

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Име на лекарствения продукт

REBETOL ® 200 mg hard capsules

РЕБЕТОЛ 200 mg твърди капсули

### 2. Качествен и количествен състав

Всяка капсула Rebetol съдържа 200 mg ribavirin.  
Помощни вещества - вж. 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Твърди капсули.  
Твърдите капсули са бели, непрозрачни, със син печат.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Rebetol е показан за лечение на хроничен хепатит С и може да се използва само като част от комбинирана терапия с пегинтерферон алфа-2б (възрастни пациенти) или интерферон алфа-2б (възрастни пациенти, подрастващи и деца над 3 години). Rebetol не може да се използва като монотерапия.

Няма информация относно безопасността и ефикасността на лечението с Rebetol с други форми на интерферон (напр. различен от алфа-2б), както и за употребата на Rebetol с пегинтерферон алфа при деца и подрастващи.

Консултирайте се с кратките характеристики на peginterferon alfa-2b и interferon alfa-2b за информация за употребата на тези продукти.

#### Нелекувани до момента пациенти

**Възрастни пациенти:** Rebetol е показан в комбинация с пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б за лечение на пациенти в зряла възраст с хроничен хепатит С, нелекувани до момента, без данни за чернодробна декомпенсация, с повишени нива на ALT, с положителен HCV-РНК резултат (виж раздел 4.4.).

**Деца и подрастващи:** Rebetol е показан в комбинация с интерферон алфа-2б за лечение на деца над 3 г. и подрастващи с хроничен хепатит С, които преди това не са лекувани, не са с наличие на чернодробна декомпенсация и са положителни за HCV – РНК.

Решението за лечение трябва да се взема индивидуално за всеки отделен случай, като се има предвид всяка проява на прогресирането на болестта, като чернодробно възпаление или фиброза, както и прогностичните фактори за терапевтичен отговор, HCV генотип и нивото на вирусемия. Очакваната полза от лечението трябва да се анализира спрямо наличните данни по отношение на безопасността, установени при пациенти в педиатрията по време на клинични проучвания (виж раздел 4.4, 4.8 и 5.1).

#### Пациенти, при които заболяването е рецидивирало

**Възрастни пациенти:** Rebetol е показан в комбинация с пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С, които са лекувани успешно (с нормализиране на ALT в края на лечението) с интерферон алфа-2б като монотерапия, но при които след това заболяването е рецидивирало.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

**Лечението трябва да бъде назначено и проследявано от лекар, специалист в лечението на хроничен хепатит С.**

**Дозировка.** Определянето на дозировката на Rebetol се основава на телесното тегло на пациента (табл. 1).

Rebetol капсули се приемат през устата, всеки ден в 2 отделни приема с храната (сутрин и вечер).

**Възрастни пациенти:** Rebetol трябва да се прилага в комбинация или с пегинтерферон алфа-2б (1,5 mcg/kg/седмично) или с интерферон алфа-2б (3 million international units (MIU) три пъти седмично). Изборът на комбинация се определя от характеристиките на пациента. Препоръчителният режим на лечение трябва да се

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 13488 / 22.06.06	
697/22.05.06	<i>Мерц.</i>



подбере базирайки се на очакваната ефикасност и безопасност на комбинираното лечение за всеки отделен пациент (виж 5.1.).

**Таблица 1. Дозирание на Rebetol на база телесно тегло**

Телесно тегло на пациента (kg)	Дневна доза Rebetol	Брой капсули от 200 mg
< 65	800 mg	4 <sup>a</sup>
65 – 85	1 000 mg	5 <sup>b</sup>
> 85	1 200 mg	6 <sup>c</sup>

*a: 2 сутрин, 2 вечер.*

*b: 2 сутрин, 3 вечер.*

*c: 3 сутрин, 3 вечер.*

### **Rebetol caps в комбинация с пегилиран интерферон-алфа-2b:**

#### **Продължителност на лечението**

**Прогноза за постоянен вирусологичен отговор:** При пациентите, инфектирани с вирус с генотип 1, които не достигнат вирусологичен отговор през 12 седмица е налице малка вероятност да получат постоянен вирусологичен отговор (вижте и раздел 5.1).

- **Генотип 1:** За пациенти с вирусологичен отговор на 12 седмица лечението трябва да продължи още 9 месеца(или общо 48 седмици).
- В подгрупа пациенти с генотип 1-вирусна инфекция и нисък вирусен товар (<600 000 IU/ml), които са станали HCV РНК негативни в 4-та седмица на лечението и са останали такива до 24-та седмица на лечението, лечението може както да бъде спряно, така и да бъде продължено за още 24 седмици (т.е. общо 48-седмична продължителност). Обаче, 24-седмичното лечение може да бъде свързано с по-висок риск за рецидив, отколкото 48-седмично лечение (вж. раздел 5.1.).
- **Генотип 2 или 3:** Препоръчва се всички пациенти да се лекуват за 24 седмици.
- **Генотип 4:** Най-общо се счита, че пациентите инфектирани с вирус с генотип 4 се поддават трудно на лечение. Налице се ограничени данни от проучвания (n=66), които сочат, че при тези пациенти е подходящо да се прилага схемата за пациенти с вирусен генотип 1.

**Rebetol caps в комбинация с интерферон-алфа-2b:Продължителност на лечението.** Основавайки се на резултати от клинични изпитвания се препоръчва пациентите да бъдат лекувани поне 6 месеца. По време на клиничните проучвания, в които пациентите са лекувани за една година, за тези при които не се наблюдава вирусологичен отговор след 6 месеца на лечение (HCV-РНК под границата, която може да се определи), вероятността да проявят траен вирусологичен отговор е много малка (HCV-РНК под границата, която може да се определи шест месеца след прекъсване на терапията).

- **Генотип 1:** Лечението трябва да бъде продължено за още 6 месеца (т.е. общо за 1 година) при пациенти, които показват отрицателен HCV-РНК резултат след 6-месечно лечение.
- **Генотип Non-1:** Решението за продължаване на терапията до 1 година при пациенти с отрицателен HCV-РНК резултат след 6-месечно лечение трябва да се основава на други прогностични фактори (напр. възраст над 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

**Деца над 3 години и подрастващи:** (пациенти с тегло под 47 кг или такива, които не могат да приемат твърди капсули - справка кратка характеристика на продукта за Rebetol перорален разтвор 40mg/ml).

По време на клиничните проучвания, проведени сред тази група пациенти, ribavirin и interferon-alfa-2b са прилагани съответно в дози от 15mg/kg/ден и 3MIU/m<sup>2</sup>/три пъти седмично (Табл. 2).

Ежедневната доза Rebetol caps трябва да се приема с храна, разделена в двукратен прием (сутрин и вечер).

**Таблица 2. Дозирание на Rebetol в педиатрията на база телесно тегло**

Телесно тегло на пациента (kg)	Дневна доза Rebetol	Брой капсули от 200 mg
47-49	600 mg	3 <sup>a</sup>
50-65	800 mg	4 <sup>b</sup>



> 65	Виж дозиране при възрастни с тегло над 65 кг (табл. 1).
------	---

a: 1 сутрин, 2 вечер.

b: 2 сутрин, 2 вечер.

