# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ребетол 200 mg тврди капсули

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја тврда капсула содржи 200 mg рибавирин.

Ексципиенси со познат ефект
Секоја тврда капсула содржи 40 mg лактоза монохидрат.
За комплетната листа на ексципиенси, види дел 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврда капсула (капсула).
Тврдите капсули се бели, непровидни и испечатени со сино мастило.

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1 Терапевтски индикации

Ребетол во комбинација со други лекови е индициран за терапија на хроничен хепатитис Ц (ХХЦ=хроничен хепатитис Ц)) кај возрасни (видете ги деловите 4.2, 4.4. и 5.1).

Ребетол во комбинација со други лекови е индициран за терапија на хроничен хепатитис Ц (ХХЦ) кај педијатриски пациенти (деца на возраст од 3 години и постари, и адолесценти) кои претходно не биле лекувани и кои немаат декомпензација на црниот дроб (видете делови 4.2, 4.4 и 5.1).

### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Терапијата треба да ја започне и да ја следи доктор со искуство во лекувањето на пациенти со хроничен хепатитис Ц.

Дозирање
Ребетол мора да се користи во комбинирана терапија како што е опишано во дел 4.1.

Ве молиме погледајте ги Збирните извештаи за особините на лековите кои се употребуваат во комбинација со Ребетол за дополнителни информации карактеристични за тој лек и за дополнителни препораки за дозирање за истовремената употреба со Ребетол.

Капсулите Ребетол се даваат перорално секој ден, поделени во две дози (наутро и навечер), со оброк.

*Возрасни*
Препорачаната доза и времетраење на Ребетол се во зависност од телесната тежина на пациентот и од лекот кој се употребува во комбинација со него. Ве молиме погледнете го соодветниот Збирен извештај за особините на лековите кои се употребуваат во комбинација со Ребетол.

Во случаи каде нема направена специфична препорака за дозирање треба да се употребува следнава доза:
Телесна тежина на пациент: < 75 kg = 1.000 mg и > 75 kg = 1.200 mg.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
SHKUP
СКОПЈЕ

*Педијатриска популација*
Нема податоци на располагање за деца на возраст под 3 години.

*Забелешка:* за пациенти со тежина < 47 kg или кои не можат да ги голтаат капсулите Ве молиме да го погледате Збирниот извештај за особините на лекот Ребетол раствор за перорална употреба од 40 mg/mL.

Дозирањето на Ребетол за деца и адолесценти се одредува според телесната тежина на пациентот. На пример, дозирањето според телесната тежина кое се употребува во комбинација со интерферон алфа-2б или пегинтерферон алфа-2б е прикажано во **Табела 1**. Ве молиме да го погледнете соодветниот Збирен извештај за особините на лековите кои се употребуваат во комбинација со Ребетол бидејќи некои режими на комбинирање не се придржуваат до водичот за дозирање на Ребетол даден во **Табела 1.**

| **Табела 1** Доза на Ребетол според телесна тежина кога се користи во комбинација со интерферон алфа-2б или пегинтерферон алфа-2б кај педијатриски пациенти | | |
|---|---|---|
| Тежина на пациент (kg) | Дневна доза на Ребетол | Број на капсули од 200 mg |
| 47 - 49 | 600 mg | 3 капсули [а] |
| 50 - 65 | 800 mg | 4 капсули [б] |
| > 65 | Погледнете ги препораките за дозирање на возрасни | |

а: 1 наутро, 2 навечер
б: 2 наутро, 2 навечер

*Модификација на дозата поради несакани реакции*

*Модификација на дозата кај возрасни*
Намалувањето на дозата на Ребетол зависи од почетното дозирање на Ребетол кое пак зависи од лекот кој се употребува во комбинација со Ребетол.

Ако кај пациентот се јави сериозна несакана реакција потенцијално поврзана со Ребетол, дозата на Ребетол треба да се модифицира или да се прекине, доколку е соодветно, сé до смирување на несаканата реакција или до намалување на нејзиниот интензитет.

**Табела 2** прикажува водичи за модификација на доза и прекин врз основа на концентрацијата на хемоглобин кај пациентот, кардиолошкиот статус и концентрацијата на индиректниот билирубин.

| **Табела 2** Постапување при несакани реакции | | |
|---|---|---|
| Лабораториски вредности | Намалување на дозата* наРебетол ако: | Прекинување на Ребетол ако: |
| Хемоглобин кај пациенти кои немаат кардиолошко заболување | < 10 g/dL | < 8.5 g/dL |
| Хемоглобин: пациенти со историја на стабилно кардиолошко заболување | ≥ 2 g/dL намалување на хемоглобин за време на било кој 4 неделен период за времена терапија (перманентна редукција на дозата) | < 12 g/dL после 4 недели од намалување на дозата |
| Билирубин – индиректен | > 5 mg/dL | > 4 mg/dL (возрасни) |

* Кај пациенти кои примаат доза од 1,000 mg (< 75 kg) или 1,200 mg (> 75 kg), дозата на Ребетол треба да се намали на 600 mg/ден (дадени како една капсула од 200 mg наутро и две капсули од 200 mg навечер). Доколку реакцијата се враќа, може повторно да се започне со Ребетол со 600 mg на ден, а понатаму да се зголеми на 800 mg на ден врз одлука на лекарот кој го спроведува лекувањето. Сепак, враќање на повисоки дози не се препорачува.
Кај пациенти кои примаат доза од 800 mg (< 65 kg)-1,000 mg (65-80 kg)-1,200 mg (81-105 kg) или 1,400 mg (> 105 kg), 1[вото] намалување на дозата на Ребетол е по 200 mg/ден (освен кај пациенти кои примаат доза од 1,400 mg, каде намалувањето на дозата треба да биде по 400 mg/ден). Доколку се потребно 2[ро] намалување на дозата на Ребетол е со дополнителни 200 mg/ден. Пациентите чија доза е намалена на 600 mg дневно примаат една капсула од 200 mg наутро и две капсули од 200 mg навечер.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ ПРОИЗВОДИ НА РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА
SHKUP
СКОПЈЕ

Во случај на сериозна несакана реакција потенцијално поврзана со лекот кој се употребува во комбинација со Ребетол, погледнете го соодветниот Збирен извештај за особините на лекот за тие лекови бидејќи некои режими на комбинирање не се придржуваат до водичите за модификација на дозата на Ребетол и/или за прекин дадени во **Табела 2.**

*Модификација на доза кај педијатриски пациенти*
Намалување на дозата кај педијатриски пациенти без кардиолошко заболување ги следи истите водичи како кај возрасни пациенти без кардиолошко заболување земајќи ги во предвид нивоата на хемоглобин (**Табела 2**).

Нема податози за педијатриски пациенти со кардиолошко заболување (видете дел 4.4).

**Табела 3** дава водичи за прекин на терапија врз основа на концентрацијата на индиректен билирубин кај пациентот.

| **Табела 3** Постапување при несакани реакции | |
|---|---|
| Лабораториски вредности | Прекинување на Ребетол ако: |
| Билирубин – индиректен | > 5 mg/dL (за > 4 недели)<br>(деца и адолесценти лекувани со интерферон алфа-2б),<br>или<br>> 4 mg/dL (за > 4 недели)<br>(деца и адолесценти лекувани со пегинтерферон алфа-2б) |

**Посебни популации**

*Постари (≥ 65 годишна возраст)*
Не е утврдена значајна поврзаност на ефектот на фармакокинетиката на Ребетол со возраста. Сепак, како и за помладите пациенти, така и за овие пациенти треба да се одреди реналната функција пред давање на Ребетол (видете дел 5.2).

*Педијатриски пациенти (деца на возраст од 3 години и постари и адолесценти)*
Ребетол може да се употребува во комбинација со пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б (видете дел 4.4). Изборот на фармацевтската форма на Ребетол се базира врз индивидуалните карактеристики на пациентот. Безбедноста и ефикасноста на рибавирин во употреба заедно со анти-виротици кои директно делуваат не е евалуирана кај овие пациенти. Нема податоци на располагање.
Ве молиме да ги прочитате соодветните Збирни извештаи за особините за лековите кои се употребуваат во комбинација со Ребетол за дополнителни препораки за дозирање при нивната истовремена примена.

*Бубрежно нарушување*
Фармакокинетиката на Ребетол е изменета кај пациенти со бубрежна дисфункција поради намалувањето на видливиот креатинин клиренс кај овие пациенти (видете дел 5.2). Поради тоа, се препорачува да се испита бубрежната функција кај сите пациенти пред започнување на терапија со Ребетол. Кај возрасни пациенти со умерено бубрежно нарушување (креатинин клиренс од 30-50 mL/минута) треба да се даваат променливи дневни дози од 200 mg и 400 mg. Кај возрасни пациенти со тешко бубрежно нарушување (креатинин клиренс < 30 mL/минута) и кај пациенти со бубрежно заболување во краен стадиум или на хемодијализа треба да се даваат 200 mg/ден од Ребетол. **Табела 4** дава водичи за модификација на дозата кај пациенти со бубрежна дисфункција. Пациентите со нарушена бубрежна функција треба повнимателно да се набљудуваат и да се внимава на појава од анемија. Нема податоци на располагање за модификација на дозата кај педијатриски пациенти со бубрежно нарушување.

| **Табела 4** Модификација на дозирање при бубрежно нарушување кај возрасни пациенти | |
|---|---|
| **Креатинин клиренс** | **Доза на Ребетол (дневно)** |
| 30 до 50 mL/минута | Променливи дози, 200 mg и 400 mg секој втор ден |
| Помалку од 30 mL/минута | 200 mg на ден |

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
SHKUP
СКОПЈЕ

| | |
|---|---|
| Хемодијализа (бубрежно заболување во краен стадиум) | 200 mg на ден |

*Хепатално нарушување*
Не е забележана фармакокинетичка интеракција меѓу Ребетол и хепаталната функција (видете дел 5.2). За употреба кај пациенти со декомпензирана цироза, видете ги соодветните Збирни извештаи за особините на лековите кои се употребуваат во комбинација со Ребетол.

Начин на употреба
Ребетол треба да се дава перорално со храна.

## 4.3. Контраиндикации

- Хиперсензитивност кон активната супстанца или кон некој од ексципиенсите наведени во дел 6.1.
- Бременост (видете дел 4.4, 4.6 и 5.3). Кај жени во репродуктивен период, не треба да се започне со Ребетол додека не се добие извештај за негативен тест на бременост веднаш пред почнување со терапијата.
- Доење.
- Историја на тешка претходно-постоечка срцева болест, вклучувајќи и нестабилна или неконтролирана срцева болест, во претходните шест месеци. (видете дел 4.4).
- Хемоглобинопатии (т.е таласемија, српеста анемија).

Ве молиме погледнете ги соодветните Збирни извештаи за особините на лековите кои се употребуваат во комбинација со Ребетол за контраиндикации специфични за овие препарати.

## 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Ребетол мора да се употребува во комбинација со други лекови (видете дел 5.1).

Ве молиме погледнете го соодветниот Збирен извештај за особините на лекот за (пег)интерферон алфа за детали околу препораките за следење и справување со несаканите реакции наведени подолу пред започнување со терапија и за други мерки на претпазливост поврзани со (пег)интерферон алфа.

Има неколку сериозни несакани реакции поврзани со комбинираната терапија на Ребетол со (пег)интерферон алфа. Тие вклучуваат:
- Сериозни психијатриски ефекти и ефекти врз централниот нервен систем (како депресија, самоубиствени идеи, обид за самоубиство и агресивно однесување итн)
- Инхибиција на раст кај деца и адолесценти кои може да бидат иреверзибилни кај некои пациенти
- Покачен тиреоидно-стимулативен хормон (ТСХ) кај деца и адолесценти
- Сериозни нарушувања на очите
- Дентални и периодонтални нарушувања.

Педијатриска популација
Кога се носи одлука да не се одложува комбинираната терапија со пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б се до после пубертетот, важно е да се земе во предвид дека оваа комбинирана терапија предизвикува инхибиција на растот кој може да биде иреверзибилен кај некои пациенти. Одлуката за лекување треба да се направи индивидуално од случај до случај.

Хемолиза
Во клиничките студии било забележано намалување на нивото на хемоглобин < 10 g/dL кај 14% од возрасните пациенти и 7% кај децата и адолесцентите кои примале Ребетол во комбинација со

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE * SHKUP * СКОПЈЕ

пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б. Иако Ребетол нема директни кардиоваскуларни ефекти, анемијата предизвикана од Ребетол може да придонесе кон нарушување на срцевата функција или егзацербација на симптомите на коронарната болест, или пак двете. Според тоа, Ребетол треба да се дава со внимание кај пациенти со претходно постоечка срцева болест (видете дел 4.3). Кардијалниот статус мора да се одреди пред почнување со терапијата и клинички да се набљудува за време на терапијата; ако се појави некакво нарушување тогаш треба да се прекине терапијата (видете дел 4.2).

