

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rebetol 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ribavirinum 200 mg.

Pomocná látka: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg monohydrátu laktosy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílé, neprůsvitné a potištěné modrým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rebetol je indikován k léčbě dospělých, dětí ve věku 3 let a starších a mladistvých s infekcí virem chronické hepatitidy C (HCV) a smí být podáván výhradně jako součást kombinované terapie s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b. Přípravek Rebetol nesmí být užit jako monoterapie.

O účinnosti a bezpečnosti užití přípravku Rebetol v kombinaci s jinými formami interferonu (tzn. jinými než alfa-2b) nejsou k dispozici žádné informace.

Dosud neléčení pacienti

Dospělí pacienti: Rebetol je indikován, a to v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b, k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, bez předchozí léčby, bez jaterní dekompenzace, se zvýšenou koncentrací alaninaminotransferázy (ALT), kteří jsou pozitivní na ribonukleovou kyselinu viru hepatitidy C (HCV-RNA). V kombinaci s peginterferonem alfa-2b jsou zahrnuti také pacienti s kompenzovanou cirhózou a/nebo klinicky stabilní HIV koinfekcí (viz bod 4.4).

Děti ve věku 3 let a starší a mladiství: Rebetol je indikován v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b k léčbě chronické hepatitidy C u dětí ve věku 3 let a starších a mladistvých, bez předchozí léčby, bez jaterní dekompenzace, a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA. Při rozhodování neodkládat léčbu až do dospělosti je důležité brát v úvahu, že kombinovaná léčba způsobovala inhibici růstu. Reverzibilita inhibice růstu je nejistá. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu (viz bod 4.4).

Dříve léčení pacienti

Dospělí pacienti: Rebetol je indikován, a to v kombinaci s interferonem alfa-2b, k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří měli pozitivní odezvu (s upravením ALT na normální hodnoty na konci léčby) na monoterapii interferonem alfa, ale u nichž následně došlo k relapsu. Rebetol je indikován, v kombinaci s peginterferonem alfa-2b, k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, u kterých selhala předchozí léčba interferonem alfa (pegylovaným nebo nepegylovaným) samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahajovat a kontrolovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s chronickou hepatitidou C.

Rebetol musí být užíván v kombinaci buď s peginterferonem alfa-2b, nebo interferonem alfa-2b.

Seznamte se, prosím, také s informacemi pro preskripci peginterferonu alfa-2b nebo interferonu alfa-2b obsaženými v souhrnech informací o těchto přípravcích.

Podávaná dávka

Dávka přípravku Rebetol se odvozuje z tělesné hmotnosti pacienta. Tobolky přípravku Rebetol se užívají perorálně každý den, ve dvou dílčích dávkách, s jídlem (ráno a večer).

Dospělí pacienti:

Dávka přípravku Rebetol se odvozuje z tělesné hmotnosti pacienta (**Tabulka 1**).

Rebetol musí být užíván v kombinaci buď s peginterferonem alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden) nebo interferonem alfa-2b (3 miliony mezinárodních jednotek [mil.m.j.] třikrát týdně). Volba kombinovaného režimu vychází z charakteristik pacienta. Užitý režim by měl být volen na základě předpokládané účinnosti a bezpečnosti příslušné kombinované terapie u individuálního pacienta (viz bod 5.1).

Tabulka 1 Dávkování přípravku Rebetol podle tělesné hmotnosti u pacientů infikovaných pouze HCV nebo koinfikovaných HCV/HIV a kterýmkoli genotypem		
Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Denní dávka přípravku Rebetol	Počet 200 mg tobolek
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 80	1 000 mg	5 ^b
81 - 105	1 200 mg	6 ^c
> 105	1 400 mg	7 ^d

a: 2 ráno, 2 večer

b: 2 ráno, 3 večer

c: 3 ráno, 3 večer

d: 3 ráno, 4 večer

Tobolky Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b:

Trvání léčby – Dosud neléčení pacienti

Předvídatelnost setrvalé virologické odpovědi: Pacienti infikovaní virem s genotypem 1, u nichž není dosaženo nedetekovatelné HCV-RNA nebo není prokázána adekvátní virologická odpověď ve 4. nebo 12. týdnu, s největší pravděpodobností nepatří k těm, u nichž lze dosáhnout setrvalé virologické odpovědi a mělo by u nich být přehodnoceno přerušení léčby (viz také bod 5.1).

- Genotyp 1:

- U pacientů s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA ve 12. týdnu by měla léčba pokračovat po dobu dalších devíti měsíců (tj. celkem 48 týdnů).

- Pacienti s detekovatelnou hladinou HCV-RNA, ale s jejím poklesem ≥ 2 log oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu léčby by měli být opakovaně vyšetřeni ve 24. týdnu léčby a v případě nedetekovatelné hladiny HCV-RNA by měli pokračovat v celé léčebné kúře (tj. celkem 48 týdnů). Pokud je však hladina HCV-RNA ve 24. týdnu stále detekovatelná, mělo by se zvážit přerušení léčby.

- U podskupiny pacientů s infekcí virem genotypu 1 a nízkou virovou zátěží (< 600 000 IU/ml), kteří jsou ve 4. týdnu léčby HCV-RNA negativní a zůstávají HCV-RNA negativní ve 24. týdnu, je možno buď léčbu po tomto léčebném období trvajícím 24 týdnů ukončit, nebo je možno v léčbě pokračovat po dobu dalších 24 týdnů (tj. celkem 48 týdnů léčby). Nicméně léčba trvající celkově 24 týdnů může být spojena s vyšším rizikem relapsu, než léčba trvající 48 týdnů (viz bod 5.1).

- Genotyp 2 nebo 3: Doporučuje se léčit všechny tyto pacienty po dobu 24 týdnů, s výjimkou pacientů s koinfekcí HCV/HIV, kteří by měli být léčeni 48 týdnů.
- Genotyp 4: Obecně vzato, pacienti infikovaní genotypem 4 jsou obtížně léčitelní a limitované studijní údaje (n=66) ukazují, že jsou kompatibilní s délkou léčby genotypu 1.

Trvání léčby – Pacienti koinfikovaní HCV/HIV

Doporučená délka podávání dávek přípravku Rebetol odvozených podle hmotnosti (viz **Tabulka 1**) u pacientů s koinfekcí HCV/HIV je 48 týdnů, bez ohledu na genotyp.

Předvídatelnost toho, zda bude či nebude odpověď u koinfekce HCV/HIV

Bylo prokázáno, že časná virologická odpověď do 12. týdne, definovaná jako 2 log pokles virové nálože nebo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA, je prediktivním faktorem setrvalé odpovědi. Negativní prediktivní hodnota pro setrvalou odpověď u pacientů s koinfekcí HCV/HIV léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b byla 99 % (67/68; klinické hodnocení 1) (viz bod 5.1). U pacientů s koinfekcí HCV/HIV léčených kombinovanou terapií byla pozorována pozitivní prediktivní hodnota 50 % (52/104; klinické hodnocení 1).

Trvání léčby – Znovu léčení pacienti

Předvídatelnost setrvalé virologické odpovědi: Všichni pacienti, bez ohledu na genotyp, u kterých bylo ve 12. týdnu prokázáno snížení sérové HCV-RNA pod dolní hranici detekce, by se měli léčit 48 týdnů. U znovu léčených pacientů, u kterých se nepodaří dosáhnout ve 12. týdnu virologické odpovědi (tj. HCV-RNA pod dolní hranici detekce), není pravděpodobné, že bude po 48 týdnech léčby dosaženo setrvalé virologické odpovědi (dále viz bod 5.1). Doba trvání opětovné léčby delší než 48 týdnů u pacientů s genotypem 1 neodpovídajících na léčbu nebyla v kombinované terapii s pegylovaným interferonem alfa-2b a ribavirinem studována.

Tobolky Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b:

Trvání léčby

Na základě výsledků klinických studií se doporučuje trvání léčby minimálně šest měsíců. Během uvedených studií, v nichž byli nemocní léčeni po dobu jednoho roku, se prokázalo, že u pacientů, u nichž nedošlo k virologické odpovědi po šesti měsících léčby (HCV-RNA pod dolní hranici detekce), byla též minimální pravděpodobnost setrvalé virologické odpovědi (HCV-RNA pod dolní hranici detekce za šest měsíců po ukončení léčby).

- Genotyp 1: Léčba by měla pokračovat dalších šest měsíců (tzn. celkem jeden rok) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA po šesti měsících léčby.
- Genotypy non-1: Rozhodnutí o prodloužení léčby na 1 rok u pacientů s negativní HCV-RNA po šesti měsících léčby by mělo být založeno na zhodnocení dalších prognostických faktorů (jako je věk > 40 let, mužské pohlaví, přemostující fibróza).

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství:

Poznámka: V případě, že pacienti váží < 47 kilogramů nebo nejsou schopni polykat tobolky, podívejte se, prosím, do SPC ribavirinu 40 mg/ml perorální roztoku.

Dávkování pro děti a mladistvé pacienty se u přípravku Rebetol odvozuje z tělesné hmotnosti a u peginterferonu alfa-2b a interferonu alfa-2b z povrchu těla.

Dávka podávaná v případě kombinované léčby s peginterferonem alfa-2b:

Doporučená dávka peginterferonu alfa-2b je 60 µg/m²/týden subkutánně v kombinaci s přípravkem Rebetol 15 mg/kg/den (**Tabulka 2**).

Dávka podávaná v případě kombinované léčby s interferonem alfa-2b:

V klinických studiích provedených u této populace byl podáván ribavirin v dávce 15 mg/kg/den a interferon alfa-2b v dávce 3 miliony mezinárodních jednotek (mil.m.j.)/m² třikrát týdně (**Tabulka 2**).

Tabulka 2 Dávkování přípravku Rebetol podle tělesné hmotnosti v případě užívání v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b u dětí a mladistvých		
Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Denní dávka přípravku Rebetol	Počet 200 mg tobolek
47 - 49	600 mg	3 tobolky ^a
50 - 65	800 mg	4 tobolky ^b
> 65	Viz dávkování u dospělých (Tabulka 1)	

a: 1 ráno, 2 večer

b: 2 ráno, 2 večer

Délka léčby u dětí a mladistvých

- **Genotyp 1:** Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Podle extrapolace z klinických údajů o kombinované léčbě standardním interferonem u pediatrických pacientů (negativní prediktivní hodnota 96 % pro interferon alfa-2b/Rebetol), pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu. Proto se doporučuje, aby u dětí a mladistvých užívajících kombinaci interferon alfa-2b (pegylovaný nebo nepegylovaný)/Rebetol byla léčba přerušena, pokud ve 12. týdnu jejich léčby HCV-RNA poklesne ve srovnání s obdobím před léčbou o $< 2 \log_{10}$ nebo pokud budou mít ve 24. týdnu léčby detekovatelnou HCV-RNA.
- **Genotyp 2 nebo 3:** Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.
- **Genotyp 4:** V klinickém hodnocení bylo kombinací peginterferon alfa-2b/Rebetol léčeno pouze 5 dětí a mladistvých s genotypem 4. Doporučená délka trvání léčby je 1 rok. Doporučuje se, aby u dětí a mladistvých užívajících kombinaci peginterferon alfa-2b/Rebetol byla léčba přerušena, pokud ve 12. týdnu jejich léčby HCV-RNA poklesne ve srovnání s obdobím před léčbou o $< 2 \log_{10}$ nebo pokud budou mít ve 24. týdnu léčby detekovatelnou HCV-RNA.