### Продължителност на лечението при деца и възрастни

**Генотип 1:** Препоръчителната продължителност на лечение е 1 година. При пациентите, които не достигнат вирусологичен отговор на 12 седмица е налице ниска вероятност за постоянен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96%). Вирусологичният отговор се дефинира като липса на доловима HCV-RNA на 12 седмица от лечението. При пациентите с липса на вирусологичен отговор на 12 седмица, лечението трябва да се преустанови.

**Генотип 2 или 3:** Препоръчителната продължителност на лечение е 24 седмици.

При генотип 1 е установен вирусологичен отговор след 1 година лечение и 6 месеца след приключване на лечението в рамките на 36% и 81% при генотип 2/3/4.

### Модифициране на дозата при всички пациенти

Ако по време на терапията с Rebetol и пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b се появят тежки нежелани лекарствени реакции или отклонения в лабораторните тестове, дозата на всеки лекарствен продукт трябва да се коригира до отзвучаване на нежеланите реакции. При клиничните проучвания са изработени насоки за модифицирането на дозата (виж Насоки за модифициране на дозата табл. 3).

Таблица 3. Насоки на модифициране на дозата

Лабораторни стойности	Намалете само дозата на REBETOL до 600 mg/дн*, в педиатрията до 7,5mg/kg, ако:	Намалете само дозата на interferon alfa-2b (възрастни и деца) или peginterferon alfa-2b (възрастни) наполовина, ако:	Прекратете комбинираната терапия, ако:
Хемоглобин	< 10g/dl		< 8,5g/dl
Възрастни: хемоглобин при: пациенти с анамнеза за стабилно сърдечно заболяване Педиатрия: неприложимо (виж раздел 4.4)	≥ 2g/dl намаление на хемоглобина по време на който и да било 4-ри седмичен период от лечението (перманентно намаляване на дозата)		< 12g/dl след 4 седмици на намалена доза
бели кръвни клетки	-	< 1,5 x 10 <sup>9</sup> /л	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /л
неутрофили	-	< 0,75 x 10 <sup>9</sup> /л	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л
тромбоцити	-	Възрастни: < 50 x 10 <sup>9</sup> /л Педиатрия: < 80 x 10 <sup>9</sup> /л	Възрастни < 25 x 10 <sup>9</sup> /л Педиатрия: < 50 x 10 <sup>9</sup> /л
билирубин - директен	-	-	2,5 x ГГН**
билирубин - индиректен	> 5 mg/dl	-	Възрастни > 4 mg/dl Педиатрия: > 5mg/dl (за > 4 седмици)
креатинин	-	-	> 2.0 mg/dl
ALT/AST	-	-	2 x измерените стойности към началото и >10 x ГГН**

\* Разделени в две дози – сутрин и вечер.

\*\* ГГН – горна граница на нормата



## Специални групи пациенти

### *Употреба при бъбречни нарушения*

Фармакокинетиката на ribavirin се променя при пациенти с бъбречна дисфункция, дължаща се на намаляване на клирънса при тези пациенти (виж 5.2.). Поради това се препоръчва преди започване на лечение с Rebetol капсули да се изследва бъбречната функция на всички пациенти. Пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min не трябва да се лекуват с Rebetol капсули (виж 4.3.). Ако серумния креатинин се увеличи до >2 mg/dl (виж Табл. 3), терапията с Rebetol и пегинтерферон алфа-2б/интерферон алфа-2б трябва да се прекрати.

### *Употреба при чернодробни нарушения*

Няма фармакокинетични взаимодействия между ribavirin и чернодробната функция (виж 5.2.). Затова не е необходимо коригиране на дозата Rebetol капсули при пациенти с чернодробни нарушения.

### *Употреба при пациенти в напреднала възраст (над 65 г)*

Няма значим, свързан с възрастта ефект върху фармакокинетиката на ribavirin. Както и при младите пациенти, обаче, преди започване на лечение с Rebetol капсули, трябва да се изследва бъбречната функция (виж 5.2.).

### *Употреба при пациенти под 18 г.*

Rebetol под формата на твърди капсули или пеорален разтвор може да се прилага в комбинация с interferon alfa-2b при деца над 3 години и подрастващи. Изборът на фармацевтичната форма се базира на индивидуалните особености на пациентите (виж раздел 4.1). При тези пациенти не са изследвани параметрите на ефективност и безопасност при лечение с комбинация от Rebetol и peginterferon alfa-2b или други форми на interferon (т.е. не-alfa-2b).

### *Пациенти, коинфектирани с HCV/HIV*

Пациенти, приемащи NRTI лечение заедно с рибавирин и пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б могат да бъдат подложени на повишен риск от митохондриална токсичност, лактатна ацидоза или чернодробна декомпенсация (вж. раздел 4.4.). Моля, направете справка със съответната продуктова информация за антиретровирусни медицински продукти.

## 4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към ribavirin или към някое от помощните вещества;
- Бременни жени (виж. 4.4, 4.6 и 5.3). Лечението с Rebetol не трябва да се започва преди наличието на отрицателен тест за бременност, направен непосредствено преди започването на терапията;
- Жени-кърмачки;
- Анамнеза за тежко сърдечно заболяване, включително нестабилно или неконтролирано сърдечно заболяване в предходните шест месеца (виж 4.4).
- Тежки, инвалидизиращи медицински състояния, включително пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, пациенти с креатининов клирънс <50 ml/min и/или пациенти на хемодиализа;
- Тежка чернодробна дисфункция или декомпенсирана цироза на черния дроб;
- Хемоглобинопатии (напр. таласемия, сърповидноклетъчна анемия).

### *Деца и подрастващи:*

- Съществуване или наличие на анамнеза за тежки психични състояния, особено тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

### *Поради съвместно лечение с пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б:*

- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунна болест.

## 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Според резултатите от клиничните проучвания, използването на ribavirin като монотерапия не е ефективно и Rebetol капсули не трябва да се използват самостоятелно. Безопасността и ефикасността на комбинираната терапия са установени само при използването на Rebetol капсули заедно с пегинтерферон алфа-2б или interferon alfa-2b инжекционен разтвор.

Няма достатъчно опит при лечението на пациенти с Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2б, при които заболяването е рецидивирало след лечение с Rebetol и интерферон алфа-2б.



В клиничните проучвания на всички пациенти с хроничен хепатит С е направена чернодробна биопсия преди включването им в изследването, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно лечение без хистологично потвърждение. Съвременните препоръки за лечение трябва да се вземат предвид при преценката на необходимостта от чернодробна биопсия преди започване на лечението.

#### **Тератогенен риск**

**Пациенти от женски пол:** Rebetol не трябва да се използва при бременни жени (виж 4.3.). Изключително важно е да се вземат мерки за предотвратяване на забременяване при пациенти от женски пол (виж раздел 4.6 и 5.3).

**Пациенти от мъжки пол и техните партньорки:** Изключително важно е да се вземат мерки за избягване на бременност при жени, партньорки на мъже, подложени на терапия с Rebetol (виж раздел 4.6 и 5.3).