Кардиоваскуларен систем

Возрасните пациенти со историја за конгестивна срцева слабост, инфаркт на миокардот и/или претходни или постоечки пореметувања на ритамот на срцето треба внимателно да се набљудуваат. Кај пациенти со утврдени претходно постоечки срцеви абнормалности се препорачува EKG преглед пред и за време на терапијата. Срцевите аритмии (пред сé, суправентрикуларните) обично реагираат на конвенционална терапија но може да се јави потреба од прекинување на терапијата. Нема податоци за деца и адолесценти со историја на срцева болест.

Тератоген ризик

Пред започнување на терапијата со Ребтол лекарот мора детално да ги информира обата и машките и женските пациенти за тератогениот ризик од Ребетол, и за потребата од ефикасна и континуирана контрацепција, можностите дека методите за контрацепција може да се бидат неуспешни и за можните последици доколку се јави бременост за време на или по терапијата со Ребетол (видете дел 4.6). За лабораториско следење на бременост, ве молиме да погледнете во Лабораториски тестови.

Акутна хиперсензитивност

Ако се развие акутна хиперсензитивна реакција (т.е уртикарија, ангиоедем, бронхоконстрикција, анафилакса), веднаш треба да се прекине со Ребетол и да се даде соодветна медицинска терапија. Кај минливите исипи не е неопходно да се прекине терапијата.

Хепатална функција

Секој пациент кој за време на терапијата ќе развие значителни функционални нарушувања на црниот дроб мора да се следи внимателно. Ве молиме да погледнете во соодветните Збирни извештаи за особините на лековите кои се употребуваат во комбинација со Ребетол за препораки за прекин на терапија или модификација на дозата.

Бубрежно нарушување

Фармакокинетиката на Ребетол е изменета кај пациенти со бубрежна дисфункција заради намалување на очигледниот клиренс кај овие пациенти. Оттука, се препорачува да се врши проценка на бубрежната функција кај сите пациенти пред започнување со Ребетол. Поради значително зголемување на концентрациите на рибавирин кај пациенти со умерено и тешко бубрежно нарушување, се препорачува прилагодување на дозата на Ребетол кај возрасни пациенти со креатинин клиренс < 50 mL/минута. Нема податоци на располагање во врска со модификација на дозата кај педијатриски пациенти со бубрежно нарушување (видете дел 4.2 и 5.2). Внимателно треба да се следат концентрациите на хемоглобин за време на терапијата и доколку е потребно да се превземат и корективни мерки (видете дел 4.2),

Потенцијал за влошување на имуносупресија

Во литературата е пријавено дека се јавува панцитопенија и супресија на коскената срцевина во тек на 3 до 7 недели по давање на пегинтерферон и Ребетол истовременото со азатиоприн. Оваа миелотоксичност била реверзибилна во тек на 4 до 6 недели по прекин на давањето на ХЦВ антивирусната терапија истовремено со азатиоприн и не се повторила по повторното воведување на било кој од третманите поединечно (видете дел 4.5).

Истовремена инфекција со ХИВ/ХЦВ

Митохондријална токсичност и млечнокиселинска ацидоза:

Треба да се постапува внимателно со лицата кои се ХИВ-позитивни и истовремено инфицирани со ХЦВ, а

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

кои примаат терапија со инхибитор на нуклеозид реверзибилна транскриптаза (nucleoside reverse transcriptase inhibitor-NRTI) (особено ddI и d4T) и придружна терапија со интерферон алфа-2б/рибавирин. Кај ХИВ позитивната популација која прима NRTI терапија, лекарите треба внимателно да ги следат знаците за митохондријална токсичност и ацидоза со млечна киселина при примена на Ребетол. За за дополнителни детали видете во дел 4.5.

*Хепатална декомпензација кај ХЦВ/ХИВ ко-инфицирани пациенти со напредна цироза*
Ко-инфицираните пациенти со напредната цироза кои примаат комбинирана анти-ретровирална терапија (cART) се изложени на зголемен ризик од хепатална декомпезација и смрт. Други основни фактори кај ко-инфицираните пациенти кои може да бидат поврзани со поголем ризик од хепатална декомпензација вклучуваат третман со диданозин и покачени серумски концентрации на билирубин.
Ко-инфицираните пациенти кои истовремено примаат и антиретровирусен (ARV) третман и третман против хепатитис треба внимателно да се следат, со процена на Child-Pugh резултатот во текот на лекувањето. Ве молиме да погледнете во соодветните Збирни извештаи за особините на лековите кои се употребуваат во комбинација со Ребетол за препораки за прекин на терапија или модификација на дозата.
Пациентите кај кои хепаталната декомпензација напредува треба веднаш да прекинат со антихепатитисната терапија и да се направи преиспитување на ART терапијата.

*Хематолошки абнормалности кај пациенти со истовремена инфекција со ХИВ/ХЦВ*
ХЦВ/ХИВ ко-инфицирани пациенти кои примаат пегинтерферон алфа-2б/рибавирин третман и cART може да имаат зголемен ризик за развој на хематолошки абнормалности (како неутропенија, тромбоцитопенија и анемија) во споредба со ХЦВ моно-инфицирани пациенти. Иако, повеќето од нив може да се контролираат со намалување на дозата, потребно е внимателно да се следат хематолошките параметри кај оваа популација на пациенти (видете дел 4.2 и подолу"Лабораториските испитувања" и дел 4.8).
Пациентите третирани со Ребетол и зидовудин се изложени на зголемен ризик од развој на анемија, поради што не се препорачува истовремена употреба на рибавирин со зидовудин (видете дел 4.5).

*Пациенти со низок број на CD4*
Кај пациенти ко-инфицирани со ХЦВ/ХИВ, постојат ограничени податоци (N = 25) за ефикасноста и безбедноста кај лица со број на CD4 помалку од 200 клетки/μl. Затоа е потребна претпазливост при третманот на пациенти со низок број на CD4.

Ве молиме погледнете го соодветниот Збирен извештај за особините на лекот на антиретровирусните лекови кои треба да се земаат истовремено со ХЦВ терапијата за да го сознавање и справување со токсиколошките специфичности за секој лек и можноста за преклопување на токсичност со Ребетол.

Лабораториски испитувања
Пред почнување со терапија кај сите пациенти треба да се направат стандардни хематолошки и крвни тестови (комплетна и диференцијална крвна слика, број на тромбоцити, електролити, серумски креатинин, тестови за функција на хепар, мочна киселина) и тест за бременост. Ова се прифатливи основни вредности на показателите, пред почнување на терапијата со Ребетол:

- Хемоглобин — Возрасни: ≥ 12 g/dL (жени); ≥ 13 g/dL (мажи)
  Деца и адолесценти: ≥ 11 g/dL (девојчиња); ≥ 12 g/dL (момчиња)

Лабораториски испитувања треба да се прават во 2рата и 4тата недела од терапијата, а потоа периодично според клиничките потреби. ХЦВ-РНА треба да се мерит периодично за време на третманот (видете дел 4.2).

При употреба на Ребетол, како последица на хемолиза може да дојде до покачување на мочната киселина; поради што постои можност за развој на гихт и предиспонираните пациенти треба внимателно да се следат.

Лактоза
Секоја капсула Ребетол содржи 40 mg лактоза. Пациентите кои имаат ретки наследни пореметувања како

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
AGENCIJE BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

неподнесување на галактоза, целосен недостаток на лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го употребуваат овој лек.

Натриум
Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 g) во една капсула, што во основа може да се рече дека е "без натриум".

**4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

Испитувања за интеракција биле изведени само кај возрасни.

Резултатите од *in vitro* студиите во кои биле употребени микрозомски препарати на хепар и од луѓе и од стаорци покажале дека цитохром P450 не посредува во метаболизмот на Ребетол. Ребетол не ги инхибира цитохром P450 ензимите. Од студиите за токсичност нема докази дека рибавирин ги стимулира хепаталните ензими. Поради тоа, постои минимална можност за интеракции во кои учествува P450 ензимот.

Ребетол, кој има инхибиторен ефект на инозин монофосфат дехидрогеназата, може да направи интеракција со метаболизмот на азатиоприн што може да доведе до акумулација на 6-метилтиоинозин монофосфат (6-МТИМП), кој е асоциран со појава на миелотоксичност кај пациенти лекувани со азатиоприн. Употребата на пегилирани алфа интерферони и Ребетол истовремено со азатиоприн треба да се избегнува. Во индивидуални случаи каде користа од истовременото давање на Ребетол со азатиоприн го надминува потенцијалниот ризик, се препорачува да се прави постојано хематолошко набљудување за време на истовремената употреба со азатиоприн со цел да се откријат знаците на миелотоксичност, во кој момент терапијата со овие лекови треба да се прекине (видете дел 4.4).

Не се направени студии за интеракција на Ребетол со други лекови, освен со пегинтерферон алфа-2б, интерферон алфа-2б и антациди.

Во фармакокинетичка студија со повеќекратни дози не биле забележани фармакокинетички интеракции помеѓу Ребетол и пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б.

*Антациди*
Биорасположливоста на Ребетол од 600 mg била намалена при истовремено давање со антацид кој содржел магнезиум, алуминиум и симетикон; $AUC_{tf}$ се намалил за 14%. Намалената биорасположливост на рибавирин во оваа студија може да се должи на одложениот транзит на Ребетол или модифицираната pH. Оваа интеракција не се смета за клинички значајна.

*Нуклеозидни аналози*
Употребата на нуклеозидни аналози, како монотерапија или во комбинација со други нуклеозиди, резултирала со ацидоза од млечна киселина. Фармаколошки гледано, Ребетол ги зголемува фосфориланите метаболити на пуринските нуклеозиди *in vitro*. Оваа активност може да го потенцира ризикот од млечно киселинска ацидоза поттикната од пуринските нуклеозидни аналози (т.е диданозин или абакавир). Истовремено давање на Ребетол и диданозин не се препорачува. Постојат сознанија за митохондријална токсичност, особено млечно киселинска ацидоза и панкреатитис, а некои од нив и со фатален исход (видете дел 4.4).
Влошување на состојбата на анемија при земање на Ребетол е забележано кога зидовудин е дел од режимот кој се користи за третман на ХИВ иако точниот механизам не е доволно познат. Истовремената употреба на Ребетол со зидовудин не се препорачува поради зголемениот ризик за анемија (видете дел 4.4). Треба да се земе во предвид замената на зидовудин при комбинација со друг воспоставениот анти-ретровирусен третман (ART). Ова е особено важно за пациентите со постоечка историја за индуцирана анемија со зидовудин.

АГЕНЦИЈА НА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
SHKUP
СКОПЈЕ

Поради долгиот полуживот на Ребетол постои можност за појава на интеракции и до два месеца (пет полуживота за Ребетол) после завршување на терапијата со Ребетол (видете дел 5.2).

Нема докази дека Ребетол реагира со не-нуклеозидните инхибитори на реверзибилна транскриптазата или инхибитори на протеазата.

Во литературата пријавени се спротивставени наоди за истовремената употреба на абакавир и Ребетол. Некои податоци укажуваат дека ХИВ/ХЦВ ко-инфицираните пациенти кои примаат антиретровирусна терапија која содржи абакавир, може да бидат изложени на ризик од понизок степен на одговор кон терапијата со пегилиран интерферон/ Ребетол. Треба да се внимава кога и двата лека се даваат истовремено.

**4.6 Фертилитет, бременост и лактација**

Жени со репродуктивен потенцијал/ контрацепција кај мажи и жени

*Пациенти од женски пол*
Ребетол не смее да го употребуваат бремени жени (видете делови 4.3 и 5.3). Треба да се посвети особено внимание за да се избегне бременоста кај женските пациенти (видете дел 5.3). Терапијата со Ребетол не треба да започне додека не се добие негативен тест за бременост направен пред почетокот на терапијата. Жените кои можат да забременат и нивните партнери треба да употребуваат ефикасни контрацептивни средства за време на терапијата и девет месеци по завршувањето на терапијата; за ова време еднаш месечно треба да се прават рутински тестови за бременост. Доколку сепак жената забремени за време на терапијата или во тие девет месеци по терапијата, на пациентката треба да и се објасни значајниот тератоген ризик од дејството на Ребетол врз фетусот (видете дел 4.4).

