογκωμένοι αδένες (διογκωμένοι λεμφαδένες), τρέμουλο, όγκος (μη καθορισμένος).

*Όχι συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):*

- μη φυσιολογική συμπεριφορά, συναισθηματική διαταραχή, φόβος, εφιάλτης,
- αιμορραγία του βλεννογόνιου υμένα που συστοιχίζει την εσωτερική επιφάνεια των βλεφάρων, θαμπή όραση, υπνηλία, δυσανεξία στο φως, κνησμώδη μάτια, άλγος προσώπου, φλεγμονώδη ούλα,
- θωρακική δυσφορία, δυσκολία στην αναπνοή, λοίμωξη του πνεύμονα, ρινική δυσφορία, πνευμονία, συριγμός,
- χαμηλή αρτηριακή πίεση,
- διογκωμένο συκώτι,
- επώδυνη έμμηνη ρύση,
- κνησμώδης πρωκτική περιοχή (οξουρίαση ή ασκαριδίαση), φλυκταινώδες εξάνθημα (έρπης), μειωμένη ευαισθησία στην αφή, μυϊκές δεσμιδώσεις, πόνος στο δέρμα, ωχρότητα, αποφλοιώση του δέρματος, ερυθρότητα, διόγκωση.

Η απόπειρα αυτοτραυματισμού έχει επίσης αναφερθεί σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους.

Αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με ένα προϊόν άλφα ιντερφερόνης μπορεί επίσης να προκαλέσει:

- απλαστική αναιμία, αμιγή απλασία της ερυθράς σειράς (μια κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων), αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κούραση και έλλειψη ενέργειας,
- παραισθήσεις, λοίμωξη του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος,
- φλεγμονή του παγκρέατος,
- σοβαρά εξανθήματα τα οποία μπορεί να σχετίζονται με φλύκταινες στο στόμα, τη μύτη, τα μάτια και σε άλλους βλεννογόνιους υμένες (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σχηματισμός φλυκταινών και αποφλοιώση της ανώτερης στοιβάδας του δέρματος).

Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με τον συνδυασμό αυτού του φαρμάκου και ενός προϊόντος άλφα ιντερφερόνης:

- μη φυσιολογικές σκέψεις, άκουσμα ή ενόραση εικόνων που δεν υπάρχουν, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, αποπροσανατολισμός,
- αγγειοοίδημα (διόγκωση των χεριών, των ποδιών, των αστραγάλων, του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, ή του λαιμού η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή),
- σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μια αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που προσβάλλει τους οφθαλμούς, το δέρμα και τις μεμβράνες των ώτων, τον εγκέφαλο και το νοτιαίο μυελό),
- βρογχόσπασμο και αναφυλαξία (μια σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), συνεχής βήχας,
- οφθαλμικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης βλάβης του αμφιβληστροειδούς, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, φλεγμονή του οπτικού νεύρου, πρήξιμο του οφθαλμού και βαμβασκοειδείς κηλίδες (λευκές εναποθέσεις στον αμφιβληστροειδή),
- διογκωμένη κοιλιακή περιοχή, καύσος στομάχου, δυσκολία στην κένωση ή επώδυνη κένωση,
- αντιδράσεις οξείας υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), μώλωπες, έντονος πόνος σε κάποιο άκρο, πόνος κάτω άκρου ή μηρού, απώλεια εύρους κινητικότητας, δυσκαμψία, σαρκοειδωση (μια νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο και διόγκωση των αρθρώσεων, αλλοιώσεις δέρματος και διογκωμένους αδένες).

Αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί επίσης να προκαλέσει:

- σκούρα, θολά ή μη φυσιολογικού χρώματος ούρα,
- δυσκολία στην αναπνοή, αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας, θωρακικό άλγος, πόνο κάτω αριστερού βραχίονα, πόνο στη γνάθο,
- απώλεια συνείδησης,
- απώλεια χρήσης, πτώση ή απώλεια της δύναμης των μυών του προσώπου, απώλεια της αίσθησης,
- απώλεια όρασης.

**Εσείς ή αυτός που σας φροντίζει θα πρέπει να τηλεφωνήσει αμέσως στον γιατρό σας εάν έχετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Εάν είστε **ενήλικας ασθενής με συν-λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνει αντι-HIV θεραπεία**, η προσθήκη αυτού του φαρμάκου και πεγκιντερφερόνης άλφα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας σας (αντι-ρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (cART)) και να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση, ηπατική ανεπάρκεια και ανάπτυξη αιματολογικών ανωμαλιών (μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο, ορισμένων λευκοκυττάρων που καταπολεμούν τη λοίμωξη και των κυττάρων πήξης του αίματος που καλούνται αιμοπετάλια) (NRTI).

Σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV που λαμβάνουν cART, οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν εμφανισθεί με τον συνδυασμό Rebetol σκληρών καψακίων και πεγκιντερφερόνη άλφα-2b (δεν αναφέρονται παραπάνω στις ανεπιθύμητες ενέργειες για ενήλικες):

- μειωμένη όρεξη,
- οσφυαλγία,

- CD4 λεμφοκύτταρα μειωμένα,
- ελλιπής μεταβολισμός του λίπους,
- ηπατίτιδα,
- άλγος μέλους,
- καντιντίαση του στόματος (μυκητώδης στοματίτιδα),
- ποικίλες ανωμαλίες στις εργαστηριακές τιμές του αίματος.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το RebetoI**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο χωρίς τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε μεταβολή στην εμφάνιση των σκληρών καψακίων.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το RebetoI**

- Η δραστική ουσία είναι ριμπαβιρίνη 200 mg.
- Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, λακτόζη μονοϋδρική (40 mg), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μαγνήσιο στεατικό. Το κέλυφος του καψακίου περιέχει ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο. Η εκτύπωση στο κέλυφος του καψακίου περιέχει κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, αμμωνίου υδροξείδιο, χρωστική ουσία (E 132).

#### **Εμφάνιση του RebetoI και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Αυτό το φάρμακο είναι ένα άσπρο, αδιαφανές, σκληρό καψάκιο τυπωμένο με μπλε μελάνι. Αυτό το φάρμακο είναι διαθέσιμο σε διαφορετικές συσκευασίες που περιέχουν 84, 112, 140 ή 168 καψάκια των 200 mg προς κατάποση. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει τη συσκευασία που είναι καλύτερη για σας.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παραγωγός**

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Česká republika**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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



**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 70 00

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Rebetol 40 mg/ml πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Rebetol και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebetol
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebetol
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rebetol
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Αυτό το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης περιέχει πληροφορίες για τον παιδιατρικό ασθενή (παιδί ή έφηβο, ηλικίας 3 μέχρι 17 ετών) ή για τον γονέα ή τον κηδεμόνα του/της.

#### 1. Τι είναι το Rebetol και ποια είναι η χρήση του

Το Rebetol περιέχει τη δραστική ουσία ριμπαβιρίνη. Αυτό το φάρμακο σταματά τον πολλαπλασιασμό του ιού της ηπατίτιδας C.

Το Rebetol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο του.

Ο συνδυασμός του Rebetol και άλλων φαρμάκων χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών, οι οποίοι πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Το Rebetol μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβους), που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και χωρίς σοβαρή ηπατική νόσο.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebetol

##### Μην πάρετε το Rebetol

Μην πάρετε το Rebetol εάν κάποιο από τα παρακάτω έχει εφαρμογή σε εσάς ή στο παιδί το οποίο φροντίζετε.

Εάν δεν είστε βέβαιοι, **απευθυνθείτε στον γιατρό σας ή στον φαρμακοποιό σας** πριν πάρετε το Rebetol.

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη ριμπαβιρίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε **έγκυος ή προγραμματίζετε να μείνετε έγκυος** (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).
- εάν **θηλάζετε**.
- εάν είχατε σοβαρό **καρδιακό** πρόβλημα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών.

- εάν πάσχετε από οποιοδήποτε **αιματολογικές διαταραχές**, όπως αναιμία (χαμηλές τιμές στις εξετάσεις αίματος), θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Μην πάρετε» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Υπάρχουν αρκετές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία συνδυασμού ριμπαβιρίνης με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα. Αυτές περιλαμβάνουν:

- Ψυχιατρικές επιδράσεις και επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (όπως κατάθλιψη, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας και επιθετική συμπεριφορά κ.λπ.). Βεβαιωθείτε ότι θα αναζητήσετε επειγόντως βοήθεια εάν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικός/ή ή ότι έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Μπορείτε να εξετάσετε το ενδεχόμενο να ζητήσετε από κάποιο μέλος της οικογένειάς σας ή στενό φίλο να σας βοηθήσει να παραμείνετε σε επαγρύπνηση για σημεία κατάθλιψης ή αλλαγών στη συμπεριφορά σας.
- Σοβαρές οφθαλμικές διαταραχές.
- Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές: Έχουν αναφερθεί διαταραχές των δοντιών και των ούλων σε ασθενείς που παίρνουν το Rebetol σε συνδυασμό με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα-2b. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές ημερησίως και να υποβάλλεστε σε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτήν την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά θα ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.
- Αδυναμία να επιτευχθεί πλήρες ύψος ενηλικίωσης μπορεί να εμφανιστεί σε ορισμένα παιδιά και εφήβους.
- Αυξημένη ορμόνη σχετιζόμενη με τον θυρεοειδή σας (TSH) σε παιδιά και εφήβους.