**Хемолиза:** По време на клиничните проучвания при около 14% от възрастните пациенти и при 7% от децата, лекувани с Rebetol комбиниран с пегинтерферон алфа-2b (възрастни) и интерферон алфа - 2b (деца и възрастни), се наблюдава спадане на хемоглобиновото ниво под 10 g/dl. Въпреки, че ribavirin няма пряко действие върху сърдечносъдовата система, възникването на анемия, свързана с приема на Rebetol, може да доведе до влошаване на сърдечната функция и/или обостряне на коронарна болест, или до двете. Rebetol трябва да се назначава с предпазливост при пациенти с вече съществуващо сърдечно заболяване (виж 4.3.). Преди началото на терапията трябва да се направи оценка на сърдечния статус и той да бъде проследяван по време на терапията. При наличие на влошаване, терапията трябва да се прекрати (вж 4.2.).

**Сърдечносъдови:** Възрастни пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или съществуваща или настояща аритмия трябва да се проследяват внимателно. Препоръчва се на пациентите с вече съществуващи сърдечни нарушения да се прави електрокардиограма преди началото на лечението и по време на провеждането му. Сърдечните аритмии (предимно суправентрикуларните) обикновено реагират на конвенционално лечение, но могат да наложат прекратяване на терапията. Няма данни за деца и подрастващи с анамнеза за сърдечно заболяване.

**Остра свръхчувствителност:** Ако се развие остра реакция на свръхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия), лечението с Rebetol трябва да бъде незабавно прекратено и да се започне адекватна медикаментозна терапия. Преходните обриви не налагат прекратяване на лечението.

**Чернодробна функция:** Състоянието на всеки пациент, при който се наблюдава значително нарушение на чернодробната функция по време на лечение с Rebetol, трябва да се проследява внимателно. Лечението трябва да се прекрати при пациенти, които развиват удължаване на факторите на кръвосъсирване, което от своя страна е индикатор за чернодробна декомпенсация.

**Психични разстройства и нарушения на централната нервна система (ЦНС):** Тежки нарушения на ЦНС, депресии, суицидни мисли и опит за самоубийство се наблюдават при някои пациенти по време на комбинирана терапия на Rebetol с пегинтерферон алфа 2-б или интерферон алфа 2-б, също и след спиране на лечението по време на последващия 6-месечен период. По време на лечението и последващият 6-месечен период на проследяване, суицидните мисли и опити за самоубийство сред деца и подрастващи, лекувани с Rebetol в комбинация с интерферон алфа 2-б, се наблюдават по-често отколкото при възрастните пациенти (2,4% спрямо 1%). Както и при възрастните пациенти сред деца и подрастващи се наблюдават и други психични разстройства (напр. депресия, емоционална лабилност и сомнолентност). Други нарушения на ЦНС, включително агресивно поведение (понякога насочено срещу другите), обърканост и изменения в психическия статус на пациента се наблюдават при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат стриктно мониторираны за всички признаци и симптоми на психиатрични нарушения. Ако такива симптоми се появят, потенциалната сериозност на тези нежелани реакции трябва да се има от предписващия лекар и да се обсъди адекватна терапевтична намеса. Ако психиатричните симптоми продължават или се влошават или се установят суицидни мисли се препоръчва лечението с Rebetol с пегинтерферон алфа-2b или интерферон алфа-2b да се преустанови и пациентът да бъде подложен на подходяща психиатрична интервенция.

**Пациенти с налична или минала анамнеза за тежки психични състояния.** Ако се прецени, че лечението с Rebetol, комбиниран с пегинтерферон алфа-2b и интерферон алфа-2b е необходимо при възрастни пациенти с налична или минала анамнеза за тежки психични състояния, лечението трябва да започне само след като се осигури съответният индивидуализиран диагностичен и терапевтичен контрол на психиатричното заболяване. Прилагането на Rebetol и интерферон алфа-2b при деца и подрастващи с налична или минала анамнеза за сериозно психиатрично заболяване е протовопоказано (виж раздел 4.3).

#### **Допълнително наблюдение, специфично при деца и подрастващи:**

**Растеж и развитие:** По време на едногодишния курс на лечение се наблюдава понижаване в темпа на линейно нарастване (средно процентно понижаване 9%) и в нивото на наддаване на тегло (средно процентно понижаване



13%). В общия случай се наблюдава обръщане на тези тенденции в периода на 6-месечно проследяване след приключване на лечението. На базата на междинните данни, получени по време на дългосрочно проследяване след лечение, 12 (14%) от 84 деца са били с намаление > 15 персентили в линейното нарастване, като 5 (6%) от тях са били с намаление >30 персентили, въпреки че лечението им е било приключило преди повече от една година. Няма данни за дългосрочните ефекти върху растежа и половото съзряване.

**Мониторирани на функцията на щитовидната жлеза:** Приблизително 12% от децата, лекувани с Rebetol и interferon-alfa-2b, развиват повишение в TSH. Други 4% са били с транзиторно понижение под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с interferon alfa-2b, трябва да се установят нивата на TSH и всяко едно нарушение в щитовидната функция трябва да се лекува със съответстващата терапия. Лечението с interferon alfa-2b може да започне, ако нивата на TSH могат да се поддържат в нормални граници със съответното лечение. По време на лечението с ribavirin и interferon alfa-2b може да се наблюдава нарушение в щитовидната функция. При установяване на такива отклонения, трябва да се направи оценка на цялостния тиреоиден статус и да се приложи съответното подходящо лечение. Децата и подрастващите трябва да се мониторира на всеки 3 месеца за наличие на нарушена тиреоидна функция (т.е. отклонения в TSH).

**Едновременна инфекция с HCV/HIV:** Много внимателно трябва да се подходи при HIV позитивни пациенти, едновременно заразени с HCV, които са на лечение с нуклеозиди-инхибитори на обратна транскриптаза (НИОТ) и съпътстващо лечение с интерферон алфа 2-б/рибавирин. При HIV-позитивни пациенти, които са на лечение с НИОТ, лекуващият лекар трябва много внимателно да контролира маркерите на митохондриалната токсичност и лактатната ацидоза, когато се прилага и рибавирин едновременно.

Ко-инфектирани пациенти с напреднала цироза, получаващи HAART, могат да бъдат с повишен риск към чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнително лечение с алфа-интерферони, самостоятелно или в комбинация с рибавирин, може да повиши риска при тази група пациенти.

**Нарушения при зъбите и венците:** Има съобщения за нарушения при зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби при пациенти, лекувани с Rebetol, комбиниран с пегинтерферон алфа-2b и интерферон алфа-2b. В добавка, сухотата в устата може да има увреждащ ефект върху зъбите и лигавичните мембрани в устната кухина при продължително лечение с Rebetol, комбиниран с пегинтерферон алфа-2b и интерферон алфа-2b. Необходимо е пациентите грижливо да мият зъбите си два пъти дневно и да правят редовни стоматологични прегледи. При някои пациенти може да се появи и повръщане. След такава реакция задължително трябва да изплакнат добре устата си.