Úprava dávkování u všech pacientů

Pokud se během podávání přípravku Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b projeví závažné nežádoucí účinky nebo abnormality laboratorních testů, upravte dávky obou přípravků podle potřeby tak, aby nežádoucí účinky opět vymizely. Tyto pokyny byly vypracovány v rámci klinických studií zaměřených na modifikaci dávkování (viz Pokyny pro redukci dávek, **Tabulka 3**). Jelikož pro výsledek léčby může být podstatné dodržování léčby, měla by se dávka co možná nejvíce udržovat v blízkosti doporučeného standardního dávkování. Není možné vyloučit potenciálně negativní dopad snížení dávky ribavirinu na účinnost.

Tabulka 3 Pokyny pro modifikaci dávek na základě laboratorních parametrů			
Laboratorní hodnoty	Snižte pouze denní dávku přípravku Rebetol (viz poznámka 1), pokud:	Snižte pouze dávku peginterferonu alfa-2b nebo interferonu alfa-2b (viz poznámka 2), pokud:	Přerušete kombinovanou terapii, pokud je hlášena níže uvedená hodnota výsledku vyšetření:**
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dospělí: Hemoglobin u pacientů se stabilním srdečním onemocněním v anamnéze Děti a mladiství: neuplatňuje se, (viz bod 4.4)	pokles hemoglobinu o ≥ 2 g/dl během kteréhokoli čtyřtýdenního období během léčby (permanentní snížení dávky)		< 12 g/dl po čtyřech týdnech redukce dávky
Leukocyty	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrofilly	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	-	< $50 \times 10^9/l$ (dospělí)	< $25 \times 10^9/l$

		< 70 x 10 ⁹ /l (děti a mladiství)	(dospělí) < 50 x 10 ⁹ /l (děti a mladiství)
Bilirubin – přímý	-	-	2,5 x ULN*
Bilirubin – nepřímý	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (dospělí) > 5 mg/dl (po > 4 týdny) (děti a mladiství léčení interferonem alfa-2b) nebo > 4 mg/dl (po > 4 týdny) (děti a mladiství léčení peginterferonem alfa-2b)
Sérový kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
Clearance kreatininu	-	-	Podávání přípravku Rebetol přerušete, pokud je kreatininová clearance < 50 ml/m inutu
Alaninaminotransferáza (ALT) nebo Aspartátaminotransferáza (AST)	-	-	2 x vyšší než výchozí hodnota a > 10 x ULN* nebo 2 x vyšší než výchozí hodnota a > 10 x ULN*

* Horní hranice normálního rozmezí

** Informace o úpravě dávkování a vysazování pegylovaného interferonu alfa-2b nebo interferonu alfa-2b najdete v souhrnech informací o těchto přípravcích.

Poznámka 1: U dospělých pacientů je první snížení dávky přípravku Rebetol o 200 mg/den (s výjimkou pacientů užívajících 1 400 mg, u kterých by se měla dávka snižovat o 400 mg/den). Pokud je třeba, druhé snížení dávky přípravku Rebetol je o dalších 200 mg/den. Pacienti, jejichž dávka přípravku Rebetol je snížena na 600 mg denně, budou užívat jednu tobolku 200 mg ráno a dvě tobolky 200 mg večer.

U dětí a mladistvých pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b je první snížení dávky přípravku Rebetol na 12 mg/kg/den, a druhé snížení dávky přípravku Rebetol na 8 mg/kg/den.

U dětí a mladistvých pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b snižujte dávku přípravku Rebetol na 7,5 mg/kg/den.

Poznámka 2: U dospělých pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b je první snížení dávky peginterferonu alfa-2b na 1 µg/kg/týden. Pokud je třeba, druhé snížení dávky peginterferonu alfa-2b je na 0,5 µg/kg/týden.

U dětí a mladistvých pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b je první snížení dávky peginterferonu alfa-2b na 40 µg/m²/týden a druhé snížení dávky peginterferonu alfa-2b je na 20 µg/m²/týden.

U dospělých pacientů, dětí a mladistvých pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b snižujte dávku interferonu alfa-2b o polovinu.

Speciální skupiny pacientů

Pacienti s nedostatečností funkce ledvin: U pacientů s nedostatečností funkce ledvin dochází ke změnám farmakokinetiky ribavirinu v důsledku snížení zdanlivé kreatininové clearance u těchto

pacientů (viz bod 5.2). Proto se doporučuje před zahájením podávání přípravku Rebetol u všech pacientů vyšetřit funkci ledvin. Nemocní s clearancí kreatininu < 50 ml/minutu nesmí být přípravkem Rebetol léčeni (viz bod 4.3). Pacienti s poruchou funkce ledvin by měli být sledováni s větší pozorností s ohledem na možný rozvoj anemie. Pokud koncentrace kreatininu v séru stoupne na > 2,0 mg/dl (viz **Tabulka 3**), je nutno podávání přípravků Rebetol a interferon alfa-2b přerušit.

Pacienti s nedostatečností funkce jater: Mezi ribavirinem a jaterními funkcemi nebyly zjištěny žádné farmakokinetické interakce (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu není u pacientů s nedostatečností jater nutná žádná úprava dávkování přípravku Rebetol. Užívání ribavirinu je kontraindikováno u pacientů se závažnou nedostatečností funkce jater nebo dekompenzovanou cirhózou (viz bod 4.3).

Pacienti ve vyšším věku (≥ 65 let): Není patrný žádný signifikantní s věkem související účinek na farmakokinetiku ribavirinu. Nicméně, podobně jako u mladších pacientů, je i zde nutno před zahájením léčby vyšetřit funkci ledvin (viz bod 5.2).

Pacienti mladší než 18 let: Rebetol se může užívat v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo s interferonem alfa-2b u dětí ve věku 3 let a starších a mladistvých. Výběr lékové formy závisí na individuální charakteristice pacienta. Bezpečnost a účinnost přípravku Rebetol s ostatními formami interferonu (tj. ne alfa-2b) nebyly u těchto pacientů hodnoceny.

Pacienti současně infikovaní HCV/HIV: U pacientů užívajících nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) společně s ribavirinem a interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b může být riziko mitochondriální toxicity, laktátové acidózy a jaterní dekompenzace zvýšené (viz bod 4.4). Prosím, přečtěte si také příslušné informace o antiretrovirových léčivých přípravcích.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Těhotenství (viz bod 4.4, 4.6 a 5.3). Léčba přípravkem Rebetol nesmí být zahájena, pokud není bezprostředně před jejím zahájením získán negativní těhotenský test.
- Laktace.
- Závažná preexistující srdeční choroba v anamnéze, včetně nestabilní nebo nekontrolované choroby srdeční v předchozích šesti měsících (viz bod 4.4).
- Pacienti s vážným, oslabujícím zdravotním stavem.
- Pacienti s chronickým selháním ledvin, pacienti s clearancí kreatininu < 50 ml/minutu a/nebo hemodialyzovaní pacienti.
- Závažné jaterní poškození (třídy B nebo C klasifikace dle Child-Pugha) nebo dekompenzovaná jaterní cirhóza.
- Hemoglobinopatie (např. talasemie, srpkovitá anemie).
- Nasazení peginterferonu alfa-2b je kontraindikováno u HCV/HIV pacientů s cirhózou a při Child-Pughově skóre ≥ 6.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Vzhledem k současnému podávání peginterferonu alfa-2b nebo interferonu alfa-2b:

- Autoimunitní hepatitida nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS):

U některých pacientů byly během kombinované léčby přípravkem Rebetol s peginterferonem alfa-2b nebo s interferonem alfa-2b pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o

sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým, jako jsou vražedné myšlenky), bipolárních poruch, mánie, zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických poruch. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Rebetol a peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze: Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo s interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu.

U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání přípravku Rebetol a interferonu alfa-2b nebo peginterferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Růst a vývoj (dětí a mladistvých):

V průběhu kombinované léčby interferonem (standardním a pegylovaným)/ribavirinem, která trvala až 48 týdnů, byl u pacientů ve věku 3 až 17 let častý pokles tělesné hmotnosti a inhibice růstu (viz body 4.8 a 5.1). Dostupné údaje z delšího časového období získané u dětí léčených kombinovanou léčbou standardním interferonem/ribavirinem také svědčí pro významné zpoždění růstu (snížení o > 15 percentilů ve výškovém percentilu v porovnání s počátečním stavem) u 21 % dětí, i když od jejich léčby uplynulo již více než 5 let.

Individuální hodnocení poměru přínosu/rizika u dětí:

Očekávaný prospěch z léčby by se měl pečlivě zvážit oproti zjištěním týkajícím se bezpečnosti u dětí a mladistvých, která vyplývají z klinických hodnocení (viz body 4.8 a 5.1).

- Je důležité vzít v úvahu, že kombinovaná léčba navodila inhibici růstu, jejíž reverzibilita je nejistá.
- Toto riziko by se mělo zvážit oproti charakteristikám onemocnění u dítěte, například známek progresivní nemoci (zejména fibróze), komorbiditám, které mohou negativně ovlivnit progresi nemoci (např. HIV infekci), i proti prognostickým faktorům odpovědi (genotypu HCV a virové náloži).

Pokud je to jen možné, dítě by mělo být léčeno po pubertálním růstovém spurtu, aby se snížilo riziko inhibice růstu. Neexistují žádné údaje o dlouhodobém ovlivnění pohlavního dospívání.

Na základě výsledků klinických studií se dospělo k závěru, že užití ribavirinu jako monoterapie není účinné a že přípravek Rebetol nesmí být užíván samostatně. Bezpečnost a účinnost kombinované terapie byly prokázány výhradně pro kombinaci tobolek ribavirinu s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b ve formě roztoku na injekce.

Všichni sledovaní pacienti ve vybraných klinických studiích s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Hemolýza: Pokles koncentrací hemoglobinu na hodnoty < 10 g/dl byl v klinických studiích pozorován u 14 % dospělých pacientů a u 7 % dětí a mladistvých léčených přípravkem Rebetol v kombinaci buď s peginterferonem alfa-2b či s interferonem alfa-2b. I když ribavirin nemá žádné přímé kardiovaskulární účinky, může anemie spojená s podáváním přípravku Rebetol vést až ke zhoršení srdeční funkce nebo k exacerbaci příznaků koronárního onemocnění, eventuálně k oběhové insuficienci. Proto je nutno přípravek

Rebetol pacientům s preexistujícím srdečním onemocněním podávat se zvýšenou opatrností (viz bod 4.3). Před zahájením terapie musí být zhodnocen stav srdečních funkcí a během terapie pak průběžně klinicky monitorován; pokud dojde k jakémukoli zhoršení, je nutno terapii ukončit (viz bod 4.2).

Kardiovaskulární systém: Dospělí pacienti s městnavým srdečním selháním, infarktem myokardu a/nebo dřívějšími či současnými poruchami srdečního rytmu v anamnéze musí být pečlivě monitorováni. Doporučuje se, aby u pacientů s preexistujícími srdečními obtížemi bylo provedeno elektrokardiografické vyšetření před zahájením léčby a poté i v jejím průběhu. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, v některých případech však mohou vyžadovat přerušení léčení. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Akutní přecitlivělost: V případě vzniku akutní reakce z přecitlivělosti (např. kopřivka, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe), je nutno léčbu přípravkem Rebetol neprodleně přerušit a zahájit příslušnou terapii. Přechodně se objevující exantémy přerušení léčby nevyžadují.