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Εάν φροντίζετε ένα παιδί και ο γιατρός σας αποφασίζει να μην αναβάλει τη θεραπεία συνδυασμού με (πεγκ)ιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να καταλάβετε ότι αυτή η θεραπεία συνδυασμού προκαλεί αναστολή της ανάπτυξης, η οποία μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε μερικούς ασθενείς.

Επιπλέον, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που παίρνουν το Rebetol:  
Αιμόλυση: Το Rebetol μπορεί να προκαλέσει διάσπαση των ερυθροκυττάρων οδηγώντας σε αναιμία, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία της καρδιάς σας ή να επιδεινώσει τα συμπτώματα της καρδιοπάθειας.

Πανκυτταροπενία: Το Rebetol μπορεί να προκαλέσει μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων σας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη.

**Γενικές εξετάσεις αίματος** θα γίνουν για τον έλεγχο του αίματος, της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας σας.

- Θα γίνονται τακτικά εξετάσεις αίματος για να βοηθήσουν τον γιατρό σας να γνωρίζει εάν αυτή η θεραπεία αποδίδει.
- Ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει/προσαρμόσει τον αριθμό των σκληρών καψακίων που παίρνετε εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε, να συνταγογραφήσει μια διαφορετική συσκευασία αυτού του φαρμάκου και/ή να αλλάξει τη διάρκεια λήψης αυτής της θεραπείας.
- Εάν έχετε ή αναπτύξετε σοβαρά νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, αυτή η θεραπεία θα διακοπεί.

Αναζητήστε **αμέσως** ιατρική βοήθεια εάν αναπτύξετε συμπτώματα κάποιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό ή κνίδωση) ενώ λαμβάνετε αυτή τη θεραπεία.

**Απευθυνθείτε στον γιατρό σας** εάν εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε:

- είστε γυναίκα σε **αναπαραγωγική** ηλικία (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).

- είστε **άνδρας** και η σύντροφός σας βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).
- είχατε προηγούμενη κατάσταση με την **καρδιά** ή έχετε καρδιοπάθεια.
- έχετε και κάποιο άλλο **ηπατικό** πρόβλημα εκτός της λοίμωξης από ηπατίτιδα C.
- έχετε προβλήματα με τα **νεφρά** σας.
- έχετε **HIV** (ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) ή είχατε κάποτε οποιαδήποτε άλλα προβλήματα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης της (πεγκ)ιντερφερόνης άλφα για πιο λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με αυτά τα θέματα ασφάλειας.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία συνδυασμού.

### **Άλλα φάρμακα με RebetoI**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς, ή το παιδί το οποίο φροντίζετε, παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε:

- αζαθειοπρίνη, ένα φάρμακο που καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Η χρήση αυτού του φαρμάκου σε συνδυασμό με RebetoI μπορεί να αυξήσει σε εσάς τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών αιματολογικών διαταραχών.
- αντι-HIV (Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας) φάρμακα - [νουκλεοσιδικό αναστολέα ανάστροφης μεταγραφάσης (**NRTI**) και/ή αντι-ρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (**cART**)]:
  - Η λήψη αυτού του φαρμάκου σε συνδυασμό με άλφα ιντερφερόνη και ένα αντι-HIV φάρμακο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ηπατικής ανεπάρκειας και ανάπτυξης ανωμαλιών του αίματος (μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο, ορισμένων λευκοκυττάρων που καταπολεμούν τη λοίμωξη και των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια).
  - Με **ζιδοβουδίνη** ή **σταβουδίνη**, δεν είναι σίγουρο εάν αυτό το φάρμακο θα αλλάξει τον τρόπο που δρουν αυτά τα φάρμακα. Γι' αυτό, το αίμα σας θα ελέγχεται τακτικά ώστε να είστε σίγουροι ότι η λοίμωξη HIV δεν επιδεινώνεται. Εάν επιδεινωθεί, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η θεραπεία σας με RebetoI πρέπει να αλλαχθεί ή όχι. Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν **ζιδοβουδίνη** με **ριμπαβιρίνη** σε συνδυασμό με **άλφα ιντερφερόνες** μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων). Συνεπώς η χρήση της ζιδοβουδίνης και της ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με άλφα ιντερφερόνες δεν συνιστάται.
  - Λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης (μια συσσώρευση του γαλακτικού οξέος στο σώμα) και παγκρεατίτιδας, η χρήση **ριμπαβιρίνης** και **διδανοσίνης** δεν συνιστάται και η χρήση **ριμπαβιρίνης** και **σταβουδίνης** θα πρέπει να αποφεύγεται.
  - Ασθενείς που έχουν συν-λοίμωξη με προχωρημένη ηπατική νόσο που λαμβάνουν cART μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας. Η προσθήκη θεραπείας με μια άλφα ιντερφερόνη μόνη της ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτήν την υποομάδα ασθενών.