*Пациенти од машки пол и нивните партнерки*
Треба да се посвети особено внимание за да се избегне бременоста кај партнерките на пациенти од машкиот пол кои примаат Ребетол (видете делови 4.3, 4.4 и 5.3). Ребетол се акумулира интраклеточно и многу споро се отстранува од телото. Не е познато дали Ребетол кој се содржи во спермата може да го изрази својот тератоген или генотоксичен ефект врз човечкиот ембрион/фетус. Иако постојат податоци за приближно 300 проспективно следени бремености каде родителот бил изложен на Ребетол при што не бил забележан зголемен ризик за малформации во споредба со општата популација, или пак некој посебен пример на малформација, сепак пациентите од машки пол и нивните партнерки треба да се советуваат да употребуваат ефикасни контрацептивни средства за време на и шест месеци после терапијата со Ребетол. За ова време треба да се вршат рутински тестови за бременост. Мажите чии партнерки се бремени треба да употребуваат кондом за да го минимизираат контактот на Ребетол со партнерката.

Бременост
Употребата на Ребетол е контраиндицирана за време на бременост. Во претклинички испитувања се покажало дека Ребетол е тератоген и генотоксичен (видете дел 4.4 и 5.3).

Доење
Не е познато дали Ребетол се излачува преку хуманото млеко. Поради можноста од несакани реакции кај доенчињата, доењето треба да се прекине пред започнување со терапијата.

Фертилитет
*Претклинички податоци*
- Фертилитет: Во студиите со животни, Ребетол имал реверзибилни ефекти врз сперматогенезата (видете дел 5.3).
- Тератогеност: Ребетол покажал значаен тератоген и/или ембриоцидален потенцијал кај сите видови на испитувани животни, кој се манифестирале при многу ниски дози во кои една дваесетина од препорачаната

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

доза за луѓе (видете дел 5.3).
- Генотоксичност: Ребетол ја потикнува генотоксичноста (видете дел 5.3).

**4.7 Ефекти врз способноста за возење и управување со машини**

Ребетол нема или има незначително влијание врз способноста за возење и управување со машини; сепак, другите лекови употребени во комбинација може да имаат ефект. Според тоа, пациентите кај кои за време на терапијата се јавил замор, поспаност или конфузија треба да се предупредат да избегнуваат возење или управување со машини.

**4.8 Несакани дејства**

Преглед на безбедносниот профил

Важен безбедносен проблем на Ребетол е хемолитичката анемија која се јавува за време на првите недели од терапијата. Хемолитичката анемија поврзана со терапијата со Ребетол може да резултира со нарушување на срцевата работа и/или влошување на претходно постоечкото срцево заболување. Кај некои пациенти се јавува зголемување на вредностите на мочната киселина и на индиректниот билирубин како последица на хемолизата.

Несаканите реакции наведени во овој дел примарно потекнуваат од клинички испитувања и/или како несакани реакции од лекот од спонтани пријави кога Ребетол се употребувал во комбинација со интерферон алфа-2б или пегинтерферон алфа-2б.

Употреба на рибавирин во комбинација со директни антивирусни средства (DAA=direct antiviral agents)
Врз основа на прегледот на податоците за безбедност кои произлегуваат од клиничките испитувања кај возрасни со ДАА во комбинација со рибавирин, најчестите несакани рекации кои биле идентификувани како поврзани со рибавирин биле анемија, гадење, повраќање, астенија, замор, несоница, кашлица, диспнеа, пруритус и исип. Со исклучок на анемијата, поголемиот дел од овие несакани реакции не биле сериозни и се повлекле без прекин на терапијата.

Ве молиме да ги погледнете соодветните Збирни извештаи за особините на лековите кои се употребуваат во комбинација со Ребетол за дополнителни несакани ефекти пријавени од овие лекови.

*Возрасни*

*Двојна терапија со пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б*
Безбедноста за употреба на Ребетол капсули е проценета врз основа на податоците од четири клинички студии кај пациенти кои претходно не биле изложени на интерферон (пациенти нетретирани со интерферон): во две студии испитуван е ефектот на Ребетол во комбинација со интерферон алфа-2б, а во две студии бил испитуван ефектот на Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б.

Пациентите кои примале терапија на интерферон алфа-2б и Ребетол после претходен релапс по терапија со интерферон или кои примале терапија за пократок период може да имаат подобар безбедносен профил од оној опишаниот подолу.

Табеларен приказ на несакани реакции кај возрасни

Несаканите дејства наведени во **Табела 5** се базираат врз искуството од клиничките испитувања кај возрасни претходно нелекувани пациенти третирани во времетраење до 1 година и од постмаркетиншката употреба. Во **Табела 5** како референца се наведени и несакани реакции кои генерално се однесуваат на

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

терапија со интерферон, но се пријавени во контекст на терапија на хепатитис Ц (во комбинација со Ребетол). Истотака, погледнете ги Збирните извештаи за особините на лекот во делот за несаканите дејства кои се однесуваат на пегинтерферон алфа-2б и интерферон алфа-2б, поради можното влијание на интерферонската монотерапија. Во рамките на системската класификација на органи, несаканите дејства се наведени според фреквенција користејќи ги следниве категории: многу чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); помалку чести (≥1/1000 до <1/100); ретки (≥ 1/10000 до <1/1000); многу ретки ( <1/10000); непознати.
Во секое групирање според фреквенцијата на јавување, несаканите дејства се прикажани според намалување на сериозноста.

**Табела 5** Пријавени несакани дејства за време на клинички испитувања или со следење по ставање во промет на Ребетол администриран заедно со пегилиран интерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б

| **Системска класа на органи** | **Несакани дејства** |
|---|---|
| **Инфекции и инфестации** | |
| Многу чести: | Вирусна инфекција, фарингитис |
| Чести : | Бактериска инфекција (вклучувајќи сепса), габични инфекции, инфлуенца, инфекции на респираторен тракт, бронхитис, херпес симплекс, синузитис, отитис медиа, ринитис, инфекции на уринарен тракт |
| Помалку чести: | Инфекција на долен дел од респираторен тракт |
| Ретки: | Пневмонија* |
| **Неоплазми: бенигни, малигни и неодредени (вклучително цисти и полипи)** | |
| Чести: | Неодредени неоплазми |
| **Нарушувања на крвен и лимфен систем** | |
| Многу чести: | Анемија, неутропенија |
| Чести: | Хемолитична анемија, леукопенија, тромбоцитопенија лимфаденопатија, лимфопенија |
| Многу ретки: | Апластична анемија* |
| Непознати: | Чиста еритроцитна аплазија, идиопатска тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура |
| **Нарушувања на имуниот систем** | |
| Помалку чести: | Хиперсензитивност на лек |
| Ретки: | Саркоидоза*, ревматоиден артритис (нов или отежнат) |
| Непознати: | Vogt-Koyanagi-Harada синдром, системски lupus erythematosus, васкулитис, акутна хиперсензитивна реакција вклучувајќи уртикарија, ангиоедема, бронхоконстрикција, анафилакса |
| **Ендокрини нарушувања** | |
| Чести : | Хипотиреоидизам, хипертиреоидизам |
| | |
| **Нарушувања на метаболизам и исхрана** | |
| Многу чести: | Анорексија |
| Чести: | Хипергликемија, хиперурикемија, хипокалцемија, дехидратација, зголемен апетит |
| Помалку чести: | Дијабетес мелитус, хипертриглицеридемија * |
| **Психијатриски нарушувања** | |
| Многу чести: | Депресија, анксиозност, емоционална лабилност, инсомнија |
| Чести: | Суицидални идеи, психоза, агресивно однесување, конфузија, вознемиреност, нервоза, променливо расположение, пореметено однесување, нервоза, нарушен сон, намалено либидо апатија, невообичаени соништа, плачење |
| Помалку чести: | Обиди за самоубиство, напади на паника, халуцинации |



АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ ПОМАГАЛА * SHKUP * СКОПЈЕ *

| | |
|---|---|
| Ретки: | Биполарно растројство* |
| Многу ретки: | Самоубиство* |
| Непознати: | Идеи за убиство *, манија*, промени на менталниот статус |
| **Нарушувања на нервниот систем** | |
| Многу чести: | Главоболка, вртоглавица, суви усни, нарушена концентрација |
| Чести: | Амнезија, оштетување на меморијата, синкопа, мигрена, атаксија, парестезија, дисфонија, загуба на вкус, хипоестезија, хиперестезија, хипертонија, сомноленција, нарушување на вниманието, тремор, дисгеузија |
| Помалку чести: | Невропатија, периферна невропатија |
| Ретки: | Напад (конвулзија)* |
| Многу ретки: | Цереброваскуларна хеморагија*, цереброваскуларна исхемија*, енцефалопатија*, полинеуропатија* |
| Непознати: | Фацијална парализа, мононевропатија |
| **Нарушувања на очите** | |
| Чести: | Визуелни нарушувања, заматен вид, конјунктивитис, иритација на очите, болка во очите, ненормални визии, растројство на лакримална жлезда, суво око |
| Ретки: | Ретинални хеморагии*, ретинопатии (вклучувајќи макуларен едем)*, ретинална артериска оклузија*, ретинална венска оклузија*, оптички неврит*, папилоедем*, губење на визуелната острина или видното поле*, ретинални ескудати |
| **Нарушувања на увото и слушниот канал** | |
| Чести: | Вртоглавица, оштетување/загуба на слух, тинитус, болки во увото |
| **Срцеви нарушувања** | |
| Чести: | Палпитации, тахикардија |
| Помалку чести: | Миокардијален инфаркт |
| Ретки: | Кардиомиопатија, аритмија * |
| Многу ретки: | Срцева исхемија* |
| Непознати: | Перикардијален излив *, перикардитис * |
| **Васкуларни нарушувања** | |
| Чести: | Хипотензија, хипертензија, црвенило |
| Ретки: | Васкулитис |
| Многу ретки: | Периферна исхемија* |
| **Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања** | |
| Многу чести: | Диспнеа, кашлање |
| Чести: | Крварење од носот, респираторни нарушувања, конгестија на респираторен тракт, синусна конгестија, назална конгестија, ринореа, зголемена секреција на горните дишни патишта, фаринголарингеална болка, непродуктивна кашлица |
| Многу ретки: | Белодробни инфилтрати*, пневмонитис*, интерстицијален пневмонитис* |
| **Гастроинтестинални нарушувања** | |
| Многу чести: | Дијареа, повраќање, наузеа, стомачна болка |
| Чести: | Улцеративен стоматитис, стоматитис, улцерации во уста, колитис, болка во десниот горен квадрант, диспепсија, гастроезофагеален рефлукс*, глоситис, хеилитис, абдоминална дистензија, кварења на непцата, гингвитис, течна столица, нарушување на забите, констипација, надуеност |
| Помалку чести: | Панкреатитис, орална болка |
| Ретки: | Исхемичен колитис |



АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

| | |
|---|---|
| Многу ретки: | Улцеративен колитис* |
| Непознати: | Периодонтално растројство, дентални нарушувања, пигментација на јазик |
| **Хепатобилијарни нарушувања** | |
| Чести: | Хепатомегалија, жолтица, хипербилирубинемија* |
| Многу ретки: | Хепатотоксичност (вклучувајќи фатални случаи) * |
| **Нарушувања на кожа и поткожно ткиво** | |
| Многу чести: | Алопеција, пруритус, сува кожа, исип |
| Чести: | Псоријаза, напредната псоријаза, егзема, фотосензитивна реакција, макулопапуларен исип, еритематозен исип, ноќно потење, хиперхидроза, дерматитис, акни, фурункулоза, еритема, утрикарија, нарушување на кожата, модрици, зголемено потење, невообичаена текстура на косата, нарушувања на ноктите* |
| Ретки: | Кожна саркоидоза |
| Многу ретки: | Stevens Johnson синдром *, токсична епидермална некролиза*, еритема мултиформе* |
| **Мускулоскелетни и нарушувања на сврзно ткиво** | |
| Многу чести: | Артралгија, миалгија, мускулоскелетна болка |
| Чести: | Артритис, болки во грбот, мускулни грчеви, болка во екстремитет |
| омалку чести: | Болка во коските, мускулна слабост |
| Ретки: | Рабдомиолиза *, миозитис * |
| **Ренални и уринарни нарушувања** | |
| Чести: | Фреквентно уринирање, полиурија, абнормална урина |
| Ретки: | Бубрежна слабост, бубрежна инсуфициенција* |
| Многу ретки: | Нефротски синдром* |
| **Нарушувања на репродуктивен систем и дојки** | |
| Чести: | Женски: аменореја, менорагија, менструални пореметувања, дисменореа, болки во дојките, оваријални нарушувања, вагинални пореметувања.<br>Машки: импотенција, простатитис, еректилна дисфункција<br>Сексуална дисфункција (не специфицирана)* |
| **Општи нарушувања и состојби на местото на администрација** | |
| Многу чести: | Замор, ригор, пирексија, грипозни симптоми, астенија, иритабилност |
| Чести: | Болка во градите, непријатност во градите, периферен едем, малаксаност, невообичаено чувство, жед |
| Помалку чести: | Едем на лицето |
| **Испитувања** | |
| Многу чести: | Намалена тежина |
| Чести: | Срцев шум |

* Бидејќи Ребетол секогаш се препишува со алфа интерферон, наведените несакани реакции кои се јавуваат по ставањето на лекот во промет, не дозволуваат прецизна квантификација на фреквенцијата, фреквенцијата приложена погоре се темели на клиничките испитувања каде се користел Ребетол во комбинација со интерферон алфа-2б (пегилиран или непегилиран)

Опис на селектирани несакани реакции

Кај 30% од пациентите кои примале терапија од Ребетол и пегинтерферон алфа-2б и кај 37% од пациентите кои примале терапија од Ребетол и интерферон алфа-2б забележано е намалување на концентрациите на хемоглобин за > 4 g/dL.
Нивоата на хемоглобин паднале под 10 g/dL кај 14% од возрасните пациенти и кај 7% од децата и

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА * AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE * SHKUP * СКОПЈЕ

адолесцентите кои примале терапија со Ребетол во комбинација било со пегинтерферон алфа-2б или со интерферон алфа-2б.