**Лабораторни тестове:** При всички пациенти преди началото на лечението с Rebetol трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични кръвни тестове (пълна кръвна картина с диференциално броене, брой на тромбоцити, електролити, серумен креатинин, чернодробни функционални тестове, пикочна киселина). Приемливите нива, които могат да послужат като отправна точка преди започване на лечението, са:

Хемоглобин	Тромбоцити	Неутрофили
Възрастни: $\geq 12 \text{ g/dl}$ (жени); $\geq 13 \text{ g/dl}$ (мъже)	$\geq 100\,000/\text{mm}^3$	$\geq 1\,500/\text{mm}^3$
Деца: $\geq 11 \text{ g/dl}$ (женски пол); $\geq 12 \text{ g/dl}$ (мъжки пол)		

Лабораторните тестове трябва да се направят преди започване на лечението и на втората и четвъртата седмица от терапията, както и периодично след това, ако се налага.

**Жени с детороден потенциал:** Пациентките от женски пол трябва всеки месец да правят рутинните тестове за бременност по време на лечението и в продължение на четири месеца след прекратяването му. Партньорките на пациентите от мъжки пол трябва всеки месец да правят рутинните тестове за бременност по време на лечението и в продължение на седем месеца след прекратяването му (виж. 4.6).

Ribavirin може да увеличи количеството на пикочната киселина в резултат на хемолизата. По тази причина трябва внимателно да се следи за развитие на подагра при предразположени пациенти.

**Приложение при пациенти с редки наследствени заболявания.** Всяка капсула Rebetol съдържа 40 mg лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, дефицит на Lapp лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този медикамент.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Резултатите от *in vitro* изследвания, при които се използват препарати от чернодробни микрозоми, както човешки, така и от плъхове, сочат че ribavirin не влияе върху ензима цитохром Р450. Ribavirin не инхибира този



ензим. Няма данни от изследванията за токсичност, които да сочат, че ribavirin индуцира чернодробните ензими. По тази причина потенциалът за взаимодействие с P450 е минимален.

Не са провеждани изследвания за взаимодействието на Rebetol с други лекарствени продукти, с изключение на взаимодействието между peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b и антиацидни продукти.

**Интерферон алфа-2б:** Не са отбелязани фармакокинетични взаимодействия между Rebetol и peginterferon alfa-2b или interferon alfa-2b във фармакокинетични проучвания с многократни дози.

**Антиацидни продукти:** Бионаличността на 600 mg ribavirin се намалява при едновременното прилагане на антиацидни средства, съдържащи магнезий, алуминий и симетикон: AUC<sub>0-12</sub> намалява с 14%. Възможно е намалената бионаличност при това изследване да се дължи на забавен транспорт на ribavirin или на промени в рН. Това взаимодействие не се счита за клинично значимо.

**Нуклеозидни аналози:** При проучвания *in vitro* ribavirin инхибира фосфорилирането на zidovudine и stavudine. Клиничната значимост на тези резултати не е ясна. Тези резултати, обаче, повишават вероятността от увеличена HIV плазмена виремия при едновременна употреба на ribavirin както със zidovudine, така и със stavudine. По тази причина при пациенти, едновременно лекувани с Rebetol капсули и някой от тези два медикамента, се препоръчва внимателно да се проследяват плазмените HIV-РНК нива. Ако тези нива са увеличени, трябва да се преразгледа едновременното използване на Rebetol капсули с инхибитори на обратната транскриптаза.

Използването на нуклеозидни аналози самостоятелно или в комбинация с други нуклеозиди, води до лактатна ацидоза. Фармакологично ribavirin увеличава фосфорилираните метаболити на пуриновите нуклеозиди *in vitro*. Това действие би могло да увеличи риска от лактатна ацидоза, индуцирана от пуринови нуклеозидни аналози (напр. didanosine или abacavir).

Поради дългия полуживот на лекарствения продукт съществува вероятност от взаимодействия в продължение на два месеца (5 полуживота за ribavirin) след прекратяване на терапията с Rebetol (виж 5.2.). Няма данни, че ribavirin взаимодейства с не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза или протеазни инхибитори.

#### 4.6. Бременност и кърмене

**Приложението на Rebetol е противопоказано по време на бременност.**

##### **Предклинични данни:**

- Фертилитет – При проучвания върху експериментални животни, прилагането на рибавирин води до обратими ефекти върху сперматогенезата (виж раздел 5.3).
- Тератогенност – при всички животински видове, сред които са проведени съответните проучвания, рибавирин се асоциира със сериозен тератогенен и/или ембриогенен потенциал, който се появява при дози, представляващи 1/20 от препоръчителната доза при възрастни (виж раздел 5.3).

Генотоксичност – рибавирин индуцира генотоксичност (виж раздел 5.3)

**Пациенти от женски пол:** Rebetol не трябва да се използва при бременни жени (виж 4.3 и 4.4 и 5.3). Изключително важно е да се вземат мерки за избягване на забременяване при пациенти от женски пол. Лечението не трябва да се започва преди получаването на негативен резултат от теста за бременност, направен непосредствено преди започване на терапията. Жените и мъжете във фертилна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след прекратяването му. В този период всеки месец трябва да се правят рутинни тестове за бременност (виж. 4.4). Ако по време на лечението или в четиримесечния период след прекратяването му възникне бременност, пациентката трябва да бъде уведомена за значителния тератогенен риск, свързан с приема на ribavirin.

**Пациенти от мъжки пол и техните партньорки:** Изключително важно е да се вземат мерки за избягване на бременност при жени, партньорки на мъже, подложени на терапия с Rebetol (виж раздели 4.3, 4.4 и 5.3). Ribavirin се натрупва интрацелуларно и се излъчва от тялото много бавно. Не е установено дали ribavirin, който се съдържа спермата, би проявил познатите му тератогенни или генотоксични ефекти върху човешкият ембрион/фетус. Въпреки, че данните от около 300 проспективно проследени бременности, при които е било налице лечение на бащата с ribavirin, сочат че няма повишаване на риска или специфичност на вродените малформации в сравнение с останалата популация, пациентите от мъжки пол и партньорките им трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Rebetol и седем месеца след прекратяването му. Мъже, чиито партньорки са бременни, трябва да бъдат посъветвани да използват кондом, за да се намали възможността за преминаване на ribavirin.



**Кърмене:** Не е установено дали ribavirin се екскретира в човешкото мляко. Поради потенциалната вероятност от нежелани лекарствени реакции при кърмачето, кърменето трябва да се прекрати преди започване на лечението.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rebetol не оказва или оказва незначително влияние върху тези процеси, но в комбинация с пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б може да окаже неблагоприятен ефект.

Пациентите, при които се появи отпадналост, сънливост или объркване по време на лечението, не трябва да шофират или да работят с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Възрастни пациенти:

Безопасността на Rebetol е оценена на база данни от 3 клинични проучвания върху пациенти, които нямат предшестващо лечение с интерферон (нелекувани с интерферон до момента): 2 клинични проучвания с Rebetol в комбинация с интерферон алфа-2б и 1 клинично проучване с Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2б. Пациенти, които са лекувани с интерферон алфа-2б и рибавирин след предшестващ рецидив от терапия с интерферон или които са лекувани за по-кратък период имат подобрен профил на безопасност в сравнение с описания по-долу.