Υπενθύμιση: Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Άλλα φάρμακα» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία συνδυασμού με αυτό το φάρμακο.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε **έγκυος**, δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει πολύ το αγέννητο παιδί σας (έμβρυο).

Και οι γυναίκες και οι άνδρες ασθενείς πρέπει να παίρνουν **ειδικές προφυλάξεις** στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- **Κορίτσι ή γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία:  
Πρέπει να έχετε αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με τον γιατρό σας.
- **Άνδρες:**  
Μην έχετε ερωτική επαφή με έγκυο γυναίκα εκτός και εάν **χρησιμοποιείτε προφυλακτικό**. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας.  
Εάν η σύντροφός σας δεν είναι έγκυος, αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.  
Εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε το RebetoI και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με τον γιατρό σας (βλ. παράγραφο «Μην πάρετε το RebetoI»).

Εάν είστε γυναίκα που **θηλάζει**, δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο. Διακόψτε τον θηλασμό πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Αυτό το φάρμακο δεν επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα. Παρ' όλα αυτά, άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το RebetoI μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα. Συνεπώς, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε κόπωση, νύστα ή σύγχυση από αυτή τη θεραπεία.

### **Το RebetoI περιέχει σακχαρόζη και σορβιτόλη**

Αυτό το φάρμακο περιέχει **σακχαρόζη και σορβιτόλη**, αυτοί είναι τύποι σακχάρων.

Εάν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε **δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα**, συζητήστε με τον γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το RebetoI**

Γενικές πληροφορίες για τη λήψη αυτού του φαρμάκου:

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην πάρετε μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη και πάρετε το φάρμακο για όσο καιρό σας έχει συνταγογραφηθεί.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει τη σωστή δόση αυτού του φαρμάκου με βάση το πόσο ζυγίζετε εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε.

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

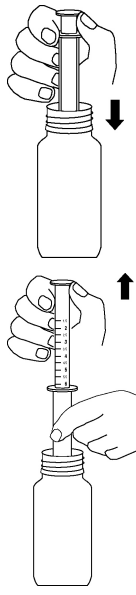
Η δοσολογία για παιδιά ηλικίας άνω των 3 ετών και εφήβους εξαρτάται από το πόσο ζυγίζει το άτομο και από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό. Η συνιστώμενη δόση του RebetoI σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Rebetol πόσιμο διάλυμα - Συνήθης δοσολογία για χρήση με ιντερφερόνη άλφα-2b ή πεγκιντερφερόνη άλφα-2b σε παιδιά ηλικίας άνω των 3 ετών και εφήβους		
Εάν ο ασθενής ζυγίζει τόσα kg	Μετρήστε και δώστε αυτή τη δόση	
	Πρωινή Δόση	Βραδινή Δόση
10-12	2 ml	2 ml
13-14	3 ml	2 ml
15-17	3 ml	3 ml
18-20	4 ml	3 ml
21-22	4 ml	4 ml
23-25	5 ml	4 ml
26-28	5 ml	5 ml
29-31	6 ml	5 ml
32-33	6 ml	6 ml
34-36	7 ml	6 ml
37-39	7 ml	7 ml
40-41	8 ml	7 ml
42-44	8 ml	8 ml
45-47	9 ml	8 ml

**1. Μετρήστε:**

Μπορείτε να μετρήσετε τη δόση με την παρεχόμενη σύριγγα χορήγησης.

Η πλαστική σύριγγα χορήγησης της πόσιμης δόσης αποτελείται από δύο μέρη, έναν αδιαφανή κύλινδρο και ένα άσπρο έμβολο που προσαρμόζεται στον κύλινδρο. Το έμβολο είναι διαβαθμισμένο με διαστήματα του 0,5 ml που αρχίζουν από τα 1,5 ml (στην κορυφή του εμβόλου) και που καταλήγουν στα 10 ml.