Повеќето случаи на анемија, неутропенија и тромбоцитопенија биле лесни (СЗО ги оценува со степен 1 или 2). Се појавиле случаи на потешка неутропенија кај пациенти кои примале Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б (СЗО степен 3: 39 од 186 [21%]; и СЗО степен 4: 13 од 186 [7%]); кај 7% од оваа тераписка група била забележана и леукопенија од степен 3 според СЗО.

Кај пациенти кои во клинички студии примале терапија на Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б било забележано покачување на мочната киселина и вредностите на индиректниот билирубин како последица на хемолиза, но четири недели по завршување на терапијата вредностите се вратиле на нормала. Многу мал број од пациентите со покачена мочна киселина, кои примале комбинирана терапија развиле клинички гихт и кај ниеден од нив не требало да се модифицира терапијата или да се исклучат од клиничките студии.

*ХЦВ/ХИВ ко-инфицирани пациенти*
Кај ХЦВ/ХИВ ко-инфицирани пациенти кои примале терапија на Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б, други несакани ефекти (кои не се пријавени кај моно-инфицирани пациенти) регистрирани при изведба на студии со фреквенција > 5% се: орална кандидијаза (14%), стекната липодистрофија (13%), намалување на лимфоцити CD4 (8%), намален апетит (8%), покачување на гама-глутамилтрансфераза (9%), болки во грбот (5%), зголемена амилаза во крв (6%), зголемена млечна киселина во крв (5%), цитолитичен хепатитис (6%), зголемена липаза (6%) и болка во нозете (6%).

*Митохондријална токсичност*
Митохондријалната токсичност и млечнокиселинската ацидоза биле пријавени кај ХИВ-позитивните пациенти кои примале NRTI и Ребетол за ко-ХЦВ инфекција (видете дел 4.4).

*Лабораториски вредности за ХЦВ/ХИВ ко-инфицирани пациенти*
Иако хематолошката токсичност на неутропенија, тромбоцитопенија и анемија е многу по фреквентна кај ХЦВ/ХИВ ко-инфицирани пациенти, повеќето може да се контролираат со модификација на дозата и ретко може да се јави потреба од предвремено прекинување на третманот (видете дел 4.4). Кај пациентите кои примаат Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б почесто биле регистрирани хематолошки абнормалности отколку кај оние кои примаат Ребетол во комбинација со интерферон алфа-2б. Во студијата 1 (видете дел 5.1), кај 4% (8/194) од пациентите биле регистрирани намалени нивоа на апсолутниот број на неутрофили под 500 клетки/mm$^3$, како и намалување на тромбоцитите под 50.000/mm$^3$ кај 4% (8/194) од пациентите кои примале Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б. Анемија (хемоглобин <9,4 g/dl) била забележана кај 12% (23/194) од пациентите третирани со Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б.

*Намалување на лимфоцити CD4*
Третманот со Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б бил асоциран со намалувањето на апсолутниот број на CD4+ клетките во првите 4 недели без редукција на CD4+ клеточниот процент. Намалувањето на бројот на CD4+ клетките било реверзибилно по намалување на дозата или прекинот на терапијата. Употребата на Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б немало видливо негативно влијание врз контролата на ХИВ виремијата за време на терапијата или потоа. Ограничените податоци за безбедноста (N=25) се достапни кај ко-инфицираните пациенти со CD4+ клетки <200/μl (видете дел 4.4).

Ве молиме погледнете го соодветниот Збирен извештај за особините на антивирусните лекови кои се земаат истовремено со терапијата за ХЦВ поради претпазливост и справување на специфичната токсичност за секој лек и можноста за преклопување на токсичноста со Ребетол во комбинација со други лекови.

Педијатриска популација
*Во комбинација со пегинтерферон алфа-2б*
Во клинички студии со 107 деца и адолесценти (од 3 до 17 години) третирани со комбинирана терапија на

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE E SHKUP
СКОПЈЕ

пегинтерферон алфа-2б и Ребетол, била забележана потреба од модификации на дозите кај 25% од пациентите, најмногу поради анемија, неутропенија и намалување на тежината. Генерално профилот на несакани реакции кај деца и адолесценти бил сличен со забележаниот кај возрасните, иако постои педијатриско-специфична оптеретеност поради инхибицијата на растот. За време на комбинираната терапија до 48 недели со пегилиран интерферон алфа-2б и Ребетол, била забележана инхибицијата на растот која резултирала со намалена висина кај некои пациенти (видете дел 4.4). Намалувањето на тежината и инхибицијата на растот биле многу чести за време на третманот (на крајот од третманот, средна вредност на перцентилно намалување во однос на основната вредност за тежината и висината, соодветно било 15 перцентили и 8 перцентили) и брзината на растот била инхибирана (<3$^{тот}$ перцентил кај 70% од пациентите).

На крајот од 24-та недела во периодот на следење пост третманот било забележано средно намалување од основната тежина и висина од 3 и 7 перцентили соодветно, и 20% од децата продолжиле да имаат инхибиција на растот (брзина на растот <3$^{тот}$ перцентил). Деведесет и четири од 107 деца биле вклучени во 5-годишното долгорочно контролно испитување. Ефектите врз растот биле помали кај оние деца лекувани во тек на 24 недели отколку кај оние лекувани 48 недели. Од моментот пред почеток на лекувањето до крајот на долгорочната контрола помеѓу децата лекувани од 24 или 48 недели, перцентилите на висината согласно возраста соодветно се намалила за 1.3 и 9.0 перцентили. Дваесет и четири проценти од децата (11/46) лекувани 24 недели и 40% од децата (19/48) лекувани 48 недели имале >15 перцентили намалување на висината согласно возраста од пред почетокот на лекувањето до крајот на 5-годишната долгорочна контрола во споредба со перцентилите на основната вредност пред лекувањето. Кај единаесет проценти од децата (5/46) лекувани 24 недели и 13% од децата (6/48) лекувани 48 недели било забележано дека имаат намалување од основната вредност пред почеток на лекувањето на >30 перцентили на висината согласно возраста до крајот на 5-годишната долгорочна контрола. Кај тежината, пред почеток на лекувањето до крај на долгорочната контрола, перцентилите за тежина согласно возраста се намалиле за 1.3 и 5.5 перцентили соодветно помеѓу децата лекувани 24 недели или 48 недели. За БМИ, пред почеток на лекувањето до крај на долгорочната контрола, перцентилите за БМИ согласно возраста се намалиле за 1.8 и 7.5 проценти соодветно помеѓу децата лекувани 24 недели или 48 недели. Намалувањето на вкупната висина во првата година од долгорочното следење било најпроминентно во предпубертетските години на децата. Намалувањето на Z поените на висината, тежината и БМИ забележано за време на тераписката фаза во споредба со нормативната популација не се поправила на крајот на периодот на долгорочна контрола кај децата лекувани со терапија од 48 недели (видете дел 4.4).

Во тераписката фаза од оваа студија, најчестите несакани реакции кај сите субјекти биле пирексија (80%), главоболка (62%), неутропенија (33%), замор (30%), анорексија (29%), еритема на местото на инјектирање (29%), Само еден субјект прекинал со терапијата како резултат на несакана реакција (тромбоцитопенија). Повеќето од несаканите реакции пријавени во студијата биле благи или умерени. Кај 7% (8/107) од субјектите биле пријавени тешки несакани реакции кои вклучувале болка на местото на инјектирање (1%), болка во екстремитетите (1%), главоболка (1%), неутропенија (1%), и пирексија (4%). Значајни и итни за третман несакани реакции кои се јавиле кај оваа популација на пациенти биле нервоза (8%), агресија (3%), бес (2%), депресија/депресивно расположение (4%) и хипотиреоидизам (3%), а 5 субјекти примиле третман со левотироксин за хипотиреоидизам/покачено TSH.

*Во комбинација со интерферон алфа-2б*

Во клинички студии со 118 деца и адолесценти (од 3 до 16 години) третирани со комбинирана терапија на интерферон алфа-2б и Ребетол, кај 6% била прекината терапијата поради појава на несакани дејства. Општо земено, профилот на несакани дејства кај ограничена детска и адолесцентна популација која била проучувана бил сличен со оној на возрасните иако постои специфично педијатриска важност во поглед на инхибиција на растот, а исто така за време на терапијата било забележано и перцентилно намалување во висината (просечно перцентилно намалување на брзината на растење од 9%) и тежината (просечно перцентилно намалување од 13%). Во периодот од 3 годишно следење после завршување на третманот, децата имале средна висина од 44 проценти, што припаѓа под средината за нормална популација и помалку од нивната основна висина (48 перцентили). Дваесет (21%) од 97 деца имале >15 перцентили намалување

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

на висината од кои 10 од 20 деца имале >30 перцентили намалување во нивната висина изразена во перцентили од почетокот на третманот до крајот на долгогодишното следење (до 5-тата година). Крајната висина за возраста се достигнала кај 14 од овие деца и покажала дека кај 12 од нив продолжила појавата на дефицит во висина >15 перцентили, во тек на 10 до 12 години по завршување на третманот. За време на комбинираната терапија до 48 недели со интерферон алфа-2б и Ребетол, била забележана инхибицијата на растот која резултирала со намалена крајна висина на возрасен кај некои пациенти. Особено намалувањето на висината во перцентили од основната линија на крајот на долгорочните следења било најистакнато кај децата во предпубертетските години. (видете дел 4.4).

Освен тоа, суицидални идеи и обиди за самоубиство се пријавени почесто отколку кај возрасните пациенти (2,4% во споредба со 1%) за време на терапијата и за време на 6 месеци после терапијата. Како и возрасните пациенти исто така и децата и адолесцентите искусиле други психијатриски несакани дејства (т.е депресија, емоционална лабилност и сомноленција) (видете дел 4.4). Покрај тоа, нарушувања на местото на инјектирање, пирексија, анорексија, повраќање и емоционална лабилност се појавиле почесто кај децата и адолесцентите отколку кај возрасните пациенти. Модификација на дозата била потребна кај 30% од пациентите, најмногу поради анемија и неутропенија.

Табеларна листа на несакани реакции кај педијатриска популација

Несаканите реакции прикажани во **Табела 6** се базирани на искуството од две мултицентрични клинички студии со деца и адолесценти кои користеле Ребетол со интерферон алфа-2б или пегинтерферон алфа-2б. Според органската системска класификација, несаканите реакции се наведени според фреквентноста користејќи ги следниве категории: многу чести (≥ 1/10), чести (≥1/100, <1/10), и помалку чести (≥1/1000, <1/100). Несаканите реакции во групите се наведени според намалување на сериозноста.