Табл. 4 описва режима и пациентите от клинично проучване за период от 1 година при нелекувани до момента пациенти. Нежеланите лекарствени реакции, докладвани при тези пациенти са представени в табл. 5.

**Таблица 4. Режим и лечение на пациенти**

Лечение	Режим	Брой пациенти лекувани за 1 година
Рибетол + пегинтерферон алфа-2б	Рибетол (>10,6 mg/kg/дневно) + пегинтерферон алфа- 2б (1,5 mcg/kg/седмично)	188
Рибетол + интерферон алфа-2б	Рибетол (1 000/1 200 mg/дневно) + интерферон алфа-2б (3 MIU 3 пъти седмично)	505

**Таблица 5. Свързани с лечението нежелани лекарствени реакции (1% - ≥ 10% честота) при възрастни пациентите на лечение с Rebetol в комбинация или с peginterferon alfa 2-b или с interferon-alfa-2b**

Телесна система	≥10%	5%- <10%	1% - <5%
Разстройства на мястото на инжектирането	Реакции или възпаление на мястото на инжектирането.		Болка в мястото на инжектирането
Автономна нервна система	Сухота в устата	Увеличено изпотяване	Топли вълни, нарушения във функцията на слъзните жлези
Кръв и лимфна система	Анемия, неутропения		Лимфопения, лимфаденопения
Тялото като цяло	Главоболие, умора, треска, втрисане, грипоподобни симптоми, астения, понижено телло	Гръдна болка, болка в горен десен квадрант на корема	Неразположение, неуточнени неоплазми, периферен едем
Сърдечно-съдови прояви		тахикардия	Хипотензия, хипертензия, сърцебиене, синкоп, сърдечно мъждене
ЦНС и ПНС	световъртеж	парестезия	Объркване, намалено либидо, хиперестезия, хипоестезия, тремор, мигрена, хипертония, атаксия, абормен плач,





<b>Ендокринна система</b>		хипотиреоидизъм	Хипертиреоидизъм
<b>Гастро-интестинална система</b>	Гадене, анорексия, диария, коремна болка, повръщане	Запек, диспепсия, извратен вкус	Флатуленции, гингивално кървене, глосит, редки изпражнения, стоматит, улцеративен стоматит, гингивит, колит, загуба на вкуса.
<b>Слух и орган на равновесието</b>			Вертиго, загуба или нарушение в слуха, шум в ушите, болка в ушите
<b>Черен дроб и жлъчни пътища</b>			Хепатомегалия, жълтеница
<b>Метаболизъм и хранене</b>			Хипергликемия, хиперурикемия, хипокалциемия, жажда, дехидратация
<b>Мускуло-скелетна система</b>	Миалгия, артралгия, мускуло-скелетна болка		артрит
<b>Тромбоцити, кървене и кръвосъсирване</b>			Тромбоцитопения, хематоми
<b>Психиатрични прояви</b>	Депресия, раздразнителност, безсъние, неспокойствие, нарушена концентрация, емоционална лабилност	Нервност, ажитираност	Агресивно поведение, сомнолентност, апатия, повишен апетит, абнормни сънища, психоза, нарушен сън, суицидни мисли
<b>Репродуктивни нарушения</b>		Жени: менорагия, менструални нарушения	Жени: аменорея, дисменорея, болка в гърдите, овариални смущения, влагалищни оплаквания, Мъже: Импотентност
<b>Нарушения в защитните механизми</b>	Вирусна инфекция		Herpes simplex, гъбични инфекции, otitis media
<b>Дихателна система</b>	Кашлица, диспнея, фарингит	Непродуктивна кашлица, ринит	Бронхит, назална конгестия, респираторни нарушения, ринорея, синусит, епистаксис
<b>Кожа и припадъци</b>	Алоpecia, пруритус, суха кожа, обрив		Екзема, абнормна структура на косъма, реакция на фоточувствителност, еритема, еритематозен обрив, акне, дерматит, псориазис, агравиран псориазис, кожни нарушения
<b>Пикочна система</b>			Учестени микции, инфекции на пикочните пътища, абнормна уринна находка, простатит, полиурия
<b>Нарушения в зрението</b>		Замъглено зрение	Конюнктивит, нарушено зрение, болка в очите

При 30% от пациентите на лечение с Rebetol + peginterferon alfa-2b и при 37% от пациентите на лечение с Rebetol + interferon alfa-2b се наблюдава понижаване на концентрацията на хемоглобина с > 4 g/dl. Нивата на хемоглобина се понижават под 10 g/dl при 14% от възрастните пациенти и при 7% от деца и подрастващи, лекувани с Rebetol в комбинация с peginterferon alfa-2b (само възрастните) или interferon alfa-2b. Повечето случаи на анемия, неутропения и тромбоцитопения са леки (WHO степен 1 или 2). Има няколко случая на по-тежка неутропения при пациенти лекувани с Rebetol в комбинация с peginterferon alfa 2-b (WHO



степен 3: 39 от 186 [21%]; и WHO степен 4: 13 от 186 [7%]). При 7% от случаите в тази група се докладва и левкопения степен 3 по WHO.

В клинично изпитване, докладваните животозастрашаващи психични разстройства при лечение с Rebetol + peginterferon alfa-2b или Rebetol + interferon alfa-2b включват суицидни мисли (1%) и опит за самоубийство (0,4%). В клиничната практика се съобщава рядко за психоза и халюцинации.

В клинични изпитвания при някои пациенти, лекувани с Rebetol в комбинация с peginterferon alfa-2b или Rebetol + interferon alfa-2b, е наблюдавано увеличение на нивото на пикочната киселина и индиректния билирубин, което е свързано с хемолизата, но тези стойности са обратими до изходните нива в рамките на 4 седмици след края на терапията. Много малко пациенти на комбинирана терапия от тази група развиват клинично изразена подагра, което не налага промяна в дозата или прекратяване на участието в клиничното проучване.

След въвеждането в клиничната практика на Rebetol в комбинация с peginterferon alfa-2b или interferon alfa-2b, следните реакции са съобщавани много рядко:

**Кръв и лимфна система:** Апластична анемия.

**Нарушения в метаболизма и храненето.** При HIV-положителни пациенти, приемащи NRTI и рибавирин за ко-инфекция с HCV, се съобщава за митохондриална токсичност и лактатна ацидоза.

**Хепатобилиарни нарушения.** Панкреатит.

**Нарушения на кожата и подкожните тъкани.** Erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза.

**Деца и подрастващи.** По време на клинични проучвания сред 118 деца или подрастващи на възраст от 3 до 16 години 6% от пациентите са преустановили лечението поради нежелани реакции. Обобщените данни сочат, че профилът на нежелани лекарствени реакции сред ограничен брой изследвани пациенти в педиатрията е сходен с профила на нежелани реакции при възрастните пациенти. Специфично за пациентите в педиатрията е възможното инхибиране на растежа тъй като по време на лечение са наблюдавани намаляване на растежа (средно процентно понижение за скорост на растеж 9%) и теглото (средно процентно понижение 13%). Освен това случаите на възникване на суицидни мисли или опити са докладвани по-често отколкото при възрастни (2,4% спрямо 1%) по време на лечението и 6-месечният период на проследяване след това. Както при възрастните пациенти, така и при децата и подрастващите се съобщава и за други нежелани психични реакции (т.е. депресия, емоционална лабилност и сомнолентност) (виж раздел 4.4). В допълнение, сред деца и подрастващи по-често се съобщават реакции в мястото на инжектиране, треска, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Адаптиране на дозата се е наложило при 30% от пациентите, главно поради анемия и неутропения.