Oční změny: Ribavirin se používá v kombinované terapii s interferony alfa. U kombinované terapie s interferony alfa byla vzácně hlášena retinopatie včetně krvácení do sítnice, retinálních exsudátů, edému papily, neuropatie optiku a okluze retinální tepny nebo žíly, což může vést ke ztrátě zraku. Všichni pacienti by měli na začátku léčby podstoupit oční vyšetření. Jakýkoli pacient, který si stěžuje na zhoršení nebo ztrátu zraku, musí podstoupit neprodleně a úplné oční vyšetření. Pacienti s preexistujícími oftalmologickými poruchami (např. diabetickou nebo hypertonickou retinopatií) by měli v průběhu kombinované léčby s interferony alfa podstupovat periodická oftalmologická vyšetření. Kombinovaná terapie s interferony alfa by se měla vysadit u pacientů, u kterých se rozvinou nové oční poruchy nebo u kterých se stávající oční poruchy zhorší.

Jaterní funkce: Každý pacient, u něhož se v průběhu léčby vyvinou významnější poruchy jaterní funkce, musí být pečlivě monitorován. Přerušete léčbu u těch pacientů, u kterých se prodlužují markery koagulace, což může být známkou jaterní dekompenzace.

Doplňkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a mladistvé:

Přibližně u 12 až 21 % dětí léčených přípravkem Rebetol a interferonem alfa-2b (pegylovaným a nepegylovaným) došlo ke zvýšení thyreotropního hormonu (TSH). U dalších přibližně 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby interferonem alfa-2b musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba interferonem alfa-2b (pegylovaným a nepegylovaným) může být zahájena, pokud lze hladiny TSH medikací udržovat v normálním rozmezí. Při léčbě přípravkem Rebetol a interferonem alfa-2b a při léčbě přípravkem Rebetol a peginterferonem alfa-2b byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Současná infekce HCV/HIV:

Mitochondriální toxicita a laktátová acidóza:

Opatrnosti je třeba u pacientů HIV-pozitivních se současnou HCV infekcí, kteří jsou léčeni nukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NRTI) (zvláště ddI a d4T) ve spojení s léčbou interferonem alfa 2b/ribavirinem. Když je podáván ribavirin, měli by lékaři pečlivě monitorovat markery mitochondriální toxicity a laktátové acidózy u HIV-pozitivních pacientů s NRTI režimem léčby. Zvláště:

- se nedoporučuje společné podávání přípravku Rebetol a didanosinu vzhledem k riziku mitochondriální toxicity (viz bod 4.5).
- by se mělo zabránit společnému podávání přípravku Rebetol a stavudinu, aby se omezilo riziko překrývající se mitochondriální toxicity.

Jaterní dekompenzace u pacientů infikovaných současně HCV/HIV s pokročilou cirhózou:

U koinfikovaných pacientů s pokročilou cirhózou, kteří dostávají vysoce aktivní antiretrovirovou léčbu (HAART), může být vyšší riziko jaterní dekompenzace a úmrtí. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může riziko u této skupiny pacientů zvýšit. Další vstupní faktory u koinfikovaných pacientů, které mohou být spojeny s vyšším rizikem jaterní dekompenzace, zahrnují léčbu didanosinem a zvýšenou koncentraci bilirubinu v séru. Koinfikovaní pacienti léčení současně anti-retrovirovou (ARV) léčbou a léky proti hepatitidě by měli být přísně sledováni, se stanovováním jejich Child-Pughova skóre během léčby. U pacientů s progresí do jaterní dekompenzace by měla být léčba proti hepatitidě okamžitě přerušena a ARV léčba přehodnocena.

Hematologické abnormality u pacientů infikovaných současně HCV/HIV:

U pacientů se současnou infekcí HCV/HIV léčených peginterferonem alfa-2b/ribavirinem a HAART může být oproti pacientům infikovaným pouze HCV zvýšeno riziko rozvoje hematologických abnormalit (například neutropenie, trombocytopenie a anemie). Ačkoliv většinu z nich lze zvládnout snížením dávky, je u této skupiny pacientů nutné důkladné monitorování hematologických parametrů (viz bod 4.2 a pod „Laboratorní testy“ a bod 4.8).

Pacienti léčení ribavirinem a zidovudinem jsou ve zvýšeném riziku rozvoje anemie; současné užívání ribavirinu se zidovudinem se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti s nízkými počty CD4:

U pacientů infikovaných současně HCV/HIV jsou k dispozici omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti (N = 25) od subjektů s počtem CD4 menším než 200 buněk/ μ l. V léčbě pacientů s nízkými počty CD4 je proto nutno postupovat opatrně.

Nahlédněte, prosím, do příslušných Souhrnů informací o přípravku antiretrovirových léčivých přípravků, které budou užívány souběžně s léčbou HCV, kvůli povědomí o toxických účincích specifických pro každý přípravek a jejich zvládnání a kvůli možnosti překrývání toxických účinků s přípravkem Rebetol a peginterferonem alfa-2b.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Rebetol s peginterferonem alfa-2b nebo s interferonem alfa-2b bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Rebetol s peginterferonem alfa-2b nebo s interferonem alfa-2b by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a ústních sliznic. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní testy: U všech pacientů musí být před zahájením léčby provedena standardní hematologická a biochemická vyšetření (celkový krevní obraz a diferenciál, počet krevních destiček, elektrolyty, sérový kreatinin, jaterní testy, kyselina močová). Za přijatelné výchozí hodnoty před zahájením léčby přípravkem Rebetol jsou považovány následující hodnoty:

- Hemoglobin Dospělí: ≥ 12 g/dl (ženy); ≥ 13 g/dl (muži)
Děti a mladiství: ≥ 11 g/dl (dívky); ≥ 12 g/dl (chlapci)
- Trombocyty $\geq 100\,000/\text{mm}^3$
- Neutrofilů $\geq 1\,500/\text{mm}^3$

Laboratorní vyšetření se provádí ve 2. a 4. týdnu léčby a potom periodicky podle potřeby klinického průběhu léčby. V průběhu léčby by se měla periodicky měřit HCV-RNA (viz bod 4.2).

Ženy ve fertilním věku: Pacientky musí projít rutinním těhotenským testem každý měsíc, během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Partnerky pacientů musí projít rutinním těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení (viz bod 4.6).

Hladina kyseliny močové se může při užívání přípravku Rebetol zvýšit vzhledem k hemolýze; z tohoto důvodu je třeba u predisponovaných pacientů pečlivě sledovat možnost vzniku dny.

Užití u pacientů s vzácnými dědičnými poruchami: Každá tobolka přípravku Rebetol obsahuje 40 mg laktosy. Pacienti s vzácným dědičným postižením charakterizovaným nesnášenlivostí galaktosy, laktázovou deficiencí či malabsorbci glukózy-galaktózy by neměli tento lék užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Výsledky studií *in vitro* s použitím mikrosomálních preparátů lidských jater a jater potkanů ukázaly, že metabolismus ribavirinu není zprostředkováván žádným enzymem cytochromu P450. Ribavirin neinhibuje enzymy cytochromu P450. Studie toxicity nenaznačují indukci jaterních enzymů ribavirinem. Proto existuje minimální potenciál pro interakce na bázi enzymu P450.

Zatím nebyly provedeny žádné studie interakce přípravku Rebetol s jinými léky, s výjimkou peginterferonu alfa-2b, interferonu alfa-2b a antacid.

Interferon alfa-2b: Ve farmakokinetických studiích s opakovaným podáváním nebyly mezi přípravkem Rebetol a peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b zaznamenány žádné farmakokinetické interakce.

Antacida: Současné podání antacid obsahujících hořčík, hliník a simetikon snižovalo biologickou dostupnost ribavirinu podaného v dávce 600 mg; hodnota AUC_{0-24} se snížila o 14 %. Je možné, že snížení biologické dostupnosti v této studii bylo způsobeno zpožděním pasáže ribavirinu či změnou pH. Tato interakce se nepovažuje za klinicky relevantní.

Nukleosidové analogy: Užívání nukleosidových analogů, samotných nebo v kombinaci s ostatními nukleosidy vedlo ke vzniku laktátové acidózy. Z pohledu farmakologie, ribavirin zvyšuje fosforylaci purinových nukleosidů *in vitro*. Tato aktivita může potenciovat riziko laktátové acidózy, indukované analogy purinových nukleosidů (např. didanosin nebo abakavir). Společné podávání přípravku Rebetol a didanosinu se nedoporučuje. Byla zaznamenána hlášení mitochondriální toxicity, zvláště laktátové acidózy a pankreatitidy, některá z nich fatální (viz bod 4.4).

U ribavirinu byla hlášena exacerbace anemie, pokud se jako součást léčebného schématu HIV podával zidovudin, přesný mechanismus tohoto jevu však zatím není vysvětlen. Současné užívání ribavirinu se zidovudinem se nedoporučuje kvůli zvýšenému riziku anemie (viz bod 4.4). Je třeba zvážit nahrazení zidovudinu v kombinačním schématu již zavedené antiretrovirové terapie (ART). Je to obzvláště důležité u pacientů s anamnézou anemie navozené zidovudinem.

Možnost vzniku jakýchkoli interakcí může přetrvávat po dobu až dvou měsíců (pětinásobek poločasu pro ribavirin) po skončení léčby přípravkem Rebetol v důsledku jeho dlouhého poločasu (viz bod 5.2).

Nejsou k dispozici žádné důkazy svědčící pro interakce ribavirinu s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy nebo inhibitory proteáz.

4.6 Těhotenství a kojení

Užívání přípravku Rebetol během těhotenství je kontraindikováno.

Preklinické údaje:

- Fertilita: Ve studiích na zvířatech působil ribavirin reverzibilní účinky na spermatogenezi (viz bod 5.3).
- Teratogenicita: Významný teratogenní a/nebo embryocidní potenciál ribavirinu byl prokázán u všech zvířecích druhů, u nichž byly tyto studie provedeny, a vyskytl se v dávkách ve výši až jedné dvacetiny doporučené dávky pro člověka (viz bod 5.3).
- Genotoxicita: Ribavirin indukuje genotoxicitu (viz bod 5.3).

Pacientky: Rebetol nesmí užívat těhotné ženy (viz body 4.3 a 5.3). U pacientek je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění (viz bod 5.3). Léčba přípravkem Rebetol nesmí být zahájena, není-li bezprostředně před jejím zahájením k dispozici negativní těhotenský test. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou

antikoncepci; během této doby je nutno každý měsíc provádět rutinní těhotenský test. Pokud k těhotenství během léčby či do čtyř měsíců po jejím ukončení přesto dojde, pacientka musí být poučena o významném riziku teratogenního účinku ribavirinu na plod.

Pacienti-muži a jejich partnerky-ženy: Je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění partnerek mužských pacientů, kteří užívají Rebetol (viz body 4.3 a 5.3). Ribavirin se shromažďuje uvnitř buněk a z organismu se uvolňuje velice pomalu. Není známo, zda ribavirin obsažený ve spermatu uplatní své potenciální teratogenní nebo genotoxické účinky na lidské embryo/plod. Ačkoliv údaje o přibližně 300 perspektivně pokračujících těhotenstvích s expozicí ribavirinu u otce neukázaly vzrůst rizika malformace ve srovnání s celkovou populací, ani žádný specifický typ malformace, mužským pacientům a jejich partnerkám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby přípravkem Rebetol a po dobu sedmi měsíců po je jím ukončení oba používali účinnou antikoncepci. Muži, jejichž partnerky jsou těhotné, musí být poučeni o používání kondomu k minimalizaci vniknutí ribavirinu do organismu partnerky.