**Табела 6** Многу чести, чести и помалку чести несакани дејства пријавени од клинички студии на деца и адолесценти со Ребетол во комбинација со интерферон алфа-2б или пегинтерферон алфа-2б

| **Системска класа на органи** | **Несакани реакции** |
|---|---|
| **Инфекции и инфестации** | |
| Многу чести: | Вирусна инфекција, фарингитис |
| Чести : | Габична инфекција бактериска инфекција, белодробна инфекција, назофарингитис, стрептококен фарингитис, отитис медиа, синузитис, апсцес на заб, инфлуенца, орален херпес, хепрес симплекс, инфекција на уринарен тракт, вагинитис, гастроентеритис |
| Помалку чести: | Пневмонија, аскаријаза, ентеробијаза, херпес зостер, целулитис |
| **Неоплазми: бенигни, малигни и неодредени (вклучително цисти и полипи)** | |
| Чести : | Неодредени неоплазми |
| **Нарушувања на крвен и лимфен систем** | |
| Многу чести: | Анемија, неутропенија |
| Чести : | Тромбоцитопенија, лимфаденопатија |
| **Ендокрини нарушувања** | |
| Многу чести: | Хипотиреоидизам |
| Чести : | Хипертиреоидизам, вирилизам |
| **Нарушувања на метаболизам и исхрана** | |
| Многу чести: | Анорексија, зголемен апетит, намален апетит |
| Чести : | Хипертриглицеридемија, хиперурикемија |
| **Психијатриски нарушувања** | |
| Многу чести: | Депресија, инсомнија, емоционална лабилност |

| | |
|---|---|
| Чести : | Суицидални идеи, агресивно однесување, конфузија, пореметување во афектот, пореметено однесување, агитација, сомнамбулизам, вознемиреност, промени во расположение, немир, нервоза, нарушен сон, абнормални соништа, апатија |
| Помалку чести: | Невообичаено однесување, депресивно расположение, емоционално нарушување, страв, кошмари |
| **Нарушувања на нервниот систем** | |
| Многу чести: | Главоболка, вртоглавица |
| Чести : | Хиперкинезија, тремор, дисфонија, парестезија, хипоестезија, хиперестезија, нарушена концентрација, сомноленција, нарушено внимание, неквалитетен сон |
| Помалку чести: | Неуралгија, летаргија, психомоторна хиперактивност |
| **Нарушувања на очите** | |
| Чести: | Конјунктивитис, болка во очите, пореметен вид, пореметување на солзната жлезда |
| Помалку чести : | Конјунктивална хеморагија, очен пруритус, кератитис, заматен вид, фотофобија |
| **Нарушувања на увото и лавиринт на увото** | |
| Чести : | Вртоглавица |
| **Срцеви нарушувања** | |
| Чести : | Тахикардија, палпитации |
| **Васкуларни нарушувања** | |
| Чести : | Бледило, црвенило |
| Помалку чести: | Хипотензија |
| **Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања** | |
| Чести : | Диспнеја, тахипнеа, крварење од носот, кашлање, назална конгестија, назална иритација, ринореа, кивање, фаринголарингеална болка |
| Помалку чести: | Свирење во градите, назална непријатност |
| **Гастроинтестинални нарушувања** | |
| Многу чести: | Абдоминална болка, болки во горниот дел на стомакот, повраќање, пролив, гадење |
| Чести : | Улцерации во уста, улцеративен стоматитис, стоматитис, афтозен стоматитис, диспепсија, хелиоза, глоситис, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушување, гастроинтестинални нарушувања, опстипација, течна столица, забоболка, нарушување на забите, стомачна непријатност, орална болка |
| Помалку чести: | Гингивитис |
| **Хепатобилијарни нарушувања** | |
| Чести : | Абнормална функција на хепар |
| Помалку чести: | Хепатомегалија |
| **Нарушувања на кожа и поткожно ткиво** | |
| Многу чести: | Алопеција, исип |
| Чести : | Пруритус, фотосензитивна реакција, макулопапуларен исип, егзема, хиперхидроза, акни, нарушување на кожата, нарушување на покни, дисколорација на кожата, сува кожа, еритема, мозолици |
| Помалку чести: | Нарушена пигментација, атопичен дерматитис, кожна ексфолијација |
| **Мускулоскелетни и нарушувања на сврзно ткиво** | |

| | |
|---|---|
| Многу чести: | Артралгија, миалгија, мускулоскелетна болка |
| Чести : | Болка во екстремитетите, болка во грбот, мускулна контрактура |
| **Ренални и уринарни нарушувања** | |
| Чести : | Енурезис, нарушено мокрење, уринарна инконтиненција, протеинурија |
| **Нарушувања на репродуктивен систем и дојки** | |
| Чести : | Женски: аменореја, менорагија, менструални пореметувања, вагинални пореметувања.<br>Машки: болка во тестисите |
| Помалку чести: | Женски: дисменореа |
| **Општи нарушувања и состојби на местото на администрација** | |
| Многу чести: | Замор, ригор, пирексија, грипозни симптоми, астенија, малаксаност, иритабилност |
| Чести : | Градна болка, оток, болка, чувство на студ |
| Помалку чести: | Непријатност во градите, фацијална болка |
| **Испитувања** | |
| Многу чести: | Намален степен на раст (намалена висина и/или тежина според возраст) |
| Чести : | Покачен тиреоидно-стимулирачки хормон во крвта, зголемен тиреоглобулин |
| Помалку чести: | Позитивни анти-тиреоидни антитела |
| **Повреда, труење и процедурални компликации** | |
| Чести : | Лацерација на кожата |
| Помалку чести: | Контузија |

Повеќето од промените на вредностите од лабораториските резултати кај Ребетол/пегинтерферон алфа-2б во клиничките студии биле лесни или умерени. Намалувањето на хемоглобинот, белите крвни клетки, тромбоцитите, неутрофилите и зголемувањето на билирубинот укажува на потреба од редукција на дозата или прекинување на терапијата (видете дел 4.2). Иако биле забележани промени на вредностите од лабораториските тестови кај некои пациенти третирани со Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б во клиничките испитувања, вредностите се вратиле во нормала за неколку недели по завршетокот на терапијата.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителните несакани реакции по одобрувањето на лекот е важно. Овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Здравствените работници се молат да пријавуваат било какви несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/.

**4.9 Предозирање**

Во клинички студии со Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б, било пријавено максимално предозирање со доза од 4 g на Ребетол (50 x 200 mg капсули) и 39 MIU од интереферон алфа-2б (13 супкутани инјекции секоја од 3 MIU) земена во еден ден од страна на пациент кој пробал да се самоубие. Пациентот бил два дена на интензивна нега за кое време не биле забележани никакви несакани дејства од предозирањето.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * SHKUP * СКОПЈЕ

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотераписка група: Антивиротици за системска употреба, антивиротици за третман на инфекции со ХЦВ, АТС ознака: J05AP01.

Механизам на дејство
Рибавирин (Ребетол) е синтетички нуклеозиден аналог кој покажал *in vitro* активност против некои РНК и ДНК вируси. Механизмот со кој Ребетол во комбинација со други лекови ги остварува своите ефекти против ХЦВ е непознат. Пероралните формулации за монотерапија со Ребетол биле испитани како терапија за хроничен хепатитис Ц во неколку клинички студии. Резултатите од овие студии покажале дека монотерапијата со Ребетол нема ефект врз елиминацијата на хепатитис вирусот (ХЦВ-РНК) или врз подобрување на хепаталната хистолошка слика по 6 до 12 месеци на терапија и 6 месеци потоа (follow-up).

Клиничка ефикасност и безбедност
Ребетол во комбинација со директни антивиротични средства (ДАА):
Ве молиме погледнете го Збирниот извештај за особините на лекот за соодветното директно антивиротично средство за комплетен опис на клиничките податоци за оваа комбинација.
Само описот за употреба на Ребетол од првичниот развој со (пег)интерферон алфа-2б е опишан во моменталниот Збирен извештај за особините на лекот.

*Двојна терапија со пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б*
Употребата на Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б бил евалуиран во бројни клинички студии. Погодните пациенти за овие студии имале хроничен хепатитис Ц потврдено со позитивен наод на ХЦВ-РНК полимераза верижна реакција (PCR) (>30 IU/mL), биопсија на хепар со соодветна хистолошка дијагноза за хроничен хепатитис без друга причина за хроничен хепатитис и ненормални серумски вредности за АЛТ.

*Нетретирани пациенти*
Во три студии била испитувана употребата на интерферон кај нетретирани пациенти, во две употребата на Ребетол + интерферон алфа-2б (C95-132 и I95-143) и во една употребата на Ребетол + пегинтерферон алфа-2б (C/I98-580). Во сите испитувања терапијата траела една година со период на следење од шест месеци потоа. Одржливиот одговор на крајот од периодот на следење бил значајно зголемен поради додавањето на Ребетол кон интерферон алфа-2б (41% наспроти 16%, p< 0,001).

Во клиничките студии C95-132 и I95-143, комбинираната терапија на Ребетол + интерферон алфа-2б се покажала како значително поефикасна во споредба со монотерапијата на интерферон алфа-2б (удвојување на одржливиот одговор). Комбинираната терапија исто така го намалила степенот на повторување на болеста. Ова било така за сите ХЦВ генотипови, особено, генотип 1, каде процентот на повторување на болеста бил намален за 30% споредено со монотерапијата со интерферон алфа-2б.

Во клиничката студија C/I98-580, 1.530 нетретирани пациенти за време од една година примале терапија според следниве комбинирани режими:
- Ребетол (800 mg/ден) + пегинтерферон алфа-2а (1,5 микрограми/kg/неделно) (n = 511).
- Ребетол (1.000/1.200 mg/ден) + пегинтерферон алфа-2б (1,5 микрограми/kg/неделно за време на еден месец, а потоа 0,5 микрограми/kg/неделно за 11 месеци) (n = 514).

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА СКОПЈЕ

- Ребетол (1.000/1.200 mg/ден) + интерферон алфа-2б (3 MIU три пати неделно) (n = 505).

Во оваа студија, комбинацијата на Ребетол и пегинтерферон алфа-2б (1,5 микрограми/kg/неделно) била значително поефикасна од комбинацијата на Ребетол и интерферон алфа-2б, особено кај пациентите инфицирани со Генотип 1. Одржливиот одговор бил оценет според степенот на одговор по шест месеци од престанокот на терапијата.

ХЦВ генотипот и основното вирусно оптоварување се прогностички фактори за кои е познато дека влијаат врз степенот на одговор. Сепак, се покажало дека степените на одговор во оваа студија зависат и од дозата на Ребетол дадена во комбинација со пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б. Кај оние пациенти кои примале > 10,6 mg/kg Ребетол (800 mg за типичен пациент од 75 kg), без разлика на генотипот или вирусното оптоварување, степенот на одговор бил значително поголем отколку кај пациентите кои примале ≤ 10,6 mg/kg на Ребетол (**Табела 7**), додека степенот на одговор кај пациентите кои примале > 13,2 mg/kg на Ребетол бил дури и поголем.

**Табела 7** Одржливи степени на одговор со Ребетол + пегинтерферон алфа-2б (според доза на Ребетол [mg/kg], генотип и вирусно оптоварување)

| **ХЦВ генотип** | Доза на Ребетол (mg/kg) | P 1.5/R | P 0.5/R | I/R |
|---|---|---|---|---|
| **Сите генотипови** | **Сите** | **54 %** | **47 %** | **47 %** |
| | ≤ 10,6 | 50 % | 41 % | 27 % |
| | > 10,6 | 61 % | 48 % | 47 % |
| **Генотип 1** | **Сите** | **42 %** | **34 %** | **33 %** |
| | ≤ 10,6 | 38 % | 25 % | 20 % |
| | > 10,6 | 48 % | 34 % | 34 % |
| Генотип 1 ≤ 600.000 IU/mL | Сите | 73 % | 51 % | 45 % |
| | ≤ 10,6 | 74 % | 25 % | 33 % |
| | > 10,6 | 71 % | 52 % | 45 % |
| Генотип 1 > 600.000 IU/mL | Сите | 30 % | 27 % | 29 % |
| | ≤ 10,6 | 27 % | 25 % | 17 % |
| | > 10,6 | 37 % | 27 % | 29 % |
| **Генотип 2/3** | **Сите** | **82 %** | **80 %** | **79 %** |
| | ≤ 10,6 | 79 % | 73 % | 50 % |
| | > 10,6 | 88 % | 80 % | 80 % |

P 1.5/R Ребетол (800 mg) + пегинтерферон алфа-2б (1,5 микрограм/kg)
P 0.5/R Ребетол (1.000/1.200 mg) + пегинтерферон алфа-2б (1,5 до 0,5 микрограм/kg)
I/R Ребетол (1.000/1.200 mg) + интерферон алфа-2б (3 MIU)

Во посебна студија, 224 пациенти со генотип 2 или 3 примале пегинтерферон алфа-2б, 1.5 микрограми/kg поткожно, еднаш неделно, во комбинација со рибавирин 800 mg – 1.400 mg перорално во тек на 6 месеци (врз основа на телесната тежина, само три пациенти кои тежеле > 105 kg, ја примиле дозата од 1.400 mg) (**Табела 8**). 24 % од пациентите имале премостувачка фиброза и цироза (Knodell 3/4).

**Табела 8.** Виролошки одговор на крај на терапијата, одржан виролошки одговор и релапс според ХЦВ генотип и вирусно оптоварување*

| | Ребетол 800 – 1.400 mg/ден + пегинтерферон алфа-2б 1.5 микрограми/kg/ еднаш неделно | | |
|---|---|---|---|
| | Одговор на крај на терапијата | Одржан виролошки одговор | Релапс |
| **Сите субјекти** | **94 % (211/224)** | **81 % (182/224)** | **12 % (27/224)** |
| **ХЦВ 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)** |

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА * SHKUP * СКОПЈЕ *

| | | | |
|---|---|---|---|
| **ХЦВ 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)** |

* Секој субјект кај кого не може да се одреди нивото на ХЦВ-РНК во 12 недела од периодот на следење по терапијата и кај кого недостасуваат податоци во 24 недела од овој период се смета дека има соодветен одржан одговор. Секој субјект кај кого недостасуваат податоци во и по 12 недела од периодот на следење по терапијата се смета дека нема одржан одговор до 24 недела од овој период.