A. Εισάγετε τη συναρμολογημένη σύριγγα χορήγησης της δόσης στη φιάλη του πόσιμου διαλύματος Rebetol.

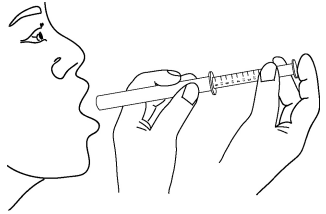
B. Διατηρώντας την άκρη μέσα στο υγρό, τραβήξτε το έμβολο προς τα έξω. Καθώς το διάλυμα γεμίζει τη σύριγγα, θα δείτε τους αριθμούς στο έμβολο να ανεβαίνουν, όπως 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml κ.λπ.

Υπενθύμιση: Ο γιατρός σας μπορεί να έχει αλλάξει την ποσότητα με βάση πρόσφατα αποτελέσματα εξετάσεων.

Γ. Τραβήξτε το έμβολο προς τα έξω έως ότου μπορείτε να διαβάσετε τον σωστό αριθμό ml για τη δόση που θέλετε να μετρήσετε.

Δ. Εξάγετε τη σύριγγα από τη φιάλη και ελέγξτε ότι εμφανίζεται η σωστή ποσότητα στο κατώτατο σημείο της σύριγγας. Εάν έχετε περισσότερο ή λιγότερο διάλυμα, προσπαθήστε πάλι έως ότου έχετε τη σωστή ποσότητα.

**2. Χορηγήστε:**

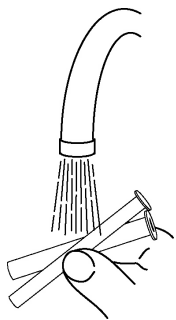


Προσπαθήστε να μη αφήσετε τη σύριγγα να αγγίξει το εσωτερικό του στόματος.

Κρατήστε τη σύριγγα στο στόμα σας και απελευθερώστε τη δόση στο στόμα σας (ή στο στόμα του ασθενή που φροντίζετε) πιέζοντας το έμβολο.

Καταπιείτε τη δόση.

### 3. Ξεπλύνετε:



Εάν η σύριγγα έχει αγγίξει το εσωτερικό του στόματος, ξεπλύνετε τη με νερό πριν την εισάγετε πάλι στη φιάλη.

Η σύριγγα θα πρέπει να ξεπλένεται με νερό μετά από κάθε χρήση για να αποφύγετε να κολλήσει.

### 4. Λήψη όλου του φαρμάκου σας:

Λάβετε ή δώστε την καθορισμένη δόση από του στόματος το πρωί και το βράδυ, μαζί με ένα γεύμα.

**Υπενθύμιση:** Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C. Για πλήρη ενημέρωση βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε την παράγραφο «Πώς να χρησιμοποιήσετε» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rebetol από την κανονική**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατό.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rebetol**

Λάβετε/χορηγήστε τη δόση που παραλείψατε το ταχύτερο δυνατόν κατά τη διάρκεια της ίδιας ημέρας. Εάν έχει παρέλθει μία ολόκληρη ημέρα, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

## 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Rebetol.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Παρ' όλο που μπορεί να μην εμφανισθούν όλες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική παρακολούθηση.

**Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με άλλα φάρμακα:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος βήχας, αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας, λιποθυμία,
- σύγχυση, αίσθημα κατάθλιψης, σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά, απόπειρα αυτοκτονίας, σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων,
- αισθήματα μωδιάσματος ή μυρμηκιάσεων,
- διαταραχές του ύπνου, της σκέψης ή της συγκέντρωσης,
- σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα ή ομοιάζοντα με πίσσα κόπρανα, αίμα στα κόπρανα ή στα ούρα, πόνος στη μέση ή στα πλευρά,
- επώδυνη ή δυσχερής ούρηση,
- σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη σας,
- πυρετός ή ρίγη που εμφανίζονται μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας,
- προβλήματα με την όρασή σας ή την ακοή σας,
- σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή ερύθημα.

## Παιδιά και έφηβοι

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τον συνδυασμό αυτού του φαρμάκου και μιας ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους:

*Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):*

- μειώσεις στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, δύσπνοια, ζάλη), μείωση στα ουδετερόφιλα (που σας κάνουν περισσότερο ευάλωτους σε διαφορετικές λοιμώξεις),
- μείωση στη λειτουργία του θυροειδούς αδένου (η οποία μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε κουρασμένοι, καταθλιπτικοί, να αυξήσει την ευαισθησία σας στο κρύο και άλλα συμπτώματα),
- αίσθημα κατάθλιψης ή ευερεθιστότητας, αίσθημα αδιαθεσίας στο στομάχι, αίσθημα αδιαθεσίας, μεταβολές στη διάθεση, αίσθημα κούρασης, δυσκολία στην επέλευση και τη διατήρηση του ύπνου, ιογενής λοίμωξη, αδυναμία,
- διάρροια, ζαλάδα, πυρετός, γριππώδη συμπτώματα, πονοκέφαλος, απώλεια ή αύξηση της όρεξης, απώλεια βάρους, μείωση στο ρυθμό ανάπτυξης (ύψος και βάρος), πόνος γύρω από τα πλευρά σας στη δεξιά πλευρά, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος), ρίγη, στομαχικός πόνος, έμετος,
- ξηροδερμία, τριχόπτωση, ερεθισμός, κνησμός, πόνος στους μύες, μυϊκοί πόνοι, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες, εξάνθημα.

*Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):*

- μείωση στον αριθμό των κυττάρων πήξης του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια (που μπορεί να οδηγήσουν σε εύκολους μώλωπες και αυθόρμητη αιμορραγία),
- περίσσεια τριγλυκεριδίων στο αίμα, περίσσεια ουρικού οξέος (όπως στην ουρική αρθρίτιδα) στο αίμα, αύξηση στη λειτουργία του θυροειδούς αδένου (η οποία μπορεί να προκαλέσει νευρικότητα, δυσανεξία στη ζέση και υπερβολική εφίδρωση, απώλεια βάρους, αίσθημα παλμών, τρόμο),
- διέγερση, οργή, επιθετική συμπεριφορά, διαταραχή συμπεριφοράς, δυσκολία συγκέντρωσης, συναισθηματική αστάθεια, λιποθυμία, αίσθημα άγχους ή νευρικότητας, αίσθηση ψυχρού, αίσθημα σύγχυσης, αίσθημα ανησυχίας, αίσθημα υπνηλίας, έλλειψη ενδιαφέροντος ή προσοχής, αλλαγές στη διάθεση, πόνος, κακή ποιότητα ύπνου, υπνοβασία, απόπειρα αυτοκτονίας, δυσκολία στον ύπνο, ασυνήθιστα όνειρα, επιθυμία να βλάψετε τον εαυτό σας,
- βακτηριακές λοιμώξεις, κοινό κρυολόγημα, μυκητιασικές λοιμώξεις, μη φυσιολογική όραση, ξηρά ή δακρυσμένα μάτια, λοίμωξη του ωτός, ερεθισμός ή πόνος ή λοίμωξη στα μάτια, αλλαγή στη γεύση, αλλαγές στη φωνή σας, επιχείλιος έρπης, βήχας, φλεγμονώδη ούλα, ρινορραγία, ερεθισμός της μύτης, πόνος του στόματος, φαρυγγίτιδα (πονόλαιμος), γρήγορη αναπνοή, αναπνευστικές λοιμώξεις, σκασμένα χείλη και σχισμές στις άκρες του στόματος, δύσπνοια, παραρρινοκολπίτιδα, πταρμός, στοματικά έλκη, έλκη γλώσσας, μπουκωμένη μύτη ή μύτη που τρέχει, πονόλαιμος, πόνος στα δόντια, οδοντικό απόστημα, διαταραχή οδόντος, ίλιγγος (αίσθημα περιστροφής), αδυναμία,
- θωρακικός πόνος, έξαψη, αίσθημα παλμών (έντονος καρδιακός ρυθμός), γρήγορος καρδιακός ρυθμός,
- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία,
- παλινδρόμηση οξέος, οσφυαλγία, ακράτεια ούρων κατά τη διάρκεια του ύπνου, δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική ή ορθική διαταραχή, ακράτεια, αυξημένη όρεξη, φλεγμονή της μεμβράνης του στομάχου και του εντέρου, στομαχική διαταραχή, χαλαρά κόπρανα,
- διαταραχές στην ούρηση, ουρολοίμωξη,
- δυσμηνόρροια, ακανόνιστη έμμηνη ρύση ή αμηνόρροια, μη φυσιολογικά έντονα και παρατεταμένες έμμηνες ρύσεις, διαταραχή του κόλπου, φλεγμονή του κόλπου, πόνος στους όρχεις, ανάπτυξη χαρακτηριστικών του ανδρικού σώματος,
- ακμή, μώλωπες, έκζεμα (φλεγμονώδες, κόκκινο, κνησμώδες και ξηρότητα του δέρματος με πιθανές διαρρέουσες αλλοιώσεις), αυξημένη ή μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αυξημένη εφίδρωση, αύξηση στη μυϊκή κίνηση, τεντωμένος μυς, πόνος στα άκρα, διαταραχή όνυχα, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκίασης, χλωμό δέρμα, εξάνθημα με ανυψωμένες κηλιδωτές αλλοιώσεις, τρεμάμενα χέρια, ερυθρότητα του δέρματος ή δερματική διαταραχή, δυσχρωματισμός δέρματος, δερματική ευαισθησία στο ηλιακό φως, πληγή στο δέρμα,



διόγκωση λόγω του σχηματισμού περίσσειας νερού, διογκωμένοι αδένες (διογκωμένοι λεμφαδένες), τρέμουλο, όγκος (μη καθορισμένος).