Kojení: Není dosud známo, zda je ribavirin vylučován do mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům na kojené dítě je nutno kojení před zahájením léčby přerušit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rebetol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje; nicméně peginterferon alfa-2b nebo interferon alfa-2b používané v kombinaci s přípravkem Rebetol však takový účinek mohou mít. Proto pacienti, u nichž se v průběhu léčby objeví zvýšená únava, somnolence nebo zmatenost, musí být poučeni, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí pacienti:

Bezpečnost léčby přípravkem Rebetol tobolky byla hodnocena na základě dat ze čtyř klinických studií, provedených u pacientů bez předchozí expozice interferonu: ve dvou studiích bylo sledováno podávání přípravku Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b, ve dvou studiích pak v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

Pacienti léčení kombinací interferonu alfa-2b a ribavirinu po předchozím relapsu následujícím po terapii interferonem nebo pacienti léčení po kratší dobu se vyznačují lepším bezpečnostním profilem, než je popsáno dále.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 4** vycházejí ze zkušeností z klinických hodnocení u dospělých, dříve neléčených pacientů, kteří byli léčení po 1 rok, a ze zkušeností z období po uvedení přípravku na trh. V **Tabulce 4** jsou také zmíněny některé nežádoucí účinky, obecně připisované léčbě interferonem, ale hlášené v souvislosti s terapií hepatitidy C (v kombinaci s ribavirinem). Nahlédněte také do SPC peginterferonu alfa-2b a interferonu alfa-2b kvůli nežádoucím účinkům, které lze připisat monoterapii interferonem. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4 Nežádoucí účinky přípravku Rebetol v kombinaci s pegylovaným interferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b hlášené během klinických hodnocení nebo po uvedení na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté:	Virová infekce, faryngitida
Časté:	Bakteriální infekce (včetně sepse), mykotická infekce, chřipka, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, herpes simplex, sinusitida, zánět středouší, rinitida, infekce močových cest
Méně časté:	Infekce v místě vpichu injekce, infekce dolních cest

	dýchacích
Vzácné:	Pneumonie*
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté:	Nespecifikované novotvary
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anemie, neutropenie
Časté:	Hemolytická anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie
Velmi vzácné:	Aplastická anemie*
Není známo:	Čistá aplazie červené řady, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému	
Méně časté:	Přecitlivělost na léky
Vzácné:	Sarkoidóza*, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená)
Není známo:	Vogt-Koyanagi-Haradův syndrom, systémový lupus erytematos, vaskulitida, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, bronchokonstrikce, anafylaxe
Endokrinní poruchy	
Časté:	Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie
Časté:	Hyperglykémie, hyperurikémie, hypokalcémie, dehydratace, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridémie*
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Deprese, úzkost, emoční labilita, nespavost
Časté:	Sebevražedné myšlenky, psychóza, agresivní chování, zmatenost, agitace, hněv, změna nálady, abnormální chování, nervozita, porucha spánku, snížené libido, apatie, abnormální sny, pláč,
Méně časté:	Pokusy o sebevraždu, panická ataka, halucinace
Vzácné:	Bipolární poruchy
Velmi vzácné:	Sebevražda*
Není známo:	Vražedné myšlenky*, mánie*, změna mentálního stavu
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať, suchost v ústech, narušené soustředění
Časté:	Amnézie, porucha paměti, synkopa, migréna, ataxie, parestezie, dysfonie, ztráta chuti, hypestezie, hyperestezie, hypertonie, spavost, porucha pozornosti, třes, dysgeuzie
Méně časté:	Neuropatie, periferní neuropatie
Vzácné:	Křeče (konvulze)*
Velmi vzácné:	Cerebrovaskulární krvácení*, cerebrovaskulární ischemie*, encefalopatie*, polyneuropatie*
Není známo:	Obrna lícního nervu, mononeuropatie
Poruchy oka	
Časté:	Poruchy zraku, rozmazané vidění, konjunktivitida, podráždění oka, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy, suché oko
Vzácné:	Krvácení do sítnice*, retinopatie (včetně makulárního edému)*, okluze retinální tepny*, okluze retinální žíly*, neuritida optiku*, edém papily*, zhoršení zrakové ostrosti nebo výpadek v zorném poli*, retinální exsudáty
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Závrať, narušení/ztráta sluchu, tinitus, bolest ucha
Srdeční poruchy	

Časté:	Palpitace, tachykardie
Méně časté:	Infarkt myokardu
Vzácné:	Kardiomyopatie, arytmie*
Velmi vzácné:	Srdeční ischemie*
Není známo:	Perikardiální výpotek*, perikarditida*
Cévní poruchy	
Časté:	Hypotenze, hypertenze, zrudnutí
Vzácné:	Vaskulitida
Velmi vzácné:	Periferní ischemie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté:	Dušnost, kašel
Časté:	Epistaxe, respirační porucha, kongesce dýchacích cest, kongesce vedlejších nosních dutin, nosní kongesce, rýma, zvýšená sekrece v horních cestách dýchacích, faryngolaryngeální bolest, neproduktivní kašel
Velmi vzácné:	Plicní infiltráty*, pneumonitida*, intersticiální pneumonitida*
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha
Časté:	Ulcerózní stomatitida, stomatitida, ulcerace v ústech, kolitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, gastroezofageální reflux*, glositida, cheilitida, abdominální distenze, krvácení z dásní, gingivitida, řídká stolice, porucha zubů, zácpa, plynatost
Méně časté:	Pankreatitida, bolest v ústech
Vzácné:	Ischemická kolitida
Velmi vzácné:	Ulcerózní kolitida*
Není známo:	Periodontální porucha, zubní porucha
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Hepatomegalie, žloutenka, hyperbilirubinemie*
Velmi vzácné:	Hepatotoxicita (včetně fatální)*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Alopecie, svědění, suchost kůže, vyrážka
Časté:	Psoriáza, zhoršená psoriáza, ekzém, reakce fotosenzitivity, makulopapulární exantém, erytematózní exantém, noční pocení, hyperhidróza, dermatitida, akné, furunkl, erytém, urtikárie, kožní porucha, modřina, hyperhidróza, abnormální struktura vlasů, porucha nehtů*
Vzácné:	Kožní sarkoidóza
Velmi vzácné:	Stevens Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza*, erythema multiforme*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Časté:	Artritida, bolest zad, svalové spazmy, bolest v končetině
Méně časté:	Bolest kostí, svalová slabost
Vzácné:	Rabdomyolýza*, myositida*
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Časté močení, polyurie, abnormalita moči
Vzácné:	Selhání ledvin, renální insuficience*
Velmi vzácné:	Nefrotický syndrom*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	<u>Ženy</u> : amenorea, menoragie, menstruační porucha, dysmenorea, bolest prsu, porucha vaječnicku, poševní porucha. <u>Muži</u> : impotence, prostatitida, erektilní dysfunkce, sexuální dysfunkce (nespecifikováno)*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Zánět v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, únava, třesavka, pyrexie, onemocnění podobné chřipce, slabost, podráždění
Časté:	Bolest hrudi, hrudní dyskomfort, periferní otok, malátnost, bolest v místě vpichu injekce, abnormální pocit, žízeň
Méně časté:	Otok tváře
Vzácné:	Nekróza v místě vpichu injekce

Vyšetření	
Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
Časté:	Srdeční šelest

* Protože se ribavirin vždy předepisuje s alfa-interferonovým přípravkem a vyjmenované nežádoucí účinky zahrnují i ty které odrážejí zkušenosti po uvedení na trh a u kterých není možné přesně kvantifikovat jejich frekvenci, výše hlášená frekvence pochází z klinických hodnocení používajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b (pegylovaným nebo nepegylovaným).

Snížení koncentrace hemoglobinu o > 4 g/dl bylo pozorováno u 30 % pacientů léčených kombinací přípravků Rebetol a peginterferon alfa-2b a u 37 % pacientů léčených kombinací přípravků Rebetol a interferon alfa-2b. Pod 10 g/dl poklesly koncentrace hemoglobinu u 14 % dospělých pacientů a 7 % dětí a mladistvých léčených kombinací přípravku Rebetol buď s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b.

Většina zaznamenaných případů anemie, neutropenie a trombocytopenie měla jen mírný charakter (stupeň 1 nebo 2 podle klasifikace WHO). U pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b se vyskytlo několik případů těžké neutropenie (stupeň 3 podle WHO: 39 ze 186 [21 %]; a stupeň 4 podle WHO: 13 ze 186 [7 %]); v této léčebné skupině byla u 7 % subjektů hlášena leukopenie 3. stupně dle WHO.

Vzestup hladiny kyseliny močové a nepřímého bilirubinu spojený s hemolýzou byl pozorován v klinických studiích u některých pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b, ale hladiny se vrátily k normálu do čtyř týdnů po ukončení terapie. Mezi pacienty se zvýšenými hladinami kyseliny močové se jen ve velmi málo případech vyvinuly klinické známky dny, žádný pacient pak nevyžadoval změny v léčbě či vyřazení z klinických studií.

Pacienti infikovaní současně HCV/HIV:

U pacientů infikovaných současně HCV/HIV, kteří jsou léčeni přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b, byly další nežádoucí účinky (nehlášené u pacientů s jedinou infekcí) hlášené v klinických hodnoceních s frekvencí >5 % následující: orální kandidóza (14 %), získaná lipodystrofie (13 %), pokles počtu lymfocytů CD4 (8 %), snížení chuti k jídlu (8 %), elevace gama-glutamyltransferázy (9 %), bolest zad (5 %), zvýšení amylázy v krvi (6 %), zvýšení kyseliny mléčné v krvi (5 %), cytolytická hepatitida (6%), elevace lipázy (6 %) a bolest končetiny (6 %).

Mitochondriální toxicita:

U HIV-pozitivních pacientů léčených režimem NRTI společně s ribavirinem pro koinfekci HCV byla hlášena mitochondriální toxicita a laktátová acidóza (viz bod 4.4).

Laboratorní hodnoty u pacientů současně infikovaných HCV/HIV:

Ačkoliv se hematologická toxicita (neutropenie, trombocytopenie a anemie) objevovala častěji u pacientů současně infikovaných HCV/HIV, většinou ji bylo možno zvládnout úpravou dávky a jen vzácně si vyžádala předčasné přerušování léčby (viz bod 4.4). Hematologické abnormality byly častěji hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b, než u pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b. V klinickém hodnocení 1 (viz bod 5.1) byl u pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b pozorován u 4 % z nich (8/194) pokles absolutních hladin neutrofilů pod 500 buněk/mm³ a u 4 % pacientů (8/194) pokles

krevních destiček pod 50 000/mm³. Anemie (hemoglobin < 9,4 g/dl) byla hlášena u 12 % (23/194) pacientů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

Pokles počtu lymfocytů CD4:

Léčba přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b byla spojena s poklesem absolutních počtů CD4+ buněk během prvních 4 týdnů, aniž by došlo ke snížení procentuálního podílu CD4+ buněk. Pokles počtů CD4+ buněk byl po snížení dávky nebo vysazení terapie reverzibilní. Užívání přípravku Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nemělo žádný zaznamenaný negativní dopad na kontrolu HIV viremie v průběhu léčby nebo následného sledování. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti (N = 25) od koinfikovaných pacientů s počty CD4+ buněk < 200/μl (viz bod 4.4).