Шестмесечниот период на терапија во оваа студија подобро се одликувал со подобра поднесливост за разлика од едно годишниот период на терапија применет во пивот клиничките студии; потребата за прекин на терапијата биле кај 5% наспроти 14%, а за прилагодување на дозата 18% наспроти 49% од испитаниците.

Во некомпаративна студија, 235 пациенти со генотип 1 и ниско вирусно оптоварување (< 600.000 IU/ml) примале пегинтерферон алфа-2б 1,5 микрограми/kg супкутано еднаш неделно во комбинација со Ребетол во доза прилагодена на тежината. Сé вкупната стапка на одржлив виролошки одговор после 24 неделен период на терапија била 50%. 41% од субјектите (97/235) имале недетектибилни плазма нивоа за ХЦВ-РНК на 4тата недела и 24тата недела од терапијата. Во оваа подгрупа, стапката на одржлив виролошки одговор била 92% (89/97). Високата стапка на одржлив виролошки одговор во оваа подгрупа се идентификува со меѓуанализа (n = 49) и проспективно се потврдува (n = 48).
Ограничени поранешни податоци индицираат дека третман во тек на 48 недели може да биде поврзан со повисока стапка на одржан виролошки одговор (11/11) и со низок ризик од релапс (0/11 во споредба со 7/96 при 24-неделен третман).

Во голема рандомизирана студија била споредува ефикасноста и безбедноста од 48 неделниот третман со два режима на пегинтерферон алфа-2б/Ребетол [пегинтерферон алфа-2б 1.5 μg/kg и 1μg/kg супкутано еднаш неделно двете во комбинација со Ребетол од 800 до 1400 mg п.о. дневно (во две поделени дози)] и пегинтерферон алфа-2а од 180 μg поткожно, еднаш неделно, со рибавирин 1000 до 1200 mg п.о. дневно (во две поделени дози) кај 3070 нетретирани возрасни пациенти со хроничен хепатитис Ц генотип 1. Одговорот на третманот се мерел според Одржливиот Виролошки Одговор (SVR=Sustained Virological Response) кој е дефиниран како недетектирана ХЦВ-РНК во 24 тата недела по третманот (види **Табела 9**)

**Табела 9** Вирусниот одговор до 12-та недела на третманот, одговорот на крајот од третманот, степен на релапс* и Одржан Виролошки Одговор (SVR)

| Третирана група | % (број) на пациенти | | |
|---|---|---|---|
| | Пегинтерферон алфа-2b 1.5 μg/kg + Ребетол | Пегинтерферон алфа -2b 1 μg/kg + Ребетол | Пегинтерферон алфа -2a 180 μg + рибавирин |
| недетектирана ХЦВ-РНК во 12 тата недела од третманот | 40 (407/1,019) | 36 (366/1,016) | 45 (466/1,035) |
| Одговорот на крај од третманот* | 53 (542/1,019) | 49 (500/1,016) | 64 (667/1,035) |
| Релапс* | 24 (123/523) | 20 (95/475) | 32 (193/612) |
| SVR* | 40 (406/1,019) | 38 (386/1,016) | 41 (423/1,035) |
| SVR кај пациенти со недетектирана ХЦВ-РНК во 12 тата недела од третманот | 81 (328/407) | 83 (303/366) | 74 (344/466) |

* ХЦВ-РНК PCR assay, со низок лимит на квантификација од 27 IU/ml
Недостатокот на ран виролошки одговор до 12-та недела од третманот (одредено присуство на ХЦВ-РНК со < 2 $\log_{10}$ редукција од граничните вредности) било критериум за прекинување на третманот.

Кај сите овие третирани групи нивото на одржливиот виролошки одговор бил сличен. Кај пациентите со афро-американско потекло (за кое се знае дека е со споменат прогностички фактор за HCV ерадикација), третманот со пегинтерферон алфа-2б (1,5 μg/kg)/Ребетол комбинирана терапија резултира со повисоко ниво на одржлив виролошки одговор споредено со третманот со пегинтерферон алфа-2б во доза од 1 μg/kg. При

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * SHKUP * СКОПЈЕ

примена на пегинтерферон алфа-2б во доза од 1.5 μg/kg плус Ребетол нивото на одржливиот виролошки одговор бил понизок кај пациентите со цироза, пациентите со нормално ниво на АЛТ, кај пациентите со гранично вирусно оптоварување > 600,000 IU/ml и кај пациентите >40 години. Кај пациентите од белата раса било забележано повисоко ниво на одржлив виролошки одговор во однос на афро-американската популација. Кај пациентите со недетектирана ХЦВ-РНК на крајот од третманот, процентот на релапс бил 24%.

*Предвидување на одржливиот виролошки одговор кај претходно нетретираните пациенти*
Виролошкиот одговор до 12 недела се дефинира како најмалку 2-log вирусно оптоварување или недетектирачки нивоа на ХЦВ-РНК. Виролошкиот одговор до 4-тата недела е дефиниран како најмалку 1-log намалување или недетектирачки нивоа на ХЦВ-РНК. Овие временски точки (4-та недела од третман и 12 недела од третман) се покажале како предвидувачки за одржлив одговор (**Табела 10**).

**Табела 10** Предвидувачка вредност на виролошкиот одговор при терапија со пегинтерферон алфа-2б 1.5 μg/kg/Ребетол 800-1,400 mg Комбинирана Терапија

| | **Негативен** | | | **Позитивен** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Нема одговор во неделите на третман | Нема одржлив одговор | Предвидлива вредност | Одговор во неделите на третман | Одржлив одговор | Предвидлива вредност |
| **Генотип 1*** | | | | | | |
| ***До 4та недела**** **(n= 950)** | | | | | | |
| ХЦВ-РНК негативен | 834 | 539 | **65%** (539/834) | 116 | 107 | **92%** (107/116) |
| ХЦВ-РНК негативен или ≥ 1 log намалување на нивото на вирулентност | 220 | 210 | **95%** (210/220) | 730 | 392 | **54%** (392/730) |
| ***До 12та недела**** **(n= 915)** | | | | | | |
| ХЦВ-РНК негативен | 508 | 433 | **85%** (433/508) | 407 | 328 | **81%** (328/407) |
| ХЦВ-РНК негативен или ≥ 2 log намалување на нивото на вирулентност | 206 | 205 | **N/A**† | 709 | 402 | **57%** (402/709) |
| **Генотип 2, 3**** | | | | | | |
| ***До 12та недела (n=215)*** | | | | | | |
| ХЦВ-РНК негативен или ≥ 2 log намалување на нивото на вирулентност | 2 | 1 | **50%** (1/2) | 213 | 177 | **83%** (177/213) |

*Генотип 1 примаат 48 неделна терапија

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

**Генотип 2,3 примаат 24 неделна терапија

***Презентираните резултати се од еден конкретен период. Пациентот може да нема или да има различни резултати за 4тата или 12та недела.

†Овие критериуми се искористени во протокол: Ако во 12та недела ХЦВ-РНК е позитивно и <2 $log_{10}$ намалено од граничните вредности, кај пациентите треба да се прекине терапијата. Ако во 12-та недела ХЦВ-РНК е позитивно и е намалено за ≥2 $log_{10}$ од граничните вредности, тогаш треба повторно да се измери нивото на присуство на ХЦВ-РНК во 24-тата недела и доколку резултатите се позитивни, пациентот треба да престане со терапија.

*HCV/HIV ко-инфицирани пациенти*

Биле изведени две студии кај пациенти со ХИВ/ХЦВ коинфекција. Одговорот на третманот и за двете студии е претставен во **Табела 11**. Студијата 1 (RIBAVIC; P01017) била рандомизирана, мултицентрична студија во која биле вклучени 412 претходно нетретирани возрасни пациенти со хроничен хепатитис Ц и ХИВ. Пациентите наизменично примале или Ребетол (800 mg/ден) плус пегинтерферон алфа-2б (1,5 µg/kg/неделно) или Ребетол (800 mg/ден) плус интерферон алфа-2б (3MIU TIW) во тек на 48 недели со период на следење од 6 месеци. Студијата 2 (P02080) била рандомизирана, моноцентрична студија во која биле вклучени 95 претходно нетретирани возрасни пациенти со хроничен хепатитис Ц кои биле ко-инфицирани со ХИВ. Пациентите наизменично примале или Ребетол (800-1200mg/ден врз основа на телесната тежина) плус пегинтерферон алфа-2б (100 или 150 µg/недела врз основа на телесната тежина) или Ребетол (800-1200mg/ден врз основа на телесната тежина) плус интерферон алфа-2б (3 MUI TIW). Времетраењето на терапијата било 48 недели со период на следење од 6 месеци, со исклучок на пациентите инфицирани со генотип 2 или 3 и ниво на вирусно оптоварување < 800,000 IU/ml (Amplicor) кои биле третирани за 24 недели со период на следење од 6 месеци.

**Табела 11** Одржлив виролошки одговор базиран на генотипот по Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б кај ХЦВ/ХИВ ко-инфицирани пациенти

| | **Студија 1**[1] | | | **Студија 2**[2] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ребетол (800 mg/ден) + пегинтерферон алфа-2b (1.5 µg/kg/неделно) | Ребетол (800 mg/ден) + Интерферон алфа-2b (3 MIU TIW) | p вредност[a] | Ребетол(800-1,200mg/ден)[d] + пегинтерферон-алфа-2b (100 or 150[c] µg/неделно) | Ребетол (800-1,200 mg/ден)[d] + interferon alfa-2b (3 MIU TIW) | p вредност[b] |
| сите | 27 % (56/205) | 20 % (41/205) | 0.047 | 44 % (23/52) | 21 % (9/43) | 0.017 |
| Генотип 1, 4 | 17 % (21/125) | 6 % (8/129) | 0.006 | 38 % (12/32) | 7 % (2/27) | 0.007 |
| Генотип 2, 3 | 44 % (35/80) | 43 % (33/76) | 0.88 | 53 % (10/19) | 47 % (7/15) | 0.730 |

MIU = милион интернационални единици; TIW = три пати неделно.

a: p вредност базирана на Cochran-Mantel Haenszel Chi square тестот.

b: p вредност базирана на chi-square тестот.

c: лица < 75 kg примаат 100 µg/неделно пегинтерферон алфа-2b и лица ≥ 75 kg примаат 150 µg/неделно пегинтерферон алфа-2b .

d: Дозирањето на Ребетол било 800 mg за пациенти < 60 kg, 1,000 mg за пациенти 60-75 kg, и 1,200 mg за пациенти > 75 kg.

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

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

*Хистолошки одговор*

Пред и после третманот во Студија 1 била направена биопсија на црниот дроб кај 210 од 412 лица (51%). Metavir резултатите и Ishak степенот се намалиле кај лицата третирани со Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б. Овој пад била значаен кај пациентите со одговор (-0,3 за Metavir и -1,2 за Ishak) и стабилен (-0,1 за Metavir и -0,2 за Ishak) за разлика од пациентите каде не бил регистриран одговор на терапијата. Во однос на активноста, околу една третина од пациентите каде бил регистриран поволен тераписки одговор било забележано подобрување и кај никого не биле забележани знаци не влошување. Во однос на фиброзата забележана во оваа студија немало подобрување. Стеатозата била значително подобрена кај пациентите инфицирани со ХЦВ Генотип 3.

*Претходно третирани пациенти*

- Повторениот третман со оваа терапија по претходно неуспешна терапија (релапс и пациенти каде не бил забележан соодветен одговор на примената на терапијата) со пегинтерферон алфа-2б во комбинација со Ребетол:

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Кај некомпаративна студија, 2,293 пациенти со умерена до тешка фиброза кои не реагирале на претходниот третман со комбинацијата алфа интерферон/рибавирин биле повторно третирани со пегинтерферон алфа-2б, 1.5 микрограми/kg супкутано, еднаш неделно, во комбинација со Ребетол прилагоден според тежината. Рефрактерноста на претходната терапија била дефинирана како релапс или отсуство на тераписки одговор (ХЦВ-РНК позитивно на крајот од најмалку 12-неделниот третман).