*Οχι συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):*

- μη φυσιολογική συμπεριφορά, συναισθηματική διαταραχή, φόβος, εφιάλτης,
- αιμορραγία του βλεννογόνιου υμένα που συστοιχίζει την εσωτερική επιφάνεια των βλεφάρων, θαμπή όραση, υπνηλία, δυσανεξία στο φως, κνησμώδη μάτια, άλγος προσώπου, φλεγμονώδη ούλα,
- θωρακική δυσφορία, δυσκολία στην αναπνοή, λοίμωξη του πνεύμονα, ρινική δυσφορία, πνευμονία, συριγμός,
- χαμηλή αρτηριακή πίεση,
- διογκωμένο συκώτι,
- επώδυνη έμμηνος ρύση,
- κνησμώδης πρωκτική περιοχή (οξουρίαση ή ασκαριδίαση), φλυκταινώδες εξάνθημα (έρπης), μειωμένη ευαισθησία στην αφή, μυϊκές δεσμιδώσεις, πόνος στο δέρμα, ωχρότητα, αποφλοίωση του δέρματος, ερυθρότητα, διόγκωση.

### **Ενήλικες**

Οι παρακάτω επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τον συνδυασμό αυτού του φαρμάκου και ενός προϊόντος άλφα ιντερφερόνης σε ενήλικες αλλά όχι σε παιδιά:

*Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):*

- μείωση σε ορισμένα λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα που βοηθούν στην καταπολέμηση της λοίμωξης, περίσσεια σακχάρου στο αίμα, χαμηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα,
- αμνησία, κλάμα, ούλα που αιμορραγούν, αίσθημα λιποθυμίας, οργή, επηρεασμένη μνήμη, διανοητική διαταραχή,
- καρδιακό φύσημα (μη φυσιολογικοί ήχοι καρδιακού χτύπου), δυσκολία στην αναπνοή, χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση,
- θαμπή όραση, αλλαγές στην ακοή σας, κουδούνισμα στα αυτιά, πόνος στα αυτιά, τυμπανισμός, αίσθημα καύσου στη γλώσσα, αλλαγή στη γεύση, απώλεια γεύσης, ξηροστομία, ημικρανία, μη παραγωγικός βήχας, δίψα,
- μη φυσιολογικά ούρα, αυξημένη ποσότητα ούρων από τη συνηθισμένη,
- ερεθισμένο παχύ έντερο, ερεθισμός του προστάτη, εντερικά αέρια (φούσκωμα),
- ίκτερος (κίτρινο δέρμα),
- διαταραχή των ωοθηκών, μαστοδυνία, έλλειψη ενδιαφέροντος για ερωτική επαφή ή ανικανότητα, πρόβλημα στύσης,
- ανώμαλη υφή τριχώματος, αρθρίτιδα, ψωρίαση, μυϊκός σπασμός, πρησμένα ή διογκωμένα χέρια και αστράγαλοι, διογκωμένο πρόσωπο, αστάθεια στο βάδισμα, υδατική διαταραχή.

*Οχι συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):*

- ακούσματα ή οπτικές εικόνες που δεν υπάρχουν,
- καρδιακή προσβολή, προσβολή πανικού,
- αντίδραση υπερευαισθησίας στο φάρμακο,
- φλεγμονή του παγκρέατος, πόνος στα οστά, σακχαρώδης διαβήτης,
- μυϊκή αδυναμία.

*Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):*

- επιληπτική κρίση (σπασμοί),
- πνευμονία,
- ρευματοειδής αρθρίτιδα, νεφρικά προβλήματα,
- σκουρόχρωμα ή αιματηρά κόπρανα, έντονος κοιλιακός πόνος,
- σαρκοειδωση (μια νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο και διόγκωση στις αρθρώσεις, δερματικές αλλοιώσεις και διόγκωση αδένων),
- αγγειίτιδα.

*Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):*

- αυτοκτονία,
- εγκεφαλικό επεισόδιο (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια).

*Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):*

- σκέψεις απειλητικές για τη ζωή άλλων,
- μανία (υπερβολικός ή ανεξήγητος ενθουσιασμός),
- περικαρδίτιδα (φλεγμονή του εξωτερικού τοιχώματος της καρδιάς), περικαρδιακή συλλογή [μια συγκέντρωση υγρού που αναπτύσσεται ανάμεσα στο περικάρδιο (το εξωτερικό τοίχωμα της καρδιάς) και την ίδια την καρδιά],
- αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας.