Nahlédněte, prosím, do příslušných Souhrnů informací o přípravku antiretrovirových léčivých přípravků, které budou užívány souběžně s léčbou HCV, kvůli povědomí o toxických účincích specifických pro každý přípravek a jejich zvládnání a kvůli možnosti překrývání toxických účinků s přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b.

Děti a mladiství:

V kombinaci s peginterferonem alfa-2b

V klinickém hodnocení se 107 dětmi a mladistvými pacienty (ve věku 3 až 17 let) léčenými kombinací peginterferonu alfa-2b a přípravku Rebetol byla potřebná úprava dávky u 25 % pacientů, nejčastěji kvůli anemii, neutropenii a poklesu tělesné hmotnosti. Profil nežádoucích účinků u dětí a mladistvých byl zpravidla podobný jako u dospělých, jsou však specifické pediatrické obavy týkající se inhibice růstu. V průběhu kombinované léčby pegylovaným interferonem alfa-2b a přípravkem Rebetol trvajícím až 48 týdnů bývá pozorována inhibice růstu, jejíž reverzibilita není jistá (viz bod 4.4). Ke snížení tělesné hmotnosti a inhibici růstu docházelo v průběhu léčby velmi často (na konci léčby bylo průměrné snížení od vstupních hodnot hmotnostního a výškového percentilu o 15 percentilů, respektive o 8 percentilů) a byla inhibována rychlost růstu (< 3. percentil u 70 % pacientů).

Na konci 24. týdne následného sledování po léčbě bylo průměrné snížení od vstupních hodnot hmotnostního a výškového percentilu o 3 percentily, respektive 7 percentilů, a u 20 % dětí pokračovala inhibice růstu (rychlost růstu < 3. percentil). Podle předběžných údajů z části tohoto klinického hodnocení s dlouhodobým následným sledováním došlo u 22 % dětí (16/74) ke snížení výškového percentilu o > 15 percentilů, z toho u 3 dětí (4 %) došlo ke snížení o > 30 percentilů navzdory tomu, že už uplynul více než 1 rok od vysazení léčby. Snížení průměrného výškového percentilu během 1 roku dlouhodobého následného sledování bylo nejzřetelnější u dětí v prepubertálním věku (viz bod 4.4).

V tomto klinickém hodnocení byly u všech subjektů nejvíce převládajícími nežádoucími účinky pyrexie (80 %), bolest hlavy (62 %), neutropenie (33 %), únava (30 %), anorexie (29 %) a zarudnutí v místě vpichu injekce (29 %). Pouze u jednoho subjektu byla léčba přerušena v důsledku nežádoucího účinku (trombocytopenie). Většina nežádoucích účinků hlášených v klinickém hodnocení byla mírného nebo středního stupně závažnosti. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 7 % (8/107) všech subjektů a zahrnovaly bolest v místě vpichu injekce (1 %), bolest v končetině (1 %), bolest hlavy (1 %), neutropenii (1 %) a pyrexii (4 %). Významnými nežádoucími účinky vyplývajícími z léčby, ke kterým docházelo v této populaci pacientů, byly nervozita (8 %), agrese (3 %), hněv (2 %), deprese/depresivní nálada (4 %) a hypotyreóza (3 %) a 5 subjektů užívalo léčbu levotyroxinem pro hypotyreózu/zvýšení TSH.

V kombinaci s interferonem alfa-2b

V klinické studii provedené u 118 dětí a mladistvých (ve věku od 3 do 16 let) léčených kombinovanou léčbou interferonem alfa-2b a přípravkem Rebetol přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované populace dětí a mladistvých podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výškového percentilu (průměrný pokles o 9 percentilů) a hmotnostního percentilu (průměrný pokles o 13 percentilů). V průběhu 5-letého období následného sledování po léčbě byla průměrná výška dětí na 44. percentilu, což bylo pod průměrem normativní

populace i méně než jejich průměrná vstupní výška (48. percentil). U dvaceti (21 %) z 97 dětí došlo ke snížení výškového percentilu o více než 15 percentilů, přičemž u 10 z těchto 20 dětí byl na závěr dlouhodobého následného sledování (až 5 let) pokles jejich výškového percentilu ve srovnání s okamžikem zahájení léčby o více než 30 percentilů. V průběhu kombinované léčby interferonem alfa-2b a přípravkem Rebetol trvající až 48 týdnů bývá pozorována inhibice růstu, jejíž reverzibilita je nejistá. Nejzřetelnější bylo snížení průměrného výškového percentilu mezi zahájením léčby a ukončením dlouhodobého následného sledování u dětí před pubertou (viz bod 4.4).

Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, pyrexie, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anemii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 5** vycházejí ze zkušeností ze dvou multicentrických klinických hodnocení u dětí a mladistvých užívajících Rebetol s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5 Nežádoucí účinky přípravku Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b nebo peginterferonem alfa-2b hlášené velmi často, často a méně často během klinických hodnocení u dětí a mladistvých	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté:	Virová infekce, faryngitida
Časté:	Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, nazofaryngitida, streptokoková faryngitida, zánět středouší, sinusitida, zubní absces, chřipka, orální herpes, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Méně časté:	Pneumonie, askaridóza, enterobiáza, herpes zoster, flegmóna
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté:	Nespecifikované novotvary
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anemie, neutropenie
Časté:	Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy	
Velmi časté:	Hypotyreóza
Časté:	Hypertyreóza, virilizace
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie, zvýšená chuť k jídlu, snížená chuť k jídlu
Časté:	Hypertriglyceridémie, hyperurikémie
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Deprese, nespavost, emoční labilita
Časté:	Sebevražedné myšlenky, agrese, zmatenost, afektovanost, porucha chování, agitace, náměsíčnost, úzkost, změna nálady, neklid, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Méně časté:	Abnormální chování, depresivní nálada, emoční porucha, strach, noční můra
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy, závrať
Časté:	Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie,

	hyperestezie, narušené soustředění, spavost, porucha pozornosti, špatná kvalita spánku
Méně časté:	Neuralgie, letargie, psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Méně časté:	Krvácení do spojivek, svědění očí, keratitida, rozmazané vidění, světloplachost
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Vertigo
Srdeční poruchy	
Časté:	Tachykardie, palpitace
Cévní poruchy	
Časté:	Bledost, Raynaudova choroba, zrudnutí
Méně časté:	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání, faryngolaryngeální bolest
Méně časté:	Sípání, nosní dyskomfort
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Bolest břicha, bolest horní části břicha, zvracení, průjem, nevolnost
Časté:	Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, aftózní stomatitida, dyspepsie, cheilóza, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, porucha zubu, žaludeční dyskomfort, bolest úst
Méně časté:	Gingivitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Abnormální funkce jater
Méně časté:	Hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Alopecie, vyrážka
Časté:	Svědění, reakce fotosenzitivity, makulopapulární exantém, ekzém, hyperhidróza, akné, kožní porucha, porucha nehtů, odbarvení kůže, suchá kůže, erytém, modřina
Méně časté:	Porucha pigmentace, atopická dermatitida, olupování kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Časté:	Bolest v končetině, bolest zad, svalová kontraktura
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Pomočování, porucha močení, močová inkontinence, proteinurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	<u>Dívky</u> : amenorea, menoragie, menstruační porucha, poševní porucha. <u>Chlapci</u> : bolest varlat
Méně časté:	<u>Dívky</u> : dysmenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Záněť v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, erytém v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, únava, třesavka, pyrexie, onemocnění podobné chřipce, slabost, malátnost, podrážděnost
Časté:	Bolest hrudi, otok, bolest, svědění v místě vpichu injekce, vyrážka v místě vpichu injekce, suchost v místě vpichu injekce, pocit chladu

Méně časté:	Hrudní dyskomfort, bolest obličeje, indurace v místě vpichu injekce
Vyšetření	
Velmi časté:	Zpomalení rychlosti růstu (snížení výšky a/nebo tělesné hmotnosti vzhledem k věku)
Časté:	Zvýšení thyreotropního hormonu v krvi, zvýšení tyreoglobulinu
Méně časté:	Pozitivní protilátka proti štítné žláze
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté:	Kožní lacerace
Méně časté:	Pohmoždění

Většina změn laboratorních hodnot v klinickém hodnocení kombinace Rebetol/peginterferon alfa-2b byla mírného nebo středního stupně. Pokles hemoglobinu, bílých krvinek, destiček, neutrofilů a zvýšení bilirubinu může vyžadovat snížení dávky nebo trvalé vysazení léčby (viz bod 4.2). U některých pacientů léčených v klinickém hodnocení přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b byly pozorovány změny v laboratorních hodnotách, tyto hodnoty se však během několika málo týdnů po ukončení léčby vrátily k výchozímu stavu.

4.9 Předávkování

V klinických studiích s přípravkem Rebetol podávaným v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b bylo jako maximální předávkování hlášeno užití celkové dávky 10 g přípravku Rebetol (50 tobolek x 200 mg) a 39 mil.m.j. přípravku interferon alfa-2b (13 subkutánních injekcí po 3 mil.m.j.) v průběhu jediného dne, a to u jednoho pacienta v sebevražedném úmyslu. Pacient byl po dobu dvou dnů sledován na jednotce intenzivní péče, aniž by byly pozorovány jakékoli nežádoucí účinky předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přímo účinkující antivirotika, nukleosidy a nukleotidy s výjimkou inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: JO5A B04.

Ribavirin (Rebetol) je syntetický nukleosidový analog, u něhož byla *in vitro* prokázána aktivita proti některým RNA i DNA virům. Mechanismus, jímž přípravek Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b účinkuje proti HCV, je zatím neznámý. Perorální formy přípravku Rebetol byly zkoušeny v léčbě chronické hepatitidy C jako monoterapie v několika klinických studiích. Z výsledků těchto studií vyplývá, že monoterapie přípravkem Rebetol nijak neovlivnila eliminaci HCV-RNA či zlepšení jaterní histologie ani v průběhu 6 až 12 měsíců léčby, ani během 6 měsíců dalšího sledování po jejím ukončení.

Klinické studie s přípravkem Rebetol u dospělých

Podávání přípravku Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b bylo hodnoceno v řadě klinických studií. Do těchto studií byli zařazováni pacienti s chronickou hepatitidou C potvrzenou pozitivním nálezem při analýze HCV-RNA polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) (> 30 IU/ml), jaterní biopsií konzistentní s histologickou diagnózou chronické hepatitidy bez jakékoli jiné známé příčiny chronické hepatitidy a abnormální sérovou koncentrací ALT.

Dosud neléčení pacienti

Ve třech studiích bylo hodnoceno podávání interferonu u dosud neléčených pacientů; ve dvou z nich byla podávána kombinace Rebetol + interferon alfa-2b (C95-132 a I95-143) a v jedné Rebetol + peginterferon alfa-2b (C/198-580). Ve všech případech šlo o léčbu v trvání jednoho roku a o další

sledování pacientů po dobu šesti měsíců. Setrvalá odpověď na konci dalšího sledování byla po přidání přípravku Rebetol k interferonu alfa-2b významně zvýšena (41 % versus 16 %, $p < 0,001$).

V klinických studiích C95-132 a I95-143 byla léčba kombinací přípravku Rebetol + interferon alfa-2b statisticky významně účinnější než interferon alfa-2b v monoterapii (dvojnásobně vyšší setrvalá odpověď). Při kombinované terapii došlo rovněž k poklesu počtu relapsů. Bylo to prokázáno u všech genotypů HCV, především pak u genotypu 1, kde počet relapsů ve srovnání s monoterapií interferonem alfa-2b poklesl o 30 %.