Пациентите кои биле ХЦВ-РНК негативни по 12-неделниот третман продолжиле со третманот до 48 недели и биле следени уште 24 недели по третманот. Одговорот во 12-тата недела бил дефиниран како недетектирано присуство на ХЦВ-РНК после 12 неделниот третман. Одржливиот Виролошки Одговор (SVR) е дефиниран како недетектирана ХЦВ-РНК во 24-тата недела по третманот. (**Табела 12**)

**Табела 12** Стапки на одговор на повторен третман при првично неуспешна терапија

| | Пациенти со недетектирана ХЦВ-РНК во 12-та недела од третманот и SVR после повторниот третман | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | интерферон алфа/рибавирин | | пегинтерферон алфа/рибавирн | | Вкупна популација* |
| | Одговор недела 12 % (n/N) | SVR % (n/N) 99% CI | Одговор недела 12 % (n/N) | SVR % (n/N) 99% CI | SVR % (n/N) 99 % CI |
| Севкупно | 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 |
| Претходен одговор | | | | | |
| Релапс | 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 |
| Генотип 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 |
| Генотип 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 |
| Генотип 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 |
| Генотип 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 |
| Генотип | | | | | |
| 1 | 30.2 (343/1,135) | 51.3 (176/343) 44.4, 58.3 | 23.0 (162/704) | 42.6 (69/162) 32.6, 52.6 | 14.6 (270/1,846) 12.5, 16.7 |
| 2/3 | 77.1 (185/240) | 73.0 (135/185) 64.6, 81.4 | 75.6 (96/127) | 63.5 (61/96) 50.9, 76.2 | 55.3 (203/367) 48.6, 62.0 |
| 4 | 42.5 (17/40) | 70.6 (12/17) 42.1, 99.1 | 44.4 (12/27) | 50.0 (6/12) 12.8, 87.2 | 28.4 (19/67) 14.2, 42.5 |
| METAVIR Фиброза резултати | | | | | |
| 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, 73.3 | 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 | 20.7 (24/116) | 44.8 (52/116) 32.9, 56.7 | 16.5 (159/966) 13.4, 19.5 |

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА ... SHKUP ... СКОПЈЕ

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Основно вирусно оптоварување | | | | | |
| HVL (>600,000 IU/ml) | 32.4 (280/864) | 56.1 (157/280)<br>48.4, 63.7 | 26.5 (152/573) | 41.4 (63/152)<br>31.2, 51.7 | 16.6 (239/1,441)<br>14.1, 19.1 |
| LVL (≤600,000 IU/ml) | 48.3 (269/557) | 62.8 (169/269)<br>55.2, 70.4 | 41.0 (118/288) | 61.0 (72/118)<br>49.5, 72.6 | 30.2 (256/848)<br>26.1, 34.2 |

NR (Non-responder): Пациенти кои не реагираат на терапијата дефинирани како серум/плазма ХЦВ-РНК позитивни на крајот од минимум 12 неделен третман. Плазма ХЦВ-РНК е мерен со assay квантитативна полимераза верижна реакција базирана на истражувања од страна на централна лабораторија

*Обидот за третман на населението вклучува 7 пациенти за кои барем 12 недели од претходна терапија не може да биде потврдена.

Генерално околу 36% (821/2,286) од пациентите имале недетектирачко плазма ниво на ХЦВ-РНК во 12-тата недела од терапијата одредено со примена на тестови базирани на истражувањето (граница на детекција 125 IU/ml). Во оваа подгрупа, имало 56% (463/823) стапка на одржан виролошки одговор. Кај пациентите кои претходно не реагирале на терапијата со непегилиран интерферон или пегилиран интерферон и кои биле негативни во 12-тата недела, одржливите нивоа биле 59% и 50% соодветно. Од 480 пациенти со >2 log вирална редукција, но со детектибилни нивоа на вирус во 12-та недела, терапијата била продолжена кај 188 пациенти. Кај тие пациенти SVR била 12%.

Пациентите кои што претходно не одговориле соодветно на терапијата со пегилиран интерферон алфа/рибавирин биле со помала веројатност да постигнат тераписки одговор на повторен третман во 12-та недела во споредба со пациентите оние кои не одговориле на терапијата со непегилиран интерферон алфа/рибавирин (12,4% наспроти 28.6%). Сепак, при постигнување на одговор во 12-та недела, постоела мала разлика во SVR без разлика на претходниот третман или претходниот одговор.

- Повторен третман кај пациентите со релапс со Ребетол и интерферон алфа-2б комбиниран третман

Во две студии била испитувана употребата на Ребетол и интерферон алфа-2б комбинираниот третман кај пациенти со релапс (C95-144 и I95-145); 345 пациенти со хроничен хепатитис кои имале релапс после претходна терапија со интерферон биле третирани 6 месеци со 6 месечен период на следење потоа. Комбинираната терапија со Ребетол и интерферон алфа-2б резултирала со одржлив виролошки одговор кој бил десет-пати повисок од онаа со интерферон алфа-2б применет како монотерапија (49% наспроти 5%, p < 0,0001). Овој поволен ефект бил одржлив без разлика на стандардните предвидувања за одговор на интерферон алфа-2б како вирусно ниво, ХЦВ генотип и хистолошката фаза.

Податоци за долгорочна ефикасност - Возрасни

Во две долгорочни студии биле вклучени 1.071 пациенти, и 567 пациенти после терапија од претходни студии со непегилиран интерферон алфа-2б (со или без Ребетол) и пегилиран интерферон алфа-2б (со или без Ребетол) соодветно. Целта на студиите била да се одреди трајноста на одржливиот виролошки одговор (SVR) и да се процени влијанието на о продолженото вирално отсуство врз клиничките исходи. Најмалку 5 годишното следење било завршено после третманот на 462 и 327 пациенти соодветно. Кај дванаесет од 492 и само кај 3 од 366 пациенти со одржан одговор се јавил релапс за време на студијата.

Каплан-Маер скалата за континуиран одржан тераписки одговор во тек на 5 години е 97% (95% CI: 95-99%) за пациенти кои примаат непегилиран интерферон алфа-2б (со или без Ребетол), и е 99% (95% CI: 98-100%) за пациенти кои примаат пегилиран интерферон алфа-2б (со или без Ребетол).

Одржливиот виролошки одговор после терапија на хроничен ХЦВ со интерферон алфа-2б (пегилиран или непегилиран, со или без Ребетол) доведува до долготраен клиренс на вирусот што овозможува резолуција на хепаталната инфекција и клиничко излекување на хроничниот ХЦВ. Сепак, ова не ја исклучува појавата на хепатални пореметувања кај пациенти со цироза (вклучувајќи хепатокарцином).

Педијатриска популација

Клиничка безбедност и ефикасност

*Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б*

Деца и адолесценти на возраст од 3 до 17 години со компензиран хроничен хепатитис Ц и детектирачки ХЦВ-РНК биле вклучени во мултицентрична студија и третирани со Ребетол 15mg/kg/ден плус пегилиран

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKSORE SHKUP СКОПЈЕ

интерферон алфа-2б 60 μg/m$^2$ еднаш неделно за 24 до 48 недели, врз основа на ХЦВ генотипот и степенот на вирусно оптоварување. Сите пациенти биле следени 24 недели по третманот. Третманот го примиле 107 пациенти од кои 52% биле жени, 89% испитаници од белата раса, 67% со ХЦВ генотип 1 и 63% < 12 годишна возраст. Вклучената популација главно се состоела од деца со лесен до умерен хепатитис Ц. Поради недостаток од податоци за тешка прогресија на болеста кај деца и поради можноста од несакани дејства, односот корист/ризик од комбинацијата на Ребетол и пегилиран интерферон алфа-2б треба внимателно да се земе во предвид (видете дел 4.1, 4.4 и 4.8).
Резултатите од студијата се сумирани во **табела 13.**

**Табела 13** Ниво на одржлив виролошки одговор (n[a,b] (%))кај претходно нетретирани деца и адолесценти по генотип и траење на третманот –Сите субјекти
n = 107

| | **24 недели** | **48 недели** |
|---|---|---|
| Сите генотипови | 26/27 (96 %) | 44/80 (55 %) |
| Генотип 1 | - | 38/72 (53 %) |
| Генотип 2 | 14/15 (93 %) | - |
| Генотип 3[c] | 12/12 (100 %) | 2/3 (67 %) |
| Генотип 4 | - | 4/5 (80 %) |

a: Одговорот на третманот бил дефиниран како недетектибилен ХЦВ-РНК во 24 недела по третманот, долна граница на детекција = 125 IU/ml.

b: n = број на лица кои одговориле на терапијата/број на лица со даден генотип, и доделено времетраење на третманот.

c: Пациенти со генотип 3 ниско вирално ниво (< 600,000 IU/ml) за примање 24 недели од третманот додека оние со генотип 3 и високо вирално ниво (≥ 600,000 IU/ml) биле за примање 48 неделен третман.

*Ребетол во комбинација со интерферон алфа-2б*
Децата и адолесцентите на возраст од 3-16 години со компензиран хроничен хепатитис Ц и детектибилни ХЦВ-РНК (оценети од централната лабораторија користејќи RT-PCR assay) биле вклучени во две мултицентрични студии и примале Ребетол 15 mg/kg на ден плус интерферон алфа-2б 3 MIU/m$^2$ 3 пати неделно за една година со 6 месечен период на следење по третманот. Од вклучените 118 пациенти: 57% од машки пол, 80% од белата раса, и 78% генотип 1, 64% ≤ 12 годишна возраст. Вклучената популација се состоела главно од деца со благ до умерен хепатитис Ц. Во двете мултицентрични студии, нивото на одржливиот виролошки одговор кај децата и адолесцентите било слично со она кај возрасните. Поради малкуте податоци добиени од овие две мултицентрични студии за деца со тешка прогресија на болеста, и потенцијалот за несакани ефекти, односот корист/ризик комбинацијата од Ребетол и интерферон алфа-2б треба внимателно да се користи кај оваа популација (видете дел 4.1, 4.4 и 4.8). Резултатите од студијата се сумирани во **Табела 14**.

**Табела 14** Одржлив виролошки одговор кај претходно нетретирани деца и адолесценти

| | **Ребетол 15 mg/kg/ден + Интерферон алфа-2b 3 MIU/m$^2$** 3 пати неделно |
|---|---|
| Севкупен одговор[a] (n = 118) | 54 (46 %)* |
| Генотип 1 (n = 92) | 33 (36 %)* |
| Генотип 2/3/4 (n = 26) | 21 (81 %)* |

*Број (%) на пациенти
a. Дефинирано како ХЦВ-РНК под лимитот на детекција користејќи RT-PCR assay базирано на истражување на крајот на третманот и после истиот.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Податоци за долгорочна ефикасност
*Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б*

По петгодишното долготрајно следење, во друга студија биле опфатени 94 педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Ц по третманот во мултицентрично испитување. Од овие, шеесет и три биле со одржлив одговор. Целта на студијата била годишно да се оцени трајноста на одржлив виролошки одговор (SVR) и да се оцени влијанието на континуирана вирусна негативизација на клиничкиот исход кај пациенти со одржлив одговор на 24 неделниот период на следење по третманот во траење од 24 или 48 недели со пегинтерферон алфа-2б и рибавирин. По завршување на 5 години, 85% (80/94) од сите вклучени лица и 86% (54/63) од оние со одржлив одговор ја завршиле студијата. Немало педијатриски пациенти со SVR кај кои се јавил релапс за време на 5-годишното следење.

*Ребетол во комбинација со интерферон алфа-2б*
По петгодишното долготрајно следење, во друга студија биле опфатени 97 педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Ц по третманот во двете претходно споменати мултицентрични испитувања. Седумдесет проценти (68/97) од вклучените испитаници ја завршиле оваа студија од кои 75% (42/56) биле со одржлив одговор. Целта на студијата била да се оцени трајноста на одржлив виролошки одговор (SVR) и да се оцени влијанието на континуирана вирусна негативизација на резултатите кај пациенти со одржлив одговор на 24 неделниот период на следење по третманот во траење од 48-недели со интерферон алфа-2б и рибавирин. Освен во еден случај, кај сите пациенти бил регистриран одржлив виролошки одговор за време на долгорочното следење по завршувањето на терапијата со интерферон алфа-2б плус рибавирин. Според Каплан-Маер проценката за продолжување на одржлив одговор повеќе од 5 години е 98% [95% CI: 95%, 100%] за педијатриски пациенти третирани со интерферон алфа-2б и рибавирин. Покрај тоа, 98% (51/52) со нормални АЛТ нивоа во последователната 24 недела се одржувале нормални АЛТ нивоа при нивната последна посета.

SVR после третманот на хроничен ХЦВ со непегилиран интерферон алфа-2б со Ребетол, резулира со долгорочен клиренс на вирусот кој ја обезбедува резолуцијата на хепаталната инфекција и клиничко излекување од хронична ХЦВ. Сепак, ова не ја спречува појавата на хепатални настани кај пациенти со цироза (вклучувајќи хепатокарцином).