Η απόπειρα αυτοτραυματισμού έχει επίσης αναφερθεί σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους.

Αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με ένα προϊόν άλφα ιντερφερόνης μπορεί επίσης να προκαλέσει:

- απλαστική αναιμία, αμιγή απλασία της ερυθράς σειράς (μια κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων), αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιελάμβαναν ασυνήθη κούραση και έλλειψη ενέργειας,
- παραισθήσεις, λοίμωξη του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος,
- φλεγμονή του παγκρέατος,
- σοβαρά εξανθήματα τα οποία μπορεί να σχετίζονται με φλύκταινες στο στόμα, τη μύτη, τα μάτια και σε άλλους βλεννογόνιους υμένες (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σχηματισμός φυλκταιών και αποφλοιώση της ανώτερης στοιβάδας του δέρματος).

Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με τον συνδυασμό αυτού του φαρμάκου και ενός προϊόντος άλφα ιντερφερόνης:

- μη φυσιολογικές σκέψεις, άκουσμα ή ενόραση εικόνων που δεν υπάρχουν, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, αποπροσανατολισμός,
- αγγειοοίδημα (διόγκωση των χεριών, των ποδιών, των αστραγάλων, του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, ή του λαιμού η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή),
- σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μια αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που προσβάλλει τους οφθαλμούς, το δέρμα και τις μεμβράνες των ώτων, τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό),
- βρογχόσπασμο και αναφυλαξία (μια σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), συνεχής βήχας,
- οφθαλμικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης βλάβης του αμφιβληστροειδούς, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, φλεγμονή του οπτικού νεύρου, πρήξιμο του οφθαλμού και βαμβακοειδείς κηλίδες (λευκές εναποθέσεις στον αμφιβληστροειδή),
- διογκωμένη κοιλιακή περιοχή, καύσος στομάχου, δυσκολία στην κένωση ή επώδυνη κένωση,
- αντιδράσεις οξείας υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξανθήματα), μώλωπες, έντονος πόνος σε κάποιο άκρο, πόνος κάτω άκρου ή μηρού, απώλεια εύρους κινητικότητας, δυσκαμψία, σαρκοείδωση (μια νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνος και διόγκωση των αρθρώσεων, αλλοιώσεις δέρματος και διογκωμένους αδένες).

Αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ή ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί επίσης να προκαλέσει:

- σκούρα, θολά ή μη φυσιολογικού χρώματος ούρα,
- δυσκολία στην αναπνοή, αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας, θωρακικό άλγος, πόνος κάτω αριστερού βραχίονα, πόνος στη γνάθο,
- απώλεια συνείδησης,
- απώλεια χρήσης, πτώση ή απώλεια της δύναμης των μυών του προσώπου, απώλεια της αίσθησης,

– απώλεια όρασης.

**Εσείς ή αυτός που σας φροντίζει θα πρέπει να τηλεφωνήσει αμέσως στον γιατρό σας εάν έχετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.**

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το RebetoI**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Αφού ανοιχθεί η φιάλη, το πόσιμο διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 1 μήνα.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο χωρίς τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε μεταβολή στην εμφάνιση του διαλύματος.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το RebetoI**

- Η δραστική ουσία είναι ριμπαβιρίνη 40 mg/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι: κιτρικό νάτριο, άνυδρο κιτρικό οξύ, άνυδρο βενζοϊκό νάτριο, γλυκερόλη, σακχαρόζη, υγρή σορβιτόλη (κρυσταλλοποιούμενη), προπυλενογλυκόλη, ύδωρ, φυσικά και τεχνητά αρώματα τσιχλόφουσας.

#### **Εμφάνιση του RebetoI και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Αυτό το διάλυμα συσκευάζεται σε γυάλινες σκοτεινόχρωμες φιάλες των 118 ml που περιέχουν 100 ml πόσιμου διαλύματος.

Μια σύριγγα δόσης 10 ml παρέχεται για να υπολογίζεται η από του στόματος δοσολογία.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

#### **Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp &amp; Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP &amp; DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp &amp; Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp &amp; Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd\_info@merck.com

**France**

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp &amp; Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo\_ireland@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp &amp; Dohme

Tel. +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp &amp; Dohme Cyprus Limited

Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp &amp; Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp &amp; Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp &amp; Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp &amp; Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 2900

msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp &amp; Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204 201

msd.slovenia@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 70 00

**Slovenská republika**

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

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.