V klinické studii C/I98-580 byla 1 530 dříve neléčeným pacientům podávána po dobu jednoho roku jedna z následujících kombinací:

- Rebetol (800 mg/den) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden) (n = 511).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/den) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden po dobu 1 měsíce, a následně 0,5 mikrogramu/kg/týden po dobu 11 měsíců) (n = 514).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/den) + interferon alfa-2b (3 mil.m.j. třikrát týdně) (n = 505).

V této studii byla kombinace přípravku Rebetol a peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogramu/kg/týden) statisticky významně účinnější než kombinace Rebetol a interferon alfa-2b, a to především u pacientů infikovaných genotypem 1. Setrvalá odpověď byla hodnocena podle počtu odpovědí po šesti měsících od ukončení léčby.

Genotyp HCV a výchozí virová nálož jsou prognostickými faktory, o nichž je známo, že ovlivňují počet příznivých odpovědí na léčbu. V této studii se nicméně ukázalo, že počet příznivých odpovědí na léčbu závisel rovněž na velikosti dávky přípravku Rebetol, podávaného v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b. U těch pacientů, jimž byl podáván Rebetol v dávkách $> 10,6$ mg/kg (tzn. 800 mg u typického pacienta o hmotnosti 75 kg), byl počet příznivých odpovědí na léčbu bez ohledu na genotyp HCV i virovou nálož statisticky významně vyšší než u těch pacientů, jimž byl Rebetol podáván v dávkách $\leq 10,6$ mg/kg (**Tabulka 6**), zatímco počet příznivých odpovědí u pacientů léčených dávkami $> 13,2$ mg/kg byl dokonce ještě vyšší.

Tabulka 6 Počet setrvalých odpovědí na léčbu kombinací Rebetol + peginterferon alfa-2b (v závislosti na dávce přípravku Rebetol (mg/kg), genotypu a virovému zatížení)				
Genotyp HCV	Dávka přípravku Rebetol (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Všechny genotypy	Všechny	54 %	47 %	47 %
	$\leq 10,6$	50 %	41 %	27 %
	$> 10,6$	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Všechny	42 %	34 %	33 %
	$\leq 10,6$	38 %	25 %	20 %
	$> 10,6$	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 $\leq 600\ 000$ IU/ml	Všechny	73 %	51 %	45 %
	$\leq 10,6$	74 %	25 %	33 %
	$> 10,6$	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 $> 600\ 000$ IU/ml	Všechny	30 %	27 %	29 %
	$\leq 10,6$	27 %	25 %	17 %
	$> 10,6$	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Všechny	82 %	80 %	79 %
	$\leq 10,6$	79 %	73 %	50 %
	$> 10,6$	88 %	80 %	80 %

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

P 0,5/R Rebetol (1 000/1 200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 až 0,5 mikrogramu/kg)

I/R Rebetol (1 000/1 200 mg) + interferon alfa-2b (3 mil.m.j.)

V samostatné studii byl 224 pacientům s genotypem 2 nebo 3 podáván jednou týdně subkutánně peginterferon alfa-2b, v dávce 1,5 mikrogramu/kg v kombinaci s přípravkem Rebetol

800 mg – 1 400 mg p.o. po dobu 6 měsíců (dle tělesné hmotnosti, pouze tři pacienti vážící > 105 kg dostali dávku 1 400 mg) (**Tabulka 7**). Dvacetčtyři % mělo přemostující fibrózu nebo cirhózu (Knodel 3/4).

Tabulka 7. Virologická odpověď na konci léčby, setrvalá virologická odpověď a relaps podle genotypu HCV a virového zatížení*			
	Rebetol 800-1400 mg/den a peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg jednou týdně		
	Odpověď při ukončené terapii	Setrvalá virologická odpověď	Relaps
Všechny subjekty	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Jakýkoli subjekt s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA při kontrole ve 12. týdnu a chybějícími údaji z kontroly ve 24. týdnu sledování byl považován za subjekt se setrvalou odpovědí. Jakýkoli subjekt s chybějícími údaji z 12. týdne a po něm byl považován za subjekt bez odpovědi ve 24. týdnu sledování.

Léčba v trvání 6 měsíců v rámci této studie byla pacienty lépe snášena než léčba v trvání jednoho roku v kombinované pivotní studii; přerušení terapie 5 %, vs. 14 %, úprava dávkování 18 %, vs. 49 %.

V nekomparativní studii byl 235 pacientům s genotypem 1 a nízkou virovou zátěží (< 600 000 IU/ml) podáván peginterferon alfa-2b v dávce 1,5 mikrogramu/kg subkutánně, jednou týdně, v kombinaci s přípravkem Rebetol, dávkovaným podle tělesné hmotnosti. Celkový počet setrvalých odpovědí po 24 týdnech trvání léčby byl 50 %. Čtyřicet jedno procento subjektů (97/235) mělo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA v plasmě ve 4. týdnu a 24. týdnu léčby. U této podskupiny bylo procento setrvalých virologických odpovědí 92 % (89/97). Vysoký počet setrvalých odpovědí u této podskupiny pacientů byl identifikován interim analýzou (n=49) a potvrzen podle předpokladu (n=48). Omezené údaje z předchozího období ukazují, že léčba po dobu 48 týdnů by mohla být spojena s vyšším počtem setrvalých odpovědí (11/11) a s menším rizikem relapsu (0/11 ve srovnání s 7/96 po 24 týdnech léčby).

Velké randomizované klinické hodnocení porovnávalo bezpečnost a účinnost 48-týdenní léčby dvěma režimy s peginterferonem alfa-2b/přípravkem Rebetol [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg a 1 µg/kg podkožně jednou týdně, oba v kombinaci s přípravkem Rebetol 800 až 1 400 mg p.o. denně (ve dvou rozdělených dávkách)] a peginterferonem alfa-2a 180 µg podkožně jednou týdně s ribavirinem 1 000 až 1 200 mg p.o. denně (ve dvou rozdělených dávkách) u 3 070 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C genotypu 1. Odpověď na léčbu byla měřena pomocí setrvalé virologické odpovědi (Sustained Virologic Response, SVR) definované nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA ve 24. týdnu po léčbě (viz **Tabulka 8**).

Tabulka 8 Virologická odpověď ve 12. týdnu léčby, odpověď na konci léčby, frekvence relapsů * a setrvalá virologická odpověď (SVR)

Terapeutická skupina	% (počet) pacientů		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Nedetekovatelná hladina HCV-RNA ve	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)

12. týdnu léčby			
Odpověď na konci léčby*	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
SVR u pacientů s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA ve 12. týdnu léčby	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA PCR analýza, s dolním limitem kvantifikace 27 IU/ml

Nedostatečná časná virologická odpověď ve 12. týdnu léčby (detekovatelná hladina HCV-RNA s poklesem $< 2 \log_{10}$ oproti výchozí hodnotě) byla kritériem přerušeni léčby.

Ve všech třech terapeutických skupinách byl počet setrvalých virologických odpovědí podobný. U pacientů afroamerického původu (což je známý špatný prognostický faktor eradikace HCV) vedla kombinovaná léčba peginterferonem alfa-2b (1,5 µg/kg)/přípravkem Rebetol k vyššímu počtu setrvalých virologických odpovědí než při užívání peginterferonu alfa-2b v dávce 1 µg/kg. Při dávce peginterferonu alfa-2b 1,5 µg/kg v kombinaci s dávkou přípravku Rebetol byl počet setrvalých virologických odpovědí nižší u pacientů s cirhózou, u pacientů s normálními hladinami ALT, u pacientů se vstupní virovou zátěží $> 600\,000$ IU/ml a u pacientů ve věku > 40 let. Pacienti běloši měli vyšší poměr setrvalých virologických odpovědí než Afroameričani. Mezi pacienty s nedetekovatelnou hladinou HCV-RNA na konci léčby byl poměr relapsů 24 %.

Předvídatelnost setrvalé virologické odpovědi u dosud neléčených pacientů

Virologická odpověď ve 12. týdnu je definovaná jako minimálně 2-log pokles virové zátěže nebo nedetekovatelné koncentrace HCV-RNA. Virologická odpověď ve 4. týdnu je definovaná jako minimálně 1-log pokles virové zátěže nebo nedetekovatelné hladiny HCV-RNA. Tyto časové body (4. týden léčby a 12. týden léčby) se ukazují jako prediktivní pro setrvalou odpověď pacienta (**Tabulka 9**).

Tabulka 9 Prediktivní hodnota virologické odpovědi v průběhu léčení kombinovanou léčbou peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800-1 400 mg						
	Negativní			Pozitivní		
	Bez odpovědi v léčebném týdnu	Bez setrvalé odpovědi	Negativní prediktivní hodnota	Odpověď v léčebném týdnu	Setrvalá odpověď	Pozitivní prediktivní hodnota
Genotyp 1*						
<i>Ve 4. týdnu***</i> (n=950)						
HCV-RNA negativní	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
<i>Ve 12. týdnu***</i> (n=915)						
HCV-RNA negativní	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 2 log	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Genotyp 2, 3**						

Ve 12. týdnu (n= 215)						
HCV-RNA negativní nebo snížení virové zátěže ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotyp 1 dostává 48 týdenní léčbu

**Genotyp 2, 3 dostává 24 týdenní léčbu

***Uvedené výsledky jsou z pohledu z jednoho časového bodu. Pacienti nemuseli být přítomni nebo mohli mít odlišné výsledky ve 4. týdnu nebo ve 12. týdnu.

† V protokole byla použita tato kritéria: Jestliže ve 12. týdnu byla hladina HCV-RNA pozitivní a snížení od vstupních hodnot $< 2\log_{10}$, byla léčba u pacientů zastavena. Jestliže byla ve 12. týdnu hladina HCV-RNA pozitivní a snížení od vstupních hodnot $\geq 2\log_{10}$, potom se hladina HCV-RNA testovala znovu ve 24. týdnu a jestliže byla pozitivní, byla léčba u pacientů zastavena.

Pacienti infikovaní současně HCV/HIV

U pacientů infikovaných současně HIV a HCV byla provedena dvě klinická hodnocení. Léčebná odpověď v obou těchto hodnoceních je znázorněna v **Tabulce 10**. Klinické hodnocení 1 (RIBAVIC; P01017) bylo randomizovanou multicentrickou studií, která zahrnovala 412 dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni na ty, kteří byli léčeni přípravkem Rebetol (800 mg/den) a peginterferonem alfa-2b (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$), a na ty, kteří byli léčeni přípravkem Rebetol (800 mg/den) a interferonem alfa-2b (3 mil.m.j. třikrát za týden), všichni po dobu 48 týdnů, s obdobím následného sledování 6 měsíců. Klinické hodnocení 2 (P02080) bylo randomizovanou studií s jedním centrem, která zahrnovala 95 dříve neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni na skupinu léčenou přípravkem Rebetol (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a peginterferonem alfa-2b (100 nebo 150 $\mu\text{g}/\text{týden}$ podle tělesné hmotnosti) a na skupinu léčenou přípravkem Rebetol (800-1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti) a interferonem alfa-2b (3 mil.m.j. třikrát za týden). Délka léčby činila 48 týdnů, s obdobím následného sledování 6 měsíců, s výjimkou pacientů infikovaných s genotypy 2 nebo 3 a virovou náloží $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni 24 týdnů a 6 měsíců následně sledováni.