**5.2 Фармакокинетски својства**

По единечна доза, во вкрстена студија на рибавирин кај здрави возрасни лица, најдено е дека капсулата и пероралниот раствор се биоеквивалентни.

Апсорпција
По перорална администрација на еднократна доза, рибавирин се апсорбира многу брзо (просек $T_{max}$ = 1,5 часа), по што следи брза дистрибуција и продолжени елиминациони фази (кај еднократна доза полуживотот на апсорпција, дистрибуција и елиминација се 0,05, 3,73 и 79 часа, соодветно). Апсорпцијата е обемна, при што приближно 10% дозата означена со радиоактивен маркер се елиминира преку фецесот. Сепак, апсолутната биорасположливост е приближно 45% - 65%, а се чини дека се должи метаболизмот на првиот премин. Постои линеарна поврзаност помеѓу дозата и $AUC_{tf}$ по давањето на единечни дози од 200 – 1.200 mg на рибавирин. Волуменот на дистрибуција е приближно 5.000 l. Рибавирин не се врзува со плазматските протеини.

Дистрибуција
Транспортот на рибавирин вон плазмата најобемно бил проучен кај црвените крвни клетки и било заклучено дека се одвива примарно преку $e_s$-тип на еквилибрален транспортен нуклеозид. Овој тип на транспортер е присутен кај скоро сите типови на клетки и може да е одговорен за високиот волумен на дистрибуција на рибавирин. Односот крв:плазма на целата концентрација на рибавирин е приближно 60:1; вишокот на рибавирин во целата крв опстојува како клеточни на рибавирин издвоени во еритроцитите.

Биотрансформација
Рибавирин се метаболизира на два начини: 1) пат на реверзибилна фосфорилација; 2) деградативен пат во кој е вклучена дериболизација и амид хидролиза за добивање на триазол карбоксикиселински метаболит. И

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
ЈОВАН ТРАЈКОВ БР. 13 • SHKUP • СКОПЈЕ

рибавирин и неговите триазол карбоксамид и триазол карбоксикиселински метаболити исто така се екскретираат преку бубрезите.

Докажано е дека рибаварин по давање на еднократни перорални дози поседува високи интер и интра индивидуални фармакокинетички варијации (интраиндивидуалните варијации се движат околу 30% и за AUC и $C_{max}$), што може да се должи на обемниот метаболизам на прв премин и трансфер внатре и надвор од крвното корито.

Елиминација

При повеќекратно дозирање, рибавирин обемно се акумулира во плазмата со шесткратен однос на $AUC_{12часа}$ по повеќекратно дозирање во споредба со $AUC_{12часа}$ по примената на еднократната доза. По перорална администрација на 600 mg BID, стабилна состојба на динамична рамнотежа се постигнала по приближно четири недели со просечни концентрации во плазмата од приближно 2.200 ng/mL. При прекин на дозирањето, полуживотот бил приближно 298 часа што најверојатно ја пресликува спората елиминација од вон плазматските компартмани.

*Премин во семена течност*

Преминот во семената течност на рибавирин не е проучуван. Концентрациите на рибавирин во семената течност е приближно два пати повисока споредено со онаа од серумот. Сепак, системското изложување на рибавирин на женскиот партнер по сексуален однос со третиран пациент е проценет и останува екстремно ограничен споредено со терапевтската плазма концентрација на рибавирин.

*Ефект од храна*

Биорасположливоста на еднократна перорална доза на рибавирин била зголемена при истовремено земање на полномасен оброк ($AUC_{12tf}$ и $C_{max}$ се зголемиле за 70%). Зголемената биорасположливост во оваа студија можно е да се должи на одложениот транзит на рибавирин или на модифицирана pH. Клиничката релевантност на резултатите од оваа студија е непозната. Во пивот клиничка студија за ефикасноста, на пациентите им било кажано да земаат рибавирин со храна за да се постигне максимална концентрација во плазмата.

*Бубрежна функција*

Фармакокинетиката на еднократната доза на рибавирин била изменета (покачен $AUC_{tf}$ и $C_{max}$) кај пациенти со бубрежна дисфункција во споредба со контролните субјекти (клиренс на креатинин > 90 ml/минута). Средната вредност на $AUC_{tf}$ била трипати поголема кај лица со креатинин клиренс помеѓу 10 и 30 mL/минута отколку кај контролните субјекти. Кај лица со креатинин клиренс помеѓу 30 и 50 mL/минута, вредноста на $AUC_{tf}$ била двапати поголема во споредба со контролните субјекти. Изгледа дека ова се должи на намалување на очевидниот клиренс кај овие пациенти. Концентрациите на рибавирин воглавно се непроменети при хемодијализа.

*Функција на црн дроб*

Фармакокинетиката на еднократната доза на рибавирин кај пациенти со лесна, умерена или тешка дисфункција на црн дроб (Child-ough класификација A, B и C) е слична со онаа од нормалните контроли.

*Постари пациенти (≥ 65 години)*

Не се направени посебни евалуации на фармакокинетиката кај постари пациенти. Сепак, во фармакокинетичка студија на популацијата, староста не била главен фактор за кинетиката на рибавирин; бубрежната функција е одлучувачки фактор.

*Фармакокинетички анализи на популацијата* биле спроведени преку земање на мал број примероци на вредности од серумски концентрации од четири контролирани клинички студии. Моделот на клиренс што произлегол покажал дека телесната тежина, полот, возраста и серумскиот креатинин биле главните коваријабли. Кај мажите клиренсот бил приближно 20% повисок од оној кај жените. Клиренсот се зголемувал со телесната тежина, а се намалувал кај старосни групи над 40 години. Ефектите на овие

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
SHKUP
СКОПЈЕ

ковариjабли врз клиренсот на рибавирин изгледа дека се од ограничено клиничко значење што се должи на значителната преостаната варијабилност која не е земена во предвид од страна на моделот.

Педијатриска популација

*Ребетол во комбинација со пегинтерферон алфа-2б*

Фармакокинетичките карактеристики на Ребетол и пегинтерферон алфа-2б при повеќекратно дозирање кај деца и адолесценти со хроничен хепатитис Ц биле евалуирани во тек на клиничка студија. Кај децата и адолесценти кои примале доза пегинтерферон алфа-2б прилагоден спрема површината на телото 60μg/m$^2$/неделно, степенот на логаритамската трансформација на изложеност за време на дозниот интервал бил предвиден да биде за 58% (90% CI: 141-177%) повисок од оној кај возрасните кои примале 1,5μg/kg$^2$/неделно. Фармакокинетиката на Ребетол (со прилагодена доза) во оваа студија била слична на претходната студија на Ребетол во комбинација со интерферон алфа-2б кај деца и адолесцентни пациенти и возрасни пациенти.

*Ребетол во комбинација со интерферон алфа-2б*

Повеќедозните фармакокинетички карактеристики на капсулите Ребетол и пегинтерферон алфа-2б кај деца и адолесценти со хроничен хепатитис Ц помеѓу 5 и 16 години се сумирани во **табела 15.** Фармакокинетиката на Ребетол и интерферон алфа-2б (со прилагодена доза) се слични кај возрасни и деца или адолесценти.

**Табела 15.** Просечни (%CV) повеќедозни фармакокинетички параметри за интерферон алфа-2б и капсули Ребетол кога се даваат кај педијатриски пациенти со хроничен хепатитис Ц

| **Параметар** | **Ребетол** 15 mg/kg/ден во 2 поделени дози (n = 17) | **Интерферон алфа-2б** 3 MIU/m$^2$ 3 пати неделно (n = 54) |
|---|---|---|
| $T_{max}$ (час) | 1,9 (83) | 5,9 (36) |
| $C_{max}$ (ng/ml) | 3,275 (25) | 51 (48) |
| AUC* | 29,774 (26) | 622 (48) |
| Очигледен клиренс l/час/kg | 0,27 (27) | не е изведено |

* $AUC_{12}$ (ng.час/ml) за Ребетол; $AUC_{0-24}$ (IU.час/ml) за интерферон алфа-2б

**5.3 Претклинички податоци за безбедност**

*Рибавирин*

За сите животински видови кај кои се спроведени студии, рибавирин се покажал ембриотоксичен или тератоген, или двете, во дози многу под препорачаната доза за луѓе. Забележани биле малформации на черепот, непцата, очите, вилицата, екстремитетите, скелетот и гастроинтестиналниот тракт. Инциденцата и јачината на тератогените ефекти се зголемувала со покачувањето на дозата. Преживувањето на фетусот и породот бил намален.

Во студијата на токсичност изведена на млади стаорци, дозирани постнатално од ден 7-63 со 10, 25 и 50 mg/kg рибавирин била утврдена дозна поврзаност во поглед на намалување на сéвкупниот раст, кој подоцна се манифестирал со благо намалување на телесна тежина, должина теме-тртник и должината на коските. На крајот на периодот на опоравување, биле забележани минимални промени на тибијата и фемурот, но генерално статистички значајни во споредба со контролната група при примена на сите нивоа на дозирање кај мажјаците, односно кај женките дозирани со двете највисоки дози. Не се забележани хистопатолошки промени на коските. Не биле забележани ефекти на рибавирин поврзани со психолошкото однесување или репродуктивниот развој. Плазматските концентрации кај младите стаорци биле под плазматските концентрации кај луѓето по давање на терапевтска доза.

Примарна цел за одредување на токсичноста на рибавирин се еритроцитите во студиите со животни. Кратко по започнување на терапијата се појавувала анемија, која била реверзибилна набргу по престанокот

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА * AGENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE * SHKUP * СКОПЈЕ *

на терапијата.

Во 3 и 6 месечните студии врз глувци биле испитувани предизвиканите ефекти од рибавирин врз тестисите и спермата, абнормалноста на спермата се појавиле при дози од 15 mg/kg и повеќе. Овие дози кај животни предизвикуваат системско изложување многу пониско од оние кај луѓе при терапевтски дози. По прекин на терапијата, целосно опоравување од тестикуларната токсичност предизвикана од рибавирин се јавила во рок од еден или два сперматогенетски циклуса (видете дел 4.6).

Студиите за генотоксичност покажале дека рибавиринот поттикнува некаква генотоксична активност. Рибавиринот бил активен во испитувањето на трансформација Balb/3t3 *in vitro*. Генотоксичноста била набљудувана во анализата на лимфом кај глушец, а во дози од 20-200 mg/kg во анализа на микронуклеусот кај глушец. Доминантната анализа на смртност кај стаорци била негативна, укажувајќи дека мутациите кои се појавиле кај стаорци не се пренесуваат преку машките гамети.

Конвенционалните студии за канцерогеност кај глодари со мала изложеност во споредба со изложеноста на луѓе во тераписки услови (фактор 0,1 кај стаорци и 1 кај глувци) не откриле туморогеност од рибавирин. Понатаму, во 26 неделната студија за канцерогеност кај хетерозиготен p53 (+/-) модел на глушец, рибавирин не создал тумори при употреба на максимална толерантна доза од 300 mg/kg (фактор на плазма изложеност од приближно 2,5 споредено со изложеност кај човек). Овие студии сугерираат дека потенцијална канцерогеност од рибавирин кај луѓе е малку веројатна.

*Рибавирин плус интерферон*
Кога се употребува во комбинација со пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б, рибавирин не предизвикува никакви ефекти различни од оние кои се јавуваат при употреба на само една од супстанциите. Главна промена поврзана со терапијата е премин на лесна во умерена анемија, чија јачина е поголема во споредба со истата која се јавува при употреба на само една од супстанците.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

Содржина на капсула
Микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, кроскармелоза натриум, магнезиум стеарат.

Содржина на обвивка на капсула
Желатин, титан диоксид (Е 171).

Ознаката на капсулата
Шелак, пропилен гликол (Е 1520), амониум хидроксид, средство за боење (Е 132).

### 6.2 Инкомпатибилност

Не е наведена.

### 6.3 Рок на употреба

2 години

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

### 6.4 Посебни предупредувања за чување

Да се чува на температура под 30ºC.

### 6.5 Природа и содржина на амбалажата

Рибавирин капсулите се пакувани во блистери составени од поливинил хлорид (PVC)/полиетилен(PE)/поливинилиден хлорид (PVdC).

Пакување од 168 капсули.

### 6.6 Посебни мерки на претпазливост при фрлање

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да биде отстранет согласно локалните прописи.

## 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Мерк Шарп & Дохме ИДЕА ГмбХ Луцерн Швајцарија – Претставништво Скопје
ул. Даме Груев бр. 28, 5-ти кат, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија
Тел.: 3217 268

## 8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-3663/1 од 05.04.2021

## 9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Датум на прво одобрение за ставање во промет: 22.03.2007
Датум на последно обновено одобрение: 17.04.2018

## 10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2021

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