Нежелани реакции докладвани по време на клинични проучвания сред пациенти в педиатрията, които преди това не са съобщавани сред възрастни, с честота  $\geq 1\%$ , са показани в таблица 5а. Всички реакции, докладвани с честота  $\geq 10\%$  по време на проучванията сред педиатрични пациенти преди това са докладвани сред възрастни пациенти (табл. 5) и не се повтарят в таблицата за педиатрични пациенти.

Таблица 5а: Нежелани лекарствени реакции при педиатрични пациенти, докладвани по време на клинични проучвания ( $\geq 1\%$  от пациентите, лекувани с Rebetol + interferon alfa-2b инжекционен разтвор)

Телесна система	$\geq 10\%$	5% <10%	1% <5%
Разстройства в мястото на приложение	Реакции в мястото на инжектиране. Възпаление в мястото на инжектиране.	Болка в мястото на инжектиране	
Автономна нервна система			Топли вълни, нарушения във функцията на слъзните жлези, Увеличено изпотяване
Тялото като цяло	Главоболие, умора, треска, втрисане, грипозодобни		Артритни болки в гърдите, еритема, неутропении неоплазми, едем, болка в горен десен



	симптоми, неразположение, тръпки, намаляване в темпа на растеж (височина и/или тегло по-ниски от нормалните за възрастта)		квадрант
<b>ЦНС и ПНС</b>	световъртеж	Тремор	Объркване, дисфония, хиперкинезия, хиперестезия, хипоестезия, парестезии, уринна инконтиненция
<b>Ендокринна система</b>	хипотиреоидизъм		Хипертиреоидизъм, вирилизъм
<b>Гастроинтестинална система</b>	Гадене, анорексия, диария, коремна болка, повръщане		Запек, диспепсия, гастроентерит, гастроэзофагиален рефлукс, гастроинтестинални нарушения, глосит, редки изпражнения, улцерации в устната кухина, ректални смущения, стоматит, улцеративен стоматит, зъбобол, увреждания на зъбите.
<b>Инфекции и паразитози</b>			Зъбен абсцес
<b>Хепатобилиарни</b>			Нарушена чернодробна функция
<b>Метаболитни и хранителни нарушения</b>			Хипертриглицеридемия, хиперурикемия
<b>Мускулно-скелетни оплаквания</b>	Артралгия, мускулно-скелетна болка, миалгия		
<b>Тромбоцити, кръвене и кръвосъсирване</b>			Хематоми, тромбоцитопения
<b>Психични прояви</b>	Депресия, раздразнителност, безсъние, емоционална лабилност	Ажитираност, сомнолентност	Агресивно поведение, нервност, апатия, повишен апетит, поведенчески отклонения, нарушена концентрация, абнормни сънища, напрегнатост, нарушен сън, сомнамбулизъм, суицидни мисли
<b>Червен кръвен ред</b>	анемия		
<b>Бъбречни и уринарни оплаквания</b>			Енурезис, нарушена микция, инфекции на уринарните пътища
<b>Репродуктивни нарушения</b>			Жени: аменорея, менорагия, менструални нарушения, влагалищни оплаквания, вагинит Мъже: тестикуларна болка
<b>Нарушения в защитните механизми</b>	Вирусна инфекция		Бактериални инфекции, Herpes simplex, гъбични инфекции, otitis media
<b>Дихателна система</b>	Фарингит	Елитаксис	Кашлица, диспнея, назален оток, назално дразнене, белоробна инфекция, ринорея, кихане, тахипнея.
<b>Кожа и придатъци</b>	Алопеция, обрив	Пруритус	Акне, екзема, лацерация на кожата, нарушена структура на ноктите, вулгарна реакция на фоточувствителност



			макулопапулозен обрив, обезцветяване на кожата, кожни нарушения
Екстракардиални съдови реакции		бледност	Синдром на Raynaud
Нарушения в зрението			Конюнктивит, нарушено зрение, болка в очите
Бял кръвен ред и защитни механизми	неутропения		Лимфаденопатия

#### 4.9. Преодозирание

При клиничните проучвания на Rebetol с пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б, комбинирана терапия, максималната приета свръхдоза, за която е съобщено, е общо 10 g Rebetol капсули (50 капсули по 200 mg) и 39 милиона IU interferon alfa-2b, разтвор за инжектиране (13 подкожни инжекции по 3 милиона IU всяка), приети в един ден от пациент, направил опит за самоубийство. Пациентът е наблюдаван в продължение на два дни в спешно отделение, като в този период не са забелязани никакви нежелани реакции от свръхдозиранието.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** директно действащи антивирусни средства, нуклеозиди и нуклеотиди (с изкл. на инхибитори на обратната транскриптаза), АТС код: J05A B04.

Ribavirin (Rebetol) представлява синтетичен нуклеозиден аналог, който има доказана *in vitro* активност срещу някои РНК и ДНК вируси. Механизмът, по който Rebetol и интерферон алфа-2б комбинирана терапия изглежда ефекта си срещу вируса на хепатит С, е неизвестен. Пероралната форма на монотерапията с ribavirin е изследвана в няколко клинични проучвания като лечение за хепатит С. Резултатите от тях показват, че монотерапията с ribavirin няма ефект върху елиминирането на хепатитния вирус (HCV-РНК) или за подобряването на чернодробната хистология след 6 до 12 месеца терапия и проследяване в продължение на шест месеца.

**Клинични изпитвания с Rebetol при възрастни.** Ефикасността на Rebetol е установена при комбинираното приложение с пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б в 5 клинични проучвания. За да бъдат включени в изследването, пациентите са избрани с хроничен хепатит С, потвърден чрез позитивна HCV-РНК полимераза верижна реакция (polymerase chain reaction assay - PCR) (>30IU/ml), чернодробна биопсия, хистологично доказваща диагнозата хроничен хепатит, без да има друга причина за него и абнормни нива на серумна ALT.

**Пациенти с рецидив на заболяването.** В две клинични проучвания е оценявано комбинираното лечение на Rebetol с интерферон алфа-2б при пациенти, при които заболяването е рецидивирало (С95-144 и I95-145); 345 пациенти с хроничен хепатит, при които заболяването е рецидивирало след предшестващо лечение с интерферон, са лекувани 6 месеца с последващо наблюдение от 6 месеца за вирусологичен отговор. Комбинираната терапия с Ребетол + интерферон алфа-2б дава постоянен вирусологичен отговор, който е 10 пъти по-силен от този, получен при терапия само с интерферон алфа-2б (49% спрямо 5%,  $p < 0,0001$ ). Тази полза се запазва, независимо от стандартните състояния като вирусното ниво, HCV генотипа и хистологичния стадий.