Tabulka 10 Setrvalá virologická odpověď na přípravek Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa- 2b u pacientů infikovaných současně HCV/HIV v závislosti na genotypu						
	Klinické hodnocení 1¹			Klinické hodnocení 2²		
	Rebetol (800 mg/den) + peginterferon alfa-2b (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$)	Rebetol (800 mg/den) + interferon alfa-2b (3 mil.m.j. 3x týdně)	hodnota p ^a	Rebetol (800-1 200 mg/den) ^d + peginterferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c $\mu\text{g}/\text{týden}$)	Rebetol (800-1 200 mg/den) ^d + interferon alfa-2b (3 mil.m.j. 3x týdně)	hodnota p ^b
Všichni	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

mil.m.j. = milión mezinárodních jednotek

a: hodnota p podle Cochran-Mantel Haenszelova chi-kvadrát testu.

b: hodnota p podle chi-kvadrát testu.

c: subjekty < 75 kg byly léčeny peginterferonem alfa-2b v dávce 100 $\mu\text{g}/\text{týden}$ a subjekty ≥ 75 kg dávkou peginterferonu alfa-2b 150 $\mu\text{g}/\text{týden}$.

d: dávkování Rebetolu bylo 800 mg pro pacienty < 60 kg, 1 000 mg pro pacienty 60-75 kg a 1 200 mg pro pacienty > 75 kg.

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

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

Histologická odpověď

Před nasazením léčby a po jejím ukončení byly v klinickém hodnocení 1 prováděny biopsie jater, její výsledky byly dostupné u 210 ze 412 subjektů (51 %). Jak Metavir skóre, tak Ishakovův stupeň u subjektů léčených přípravkem Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b poklesly. Tento pokles byl významný mezi respondéry (-0,3 u Metavir skóre a -1,2 u Ishakova stupně) a stabilní mezi non-respondéry (-0,1 u Metavir skóre a -0,2 u Ishakova stupně). Pokud jde o aktivitu, přibližně jedna třetina setrvalých respondérů vykazovala zlepšení a u nikoho nedošlo ke zhoršení. V tomto klinickém hodnocení nebylo zaznamenáno žádné zlepšení známek fibrózy. Došlo k významnému zlepšení steatózy u pacientů infikovaných HCV s genotypem 3.

Dříve léčení pacienti

- Opětovná léčba peginterferonem alfa-2b v kombinaci s přípravkem Rebetol po selhání předchozí léčby (relaps a pacienti, kteří na předchozí léčbu neodpovídali):

V nesrovnávacím klinickém hodnocení 2 293 pacientů se středně závažnou až závažnou fibrózou, u kterých selhala předchozí léčba kombinací interferon alfa/ribavirin, bylo opětovně léčeno peginterferonem alfa-2b v dávce 1,5 mikrogramů/kg podávané podkožně jedenkrát týdně v kombinaci s přípravkem Rebetol dávkovaným podle tělesné hmotnosti. Selhání předchozí léčby bylo definováno jako relaps nebo jako případ, kdy nebylo dosaženo odpovědi (pozitivita HCV-RNA při ukončení léčby trávající alespoň 12 týdnů).

Pacienti, kteří byli HCV-RNA negativní ve 12. týdnu léčby, pokračovali v terapii po dobu 48 týdnů a byli sledováni po dobu 24 týdnů po ukončení léčby. Odpověď na léčbu ve 12. týdnu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA po 12 týdnech léčby. Setrvalá virologická odpověď (SVR) je definována jako nedetekovatelná HCV-RNA 24 týdnů po léčbě (**Tabulka 11**).

Tabulka 11 Míry odpovědi na opětovnou léčbu u případů, kde předchozí terapie selhala					
	Pacienti s nedetekovatelnou HCV-RNA ve 12. týdnu léčby a SVR po opětovné léčbě				Celkem populace*
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		
	Odpověď ve 12. týdnu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % interval spolehlivosti	Odpověď ve 12. týdnu % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % interval spolehlivosti	SVR % (n/N) 99 % interval spolehlivosti
Celkem	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
Předchozí odpověď					
Relaps	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
Genotyp 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
Genotyp 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
Genotyp 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
Genotyp 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
Genotyp					
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)	75,6 (96/127)	63,5 (61/96)	55,3 (203/367)

		64,6; 81,4		50,9; 76,2	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 Skóre fibrózy					
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
Vstupní virová nálož					
Vysoká virová nálož (>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
Nízká virová nálož (≤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: Non-responder definovaný pozitivitou sérové/plazmatické HCV-RNA na závěr léčby trvající minimálně 12 týdnů.

Plazmatická HCV-RNA se měří v ústřední laboratoři pomocí výzkumné kvantitativní polymerázové řetězové reakce.

*Záměr léčit populaci zahrnuje 7 pacientů, u kterých nemohla být předchozí terapie po dobu alespoň 12 týdnů potvrzena.

Celkem přibližně 36 % (821/2 286) pacientů mělo ve 12. týdnu léčby při měření pomocí výzkumného vyšetření (hranice detekce 125 IU/ml) nedetekovatelné hladiny plazmatické HCV-RNA. V této podskupině činila míra setrvalé virologické odpovědi 56 % (463/823). U pacientů se selháním předchozí léčby nepegylovaným či pegylovaným interferonem a negativitou ve 12. týdnu činila míra setrvalé odpovědi 59 %, respektive 50 %. Ze skupiny 480 pacientů se snížením virové nálože > 2 log, ale s detekovatelným virem ve 12. týdnu, pokračovalo v léčbě celkem 188 pacientů. U těchto pacientů byla setrvalá virologická odpověď (SVR) 12 %.

U pacientů, kteří neodpovídali na předchozí terapii pegylovaným interferonem alfa/ribavirinem, byla nižší pravděpodobnost toho, že budou ve 12. týdnu odpovídat na opětovnou léčbu, než u těch, kteří neodpovídali na nepegylovaný interferon alfa/ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Avšak, pokud ve 12. týdnu dosáhli odpovědi, byl jen malý rozdíl v SVR bez ohledu na předchozí léčbu nebo předchozí odpověď.

- Opětovná léčba pacientů s relapsem při kombinované léčbě přípravkem Rebetol a interferonem alfa-2b

Ve dvou studiích bylo hodnoceno podávání přípravku Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b u pacientů s relapsem onemocnění (C95-144 a I95-145); 345 nemocných s chronickou hepatitidou, u kterých došlo k relapsu po předchozí léčbě interferonem, bylo léčeno po dobu šesti měsíců a poté ještě dalších šest měsíců sledováno. Léčba kombinací přípravku Rebetol a interferonu alfa-2b vedla k setrvalé virologické odpovědi, která byla desetkrát vyšší než při podávání interferonu alfa-2b samotného (49 % versus 5 %, $p < 0,0001$). Tento pozitivní účinek byl udržován bez ohledu na standardní prediktory odpovědi na interferon alfa-2b, jako je viremie, HCV genotyp a histologický staging.

Údaje o dlouhodobé účinnosti - dospělí

Dvě rozsáhlé dlouhodobé pokračující studie zahrnovaly 1071 pacientů po terapii v dřívějších klinických hodnoceních s nepegylovaným interferonem alfa-2b (s přípravkem Rebetol nebo bez něj), respektive 567 pacientů po terapii v dřívějších klinických hodnoceních s pegylovaným interferonem alfa-2b (s přípravkem Rebetol nebo bez něj). Cílem těchto klinických hodnocení bylo posoudit trvání setrvalé virologické odpovědi (sustained virologic response, SVR) a zhodnotit vliv pokračující virové negativity na klinické parametry. Alespoň 5 let bylo po léčbě dlouhodobě sledováno 462, respektive

327 pacientů. K relapsu došlo u 12 ze 492 dlouhodobě reagujících pacientů, respektive pouze u 3 ze 366 dlouhodobě reagujících pacientů.

Kaplan-Meierův odhad pro pokračující setrvalou odpověď po 5 letech je 97 % (95-procentní interval spolehlivosti: 95-99 %) u pacientů, kterým byl podáván nepegylovaný interferon alfa-2b (s přípravkem Rebetol nebo bez něj) a 99 % (95-procentní interval spolehlivosti: 98-100 %) u pacientů, kterým byl podáván pegylovaný interferon alfa-2b (s přípravkem Rebetol nebo bez něj).

Setrvalá virologická odpověď po léčbě chronické HCV interferonem alfa-2b (pegylovaným nebo nepegylovaným, s přípravkem Rebetol nebo bez něj) vede k dlouhodobé eradikaci viru, čímž infekce jater odezní a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky přípravku Rebetol u dětí a mladistvých:

Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

Děti a mladiství ve věku od 3 do 17 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV-RNA byli zařazeni do multicentrického klinického hodnocení a užívali Rebetol v dávce 15 mg/kg denně a pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 60 µg/m² jednou za týden po dobu 24 nebo 48 týdnů, podle genotypu HCV a vstupní virové nálože. Všichni pacienti byli sledováni po 24 týdnů po léčbě. Léčeno bylo celkem 107 pacientů, ze kterých bylo 52 % dívek, 89 % bělochů, 67 % s genotypem HCV 1 a 63 % ve věku < 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s hepatitidou C mírného až středního stupně. Vzhledem k nedostatku údajů od dětí s těžkou progresí onemocnění a k potenciálu nežádoucích účinků je třeba v této populaci pečlivě zvažovat poměr přínosu a rizika kombinace přípravku Rebetol a pegylovaného interferonu alfa-2b (viz body 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 12**.

Tabulka 12 Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n ^{a,b} (%)) u dětí a mladistvých bez předchozí léčby podle genotypu a trvání léčby – všechny subjekty n = 107		
	24 týdnů	48 týdnů
Všechny genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpověď na léčbu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA za 24 týdnů po léčbě, spodní limit detekce = 125 IU/ml.

b: n = počet subjektů s odpovědí/počet subjektů s daným genotypem a přiřazeným trváním léčby

c: Pacienti s genotypem 3 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 24 týdnů, zatímco pacienti s genotypem 3 a vysokou virovou náloží (≥ 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 48 týdnů.

Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumné RT-PCR analýzy) byly zařazeny do dvou multicentrických klinických studií a užívaly Rebetol 15 mg/kg denně a interferon alfa-2b 3 mil.m.j./m² třikrát týdně po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost setrvalých virologických odpovědí byla v obou multicentrických klinických studiích podobná u dětí a mladistvých jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů z těchto dvou multicentrických klinických studií u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážení poměru prospěchu/rizika kombinace přípravku Rebetol s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8). Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 13**.

Tabulka 13. Setrvalá virologická odpověď: děti a mladiství bez předchozí léčby

	Rebetol 15 mg/kg/den + interferon alfa-2b 3 mil.m.j./m² 3x týdně
Celková odpověď ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

^a Definována jako HCV RNA pod hranicí detekce s použitím RT-PCR analýzy na konci léčby a během dalšího sledování

Údaje o dlouhodobé účinnosti – děti a mladiství

Pětileté, dlouhodobé, observační klinické hodnocení následného sledování zahrnovalo 97 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě ve dvou dříve zmiňovaných multicentrických klinických hodnoceních. Toto klinické hodnocení ukončilo 70 % (68/97) ze všech zařazených subjektů, ze kterých se setrvalou odpovědí vyznačovalo 75 % (42/56). Cílem tohoto klinického hodnocení bylo každoročně hodnotit stálost setrvalé virologické odpovědi (sustained virologic response, SVR) a posoudit vliv pokračující virologické negativity na klinické výsledky u pacientů, u kterých po 48-týdenní léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem odpověď přetrvávala 24 týdnů. V průběhu dlouhodobého následného sledování po ukončení léčby interferonem alfa-2b a ribavirinem přetrvávala virologická odpověď u všech pediatrických subjektů, až na jednoho. Kaplan-Meierův odhad pro pokračování setrvalé odpovědi u pediatrických pacientů léčených interferonem alfa-2b a ribavirinem během 5 let je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. U 98 % pacientů (51/52) s normálními hladinami ALT ve 24. týdnu následného sledování přetrvávaly tyto normální hladiny ALT i při jejich poslední návštěvě.

SVR po léčbě chronické virové hepatitidy C pomocí nepegylovaného interferonu alfa-2b a přípravku Rebetol vede k dlouhodobému očištění od viru umožňujícímu ústup jaterní infekce a klinické „vyléčení“ chronické virové hepatitidy C. Nevylučuje to však příhody spojené s hepatitidou, ke kterým dochází u pacientů s cirhózou (včetně hepatocelulárního karcinomu).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázovém orálním podání se ribavirin rychle vstřebává (průměr T_{max} = 1,5 hodiny), po čemž následuje rychlá distribuce a delší fáze vylučování (poločas vstřebání, distribuce a vylučování jedné dávky je 0,05, respektive 3,73 a 79 hodin). Vstřebávání je rozsáhlé s tím, že asi 10 % radioaktivně značené dávky je vyloučeno stolicí. Absolutní biologická dostupnost se však pohybuje mezi 45 % - 65 %, pravděpodobně v důsledku metabolismu první pasáže. Existuje lineární závislost mezi dávkou a $AUC_{0-\infty}$ po podání jedné dávky ribavirinu v rozmezí 200 - 1 200 mg. Distribuční objem je asi 5 000 l. Ribavirin se neváže na bílkoviny plazmy.

Ukázalo se, že po podání jedné orální dávky vykazuje ribavirin vysokou farmakokinetickou variabilitu mezi jedinci i u jednoho jedince (variabilita u jednoho jedince cca 30 % u AUC i C_{max}), což může být způsobeno rozsáhlým metabolismem při prvním průchodu játry a přenosem v rámci krevního kompartmentu a mimo něj.

Transport ribavirinu do neplasmatického kompartmentu byl velmi rozsáhle studován v červených krvinkách, kde bylo zjištěno, že přednostně probíhá prostřednictvím rovnovážných nukleosidových přenašečů e_s typu. Tento typ přenašečů se nachází téměř ve všech typech buněk a může vysvětlovat vysoký distribuční objem ribavirinu. Poměr koncentrací ribavirinu v krvi a plazmě je přibližně 60:1; přebytek ribavirinu v krvi je v důsledku hromadění nukleotidů v erytrocytech.

Ribavirin má dvě metabolické cesty: 1) cestu reverzibilní fosforylace; 2) rozkladnou cestu spočívající v deribosylaci a amidové hydrolýze za vzniku metabolitu triazolkarboxykyseliny. Jak ribavirin, tak jeho metabolity triazolkarboxyamid a triazolkarboxykyselina, jsou také vylučovány ledvinami.

Při podání vícenásobné dávky je ribavirin výrazně akumulován v plazmě s hodnotou $AUC_{12\text{hod}}$ šestkrát vyšší u opakovaného podávání než u jednorázové dávky. Po orálním podání 600 mg dvakrát denně bylo dosaženo rovnovážného stavu přibližně po čtyřech týdnech s průměrnými koncentracemi v plazmě v rovnovážném stavu okolo 2 200 ng/ml. Po skončení dávkování byl poločas kolem 298 hodin, což je pravděpodobně odrazem pomalého vylučování z neplazmatického kompartmentu.

Vliv potravy: Biologická dostupnost jednotlivé perorálně podané dávky ribavirinu se při současném podání potravy s vysokým obsahem tuku zvýšila (hodnoty AUC_{tr} a C_{max} vzrostly o 70 %). Lze předpokládat, že zvýšená biologická dostupnost v této studii byla důsledkem opožděného transitu ribavirinu nebo modifikovaného pH. Klinická relevance výsledků získaných ve studii s podáním jednotlivé dávky nebyla zatím stanovena. V pilotní studii účinnosti léčby byli pacienti instruováni, aby za účelem dosažení maximálních plazmatických koncentrací ribavirinu užívali lék současně s jídlem.

Funkce ledvin: U pacientů s dysfunkcí ledvin došlo ke změně farmakokinetiky po jednorázovém podání ribavirinu (zvýšení AUC_{tr} i C_{max}) ve srovnání s kontrolními jedinci (clearance kreatininu > 90 ml/min). K tomu zřejmě dochází v důsledku snížení zdánlivé clearance u těchto pacientů. Koncentrace ribavirinu se hemodialýzou zásadně nemění.

Funkce jater: Farmakokinetika jedné dávky ribavirinu u pacientů s lehkou, mírnou či vážnou dysfunkcí jater (Child-Pughova klasifikace A, B nebo C) je podobná jako u normálních kontrolních jedinců.

Pacienti ve vyšším věku (≥ 65 let): U starších jedinců nebylo provedeno konkrétní hodnocení farmakokinetiky. V populační farmakokinetické studii však nebyl věk klíčovým faktorem ve farmakokinetice ribavirinu; určujícím faktorem je funkce ledvin.

Analýza populační farmakokinetiky byla provedena pomocí občasných vzorků hodnot sérových koncentrací u čtyř kontrolovaných klinických studií. Vzniklý model clearance ukázal, že hlavními proměnnými jsou tělesná hmotnost, pohlaví, věk a sérový kreatinin. U mužů byla clearance přibližně o 20 % vyšší než u žen. Clearance se zvyšovala v závislosti na tělesné hmotnosti a snižovala ve věku nad 40 let. Účinky těchto proměnných na clearance ribavirinu mají zřejmě omezený klinický význam v důsledku významné zbytkové variability, která v daném modelu již nebyla zahrnuta.

Děti a mladiství:

Rebetol v kombinaci s peginterferonem alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Rebetol a peginterferonu alfa-2b podávaných ve více dávkách u dětí a mladistvých pacientů s chronickou hepatitidou C byly hodnoceny v klinickém hodnocení. U dětí a mladistvých pacientů užívajících dávku peginterferonu alfa-2b stanovenou podle tělesného povrchu, 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{týden}$, je předpokládán odhad logaritmicky transformovaného koeficientu expozice během dávkovacího intervalu o 58 % (90 % CI: 141-177 %) vyšší než u dospělých užívajících dávku 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týden}$. Farmakokinetika přípravku Rebetol (normalizovaná podle dávky) byla v tomto klinickém hodnocení podobná jako farmakokinetika hlášená v dřívějším klinickém hodnocení přípravku Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b u dětí a mladistvých pacientů i u dospělých pacientů.

Rebetol v kombinaci s interferonem alfa-2b

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Rebetol tobolky a interferonu alfa-2b podávaných ve více dávkách dětem a mladistvým s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 14**. Farmakokinetika přípravku Rebetol a interferonu alfa-2b (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 14 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro interferon alfa-2b a tobolky Rebetol podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým chronickou hepatitidou C		
Parametr	Rebetol 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro Rebetol; AUC₀₋₂₄ (U.h/ml) pro interferon alfa-2b

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ribavirin: Ribavirin je embryotoxický či teratogenní, popřípadě obojí, v dávkách hluboko pod doporučenou dávkou pro člověka u všech zvířecích druhů, s nimiž byly studie prováděny. Byly zaznamenány malformace lebky, patra, očí, čelisti, končetin, kostry a trávicího ústrojí. Četnost a závažnost teratogenních účinků se zvyšovaly se stupňující se dávkou. Docházelo ke snížení přežití plodu i mláděť.

V klinické studii toxicity u novorozenech potkanů, v níž se mláďatům podával 7. až 63. den po narození ribavirin v dávkách 10, 25 a 50 mg/kg, bylo prokázáno na dávkově závislé zpomalení celkového růstu, které se následně projevilo jako mírné snížení tělesné hmotnosti, temeno-kostrční délky a délky kostí. Po uplynutí doby rekonvalescence byly změny na kosti holenní a stehenní minimální, i když v porovnání s kontrolními subjekty všeobecně statisticky významné, a to u samců při všech dávkováních a u samic při léčbě dvěma nejvyššími dávkami léku. Na kosti se nepozorovaly žádné histopathologické účinky. Nebyl zaznamenán žádný vliv ribavirinu na neurobehaviorální nebo reprodukční vývoj. Plazmatické koncentrace zjištěné u mláďat potkanů byly nižší než koncentrace zjištěné při terapeutické dávce u lidí.

Červené krvinky jsou hlavním terčem toxicity ribavirinu ve zvířecích studiích. Krátce po začátku dávkování se objevila anemie, která je však rychle reverzibilní po ukončení léčby.

V tříměsíčních a šestiměsíčních studiích u myši při zkoumání ribavirinem vyvolaných účinků na varlata a sperma se vyskytly abnormality ve spermatu v dávkách 15 mg/kg a vyšších. Systémová expozice zvířat těmto dávkám je významně nižší než ta, které se dosáhne u lidí terapeutickými dávkami. Po ukončení léčby došlo k téměř úplnému zotavení z ribavirinem vyvolané toxicity varlat po jednom či dvou spermatogenních cyklech (viz bod 4.6).

Studie genotoxicity prokázaly, že ribavirin vykazuje určitou genotoxickou aktivitu. Ribavirin byl aktivní *in vitro* v transformačním Balb/3T3 testu. Genotoxická aktivita byla pozorována v testu myšího lymfomu a při dávkách 20-200 mg/kg i při mikronukleárním testu na myších. Dominantní test letality u potkanů byl negativní, což ukazuje, že dojde-li u potkanů k mutacím, tyto nejsou přenášeny samčími gametami.

Konvenční studie karcinogenity u hlodavců s nízkou expozicí ve srovnání s terapeutickou expozicí u lidí (přibližně 0,1 x u potkanů a 1 x u myši) neprokázaly karcinogenicitu ribavirinu. Kromě toho ve studii karcinogenity po dobu 26 týdnů za použití heterozygotního p53 (±) modelu u myši, při maximální tolerované dávce 300 mg/kg (faktor plazmatické expozice přibližně 2,5 ve srovnání s expozicí u lidí) ribavirin nevyvolal nádory. Tyto studie naznačují, že karcinogenní potenciál ribavirinu není pravděpodobný.

Ribavirin plus interferon: Pokud je ribavirin užit v kombinaci s peginterferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b, nevyvolává žádné jiné účinky, než jaké byly již dříve pozorovány při jeho užití v monoterapii. Hlavní změnou související s léčbou byla reverzibilní mírná až středně závažná anemie, jejíž závažnost byla větší, než je při anemii vyvolané kteroukoli z aktivních látek samostatně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Mikrokrytalická celuloza,
Monohdrát laktosy,
Sodná sůl kroskarmelosy,
Magnesium-stearát.

Tobolka:

Želatina,
Oxid titaničitý.

Potisk tobolky:

Šelak,
Propylenglykol,
Roztok amoniaku 30 %,
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Tobolky ribavirinu jsou baleny v blistrech složených z polyvinylchloridu (PVC)/polyethylen (PE)/polyvinylidenchloridu.

Balení po 84, 112, 140 a 168 tobolek.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/107/001 84 tvrdých tobolek
EU/1/99/107/005 112 tvrdých tobolek
EU/1/99/107/002 140 tvrdých tobolek

EU/1/99/107/003 168 tvrdých tobolek

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. května 1999

Datum posledního prodloužení: 8. května 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU 11. listopadu 2009

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>