**Нелекувани до момента пациенти.** В три клинични проучвания е оценена ефикасността на интерферон при нелекувани до момента пациенти, две с Rebetol + interferon alfa-2b (С95-132 и I95-143) и едно с Rebetol + peginterferon alfa-2b (С/198-580). Във всичките случаи лечението е с продължителност 1 година и последващо проследяване 6 месеца. Продължителният отговор на лечението, постигнат в края на последващото 6-месечно проследяване, е значително увеличен чрез прибавяне на Rebetol капсули към interferon alfa-2b (41% спрямо 16%,  $p < 0,001$ ).

В клинични проучвания С95-132 и I95-143, комбинираната терапия с Rebetol + интерферон алфа-2б доказва значително по-високата ефикасност на комбинацията в сравнение със самостоятелното лечение с интерферон алфа-2б (удвояване на трайния отговор). Комбинираната терапия понижава също и броя на рецидивите. Това се



отнася за всички HCV генотипи, особено за генотип 1, при който броя на рецидивите беше редуциран с 30% в сравнение със самостоятелно лечение с интерферон алфа-2б.

В клинично изпитване C/198-580 1530 нелекувани до момента пациенти са подложени на комбинирано лечение за 1 година с една от следните комбинации:

- Rebetol (800 mg/дневно) + peginterferon alfa-2b (1,5 mcg/kg/седмично) (n=511).
- Rebetol (1000/1200 mg/дневно) + peginterferon alfa-2b (1,5 mcg/kg/седмично за 1 месец с продължение от 0,5 mcg/kg/седмично за 11 месеца) (n=514).
- Rebetol (1000/1200 mg/дневно) + interferon alfa-2b (3 MIU три пъти седмично) (n=505).

В това клинично изпитване комбинацията от Rebetol с peginterferon alfa-2b (1,5 mcg/kg/седмично) е значително по-ефикасна от комбинацията Rebetol + interferon alfa-2b, особено при пациенти заразени с генотип 1. Продължителността на отговор на лечението е определена чрез степента на отговор на лечението 6 месеца след прекратяване на лечението.

HCV генотип и изходните вирусни стойности са прогнозни фактори, за които е известно, че повлияват степента на отговор на лечението. Но е показано, че степента на отговор на лечението е в зависимост също и от приложената доза Rebetol в комбинация с пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б. При тези пациенти, които са получили Rebetol в доза >10,6 mg/kg телесно тегло (800 mg доза за пациент с тегло 75 kg), независимо от генотипа или вирусните стойности, степента на отговор на лечението е значително по-висока в сравнение с тези пациенти, които са получили Rebetol в доза ≤10,6 mg/kg телесно тегло (Табл. 5б), докато нивото на терапевтичния отговор при пациенти, лекувани с Rebetol в доза >13,2 mg/kg, е дори по-високо.

**Таблица 5б: Степени на траен отговор на лечението с Rebetol + peginterferon alfa-2b (определени чрез дозата Rebetol [mg/kg], генотипа и вирусните нива)**

HCV Генотип	Доза Rebetol (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Всички HCV генотипи	Всички	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Генотип 1	Всички	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
HCV Генотип 1 ≤ 600 000IU/ml	Всички	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
HCV Генотип 1 > 600 000IU/ml	Всички	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
HCV Генотип 2/3	Всички	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

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

*P 0,5/R – Rebetol (1 000/1 200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 до 0,5 mcg/kg)*

*I/R – Rebetol (1 000/1 200 mg) + interferon alfa-2b (3 MIU)*

В друго проучване 224 пациенти с генотип 2 или 3 са лекувани с peginterferon alfa-2b в доза 1,5 mg/kg/седмично подкожно в комбинация с рибавирин 800 mg – 1400 mg перорално за 6 месеца (на базата на телесно тегло, като само трима от пациентите са били с тегло над 105 kg и са получавали доза от 1400 mg, която още не е валидирана) (табл. 6). От тях 24% са имали мостова фиброза или цироза (Knodell 3/4).

**Таблица 6. Вирусологичен отговор в края на лечението, траен вирусологичен отговор и рецидив при HCV генотип и вирусен товар**

	<b>Rebetol 800-1400 mg/ден + peginterferon-alfa-2b 1,5 mcg/kg/седмично</b>
--	--



	Отговор в края на лечението	Траен вирусологичен отговор	Рецидив
Всички пациенти	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV генотип 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
≤600 000IU/ml	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
>600 000IU/ml	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV генотип 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
≤600 000IU/ml	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
>600 000IU/ml	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

- Всеки пациент с недоловими нива на HCV-RNA през 12 седмица от периода на проследяване и при липса на данни през 24-та седмица е считан за траен респондер. Всеки пациент с липсващи данни по време и след 12 седмица от проследяването е считан за нон-респондер през 24 седмица от проследяването.

Лечението с продължителност 6 месеца, проведено по време на това проучване е понесено по-добре отколкото едногодишното лечение по време на основното клинично проучване на комбинираната терапия; процентът на отказ от лечението е 5% спрямо 14% при модифициране на дозата 18% спрямо 49%.

В несравнително проучване, 235 пациенти с генотип 1 и нисък вирусен товар (< 600 000 IU/ml), са получавали пегинтерферон алфа-2b в доза 1,5 mg/kg/седмично подкожно в комбинация със съобразен с теглото Rebetol. Общата степен на траен отговор след 24-седмично лечение е 50%. 41 % от изследваните (97/235) имат неустановими нива на HCV-RNA при 4-та и 24-та седмица от началото на лечението. В тази подгрупа 92% (89/97) имат трайна степен на вирусологичен отговор. Високата степен на траен отговор в тази подгрупа се установява с междинен анализ (n=49) и предвижданията се потвърждават (n=48).

Ограничените исторически данни показват, че 48-седмичното лечение може да се асоциира с по-висока степен на траен отговор (11/11) и с по-малък риск от релапс (0/11 в сравнение с 7/96 при 24-седмично лечение).

#### Прогноза за траен вирусологичен отговор

Наличието на вирусологичен отговор през 12 седмица, определен като двустепенно понижение на стойността на вирусемията или недоловими нива на HCV-RНК има прогностично значение за траен отговор (табл. 7).

**Таблица 7. Прогноза за траен отговор на лечението на базата на вирусологичен отговор през 12 седмица и генотип\***

Лечение	Генотип	Вирусологичен отговор през 12 седмица	Траен отговор	Негативна прогностична стойност
Rebetol (>10,6mg/kg) + peginterferon alfa-2b 1.5mcg/kg 48-седмично лечение	1	Да 75% (82/110)	71% (58/82)	
		Не 25% (28/110)	0% (0/28)	100%
Rebetol 800-1400mg + peginterferon alfa-2b 1,5mcg/kg 24-седмично лечение	2 или 3	Да 99% (213/215)	83% (177/213)	---
		Не 1 % (2/215)	50% (1/2)	50%

\*Отразява данните за пациенти с налични данни за 12 седмица.

#### Клинични проучвания на Rebetol сред деца и подрастващи

В рамките на две мултицентрови проучвания бяха изследвани деца и подрастващи между 3 и 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и установими нива на HCV-RНК (оценката е направена от една централна лаборатория, използваща RT-PCR), които в продължение на една година са лекувани с Rebetol 15mg/kg дневно и interferon-alfa-2b 3 MIU/m<sup>2</sup>, прилаган три пъти седмично, след което са били проследени в продължение на 6 месеца след приключване на лечението. Общият брой на участниците е 118: 57% от мъжки пол, 80% от бялата раса и 78% от генотип 1, а пациентите на възраст ≤12 год са били 64%. Сред изследваната група деца преобладава предимно лека до умерена форма на хепатит С. Степените на траен вирусологичен отговор при децата и подрастващите са сходни с тези при възрастни. Поради липса на данни за деца с тежка прогресия на болестта, както и за потенциалния риск за нежелани лекарствени реакции, трябва внимателно да се прецени



съотношението полза/риск на комбинацията рибавирин и интерферон алфа-2б преди прилагането и сред тази група пациенти (виж раздел 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучванията са обобщени в таблица 8.

**Таблица 8. Вирусологичен отговор при деца и подрастващи, които не са били лекувани**

	Rebetol 15mg/kg/ден + interferon alfa-2b 3MIU/m <sup>2</sup> 3 пъти седмично
Общо <sup>1</sup> (n=118)	54 (46%)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36%)*
Генотип 2/3/4 (n=46)	21 (81%)*

\* брой(%) пациенти

1. Определен като HCV-RНК под долната граница, използвайки RT-PCR в края на лечението и по време на периода на проследяване.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием на единична доза, ribavirin се абсорбира бързо (средно  $T_{max} = 1,5$  часа), последвано от бързо разпределение и пролонгирана фаза на елиминиране (полуживотът на абсорбция, разпределение и елиминиране е съответно 0,05, 3,73 и 79 часа). При абсорбцията приблизително 10% от маркираната с изотоп доза се екскретира с фецеса. Абсолютната бионаличност, обаче, е приблизително 45%-65%, което се дължи най-вероятно на метаболизма при първото преминаване. Налице е линейна зависимост между дозата и  $AUC_{0-\infty}$  след прием на еднократна доза от 200 – 1 200 mg ribavirin. Обемът на разпределение е приблизително 5 000 l. Ribavirin не се свързва с плазмените протеини.

Ribavirin води до висока интер- и интраиндивидуална фармакокинетична вариабилност след прием на еднократна доза (интраобектна вариабилност от приблизително 30% както за  $AUC$  така и за  $C_{max}$ ), което може да се дължи на екстензивния метаболизъм при първо преминаване и трансфера в и между компартиментите на кръвта.

Транспортът на ribavirin в клетките и тъканите е най-обширно проучен за червените кръвни клетки и е предимно чрез  $e_s$ -подобен нуклеозиден преносител. Този вид транспорт се осъществява в почти всички клетъчни видове и допринася за високия обем на разпределение на ribavirin. Съотношението на концентрацията на ribavirin кръв/плазма е приблизително 60:1; по-голямото количество в кръвта се дължи на намиращия се в еритроцитите рибавирин под формата на рибавиринови нуклеотиди.

Ribavirin се метаболизира по два начина:

1) чрез обратимо фосфорилиране и 2) чрез дерибозилиране и хидролиза на амидите, която води до триазолен карбоксилен метаболит. Както ribavirin, така и неговите метаболити (триазолен карбоксиамид и триазолна карбоксикиселина), се екскретират през бъбреците.

При многократно дозиране ribavirin се натрупва в плазмата в шесткратно съотношение на  $AUC_{12h}$  при многократно/еднократно дозиране. След перорален прием на 600 mg, разделени на два приема, steady-state се достига след приблизително 4 седмици със средни плазмени концентрации от приблизително 2200 ng/ml. След прекратяване на приема полуживотът е приблизително 298 часа, което вероятно отразява бавното му елиминиране от клетките и тъканите.

**Ефекти, свързани с храната:** Бионаличността на еднократна доза ribavirin се повишава от едновременното приемане на храна, богата на мазнини ( $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$  се повишават с 70%).

Повишената бионаличност в това проучване е възможно да се дължи на забавен транзит на ribavirin или на промененото рН. Клиничното значение на резултатите от това проучване с еднократна доза не е ясно. По време на проучването пациентите са били инструктирани да приемат ribavirin с храна, за да се постигнат максимални плазмени концентрации на ribavirin.

**Бъбречна функция:** Фармакокинетиката на еднократна доза ribavirin се променя (повишено  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$ ) при пациенти с бъбречна дисфункция, сравнени с контроли (креатининов клирънс >90 ml/min). Това изглежда се дължи на намаляване на клирънса при тези пациенти. Концентрациите на ribavirin практически не се променят от хемодиализа.

**Чернодробна функция:** Фармакокинетиката на еднократна доза ribavirin при пациенти с лека, средно тежка или тежка чернодробна дисфункция (по класификацията на Child-Pugh съответно А, В или С) са подобни на тези при нормални контроли.



**Пациенти в напреднала възраст ( $\geq 65$  години):** не е правена специфична оценка на фармакокинетиката при хора в напреднала възраст. В едно популационно фармакокинетично изследване, обаче, възрастта не е оказала влияние върху кинетиката на *ribavirin*. Определящият фактор е бъбречната функция.

**Популационен фармакокинетичен анализ** е направен посредством определяне на стойностите на серумната концентрация в произволно избрани проби от 4 контролирани клинични проучвания. Моделът на клирънс показва, че телесното тегло, полът, възрастта и нивото на серумния креатинин са основните ко-променливи. При пациенти от мъжки пол клирънсът е приблизително 20% по-висок отколкото при пациенти от женски пол. Клирънсът се повишава като функция на телесното тегло, и намалява за възраст над 40 години. Ефектът на ко-променливите върху клирънса на рибавирин изглежда е от ограничено клинично значение, поради значителната остатъчна вариабилност, която моделът не взема под внимание.

**Деца и подрастващи.** В табл. 9 са обобщени данните за фармакокинетични параметри при многократно дозиране на *Rebetol* и *interferon alfa-2b* сред деца и подрастващи с хроничен хепатит С на възраст между 5 и 16 години. Фармакокинетичните свойства на *Rebetol* и *interferon alfa-2b* са сходни при деца, подрастващи и възрастни

Табл. 9. Средни (%CV) стойности на многодозовите фармакокинетични свойства на *interferon-alfa-2b* и *Rebetol caps.*, прилагани при деца и подрастващи с хроничен хепатит С.

Параметър	<i>Rebetol</i> 15 mg/kg/ден, разделен в две дози (n=17)	<i>Interferon alfa-2b</i> 3 MIU/m <sup>2</sup> , три пъти седмично (n=54)
T <sub>max</sub> (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Видим клирънс l/hr/kg	0,27 (27)	Няма данни

\*AUC<sub>12</sub>(ng.hr/ml) за *Rebetol*; AUC<sub>0-24</sub> (IU.hr/ml) за *interferon alfa-2b*

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

**Ribavirin:** *Ribavirin* е ембриотоксичен и/или тератогенен в дози значително по-ниски от препоръчаните човешки дози при всички животински видове, за които са проведени адекватни клинични проучвания. Наблюдавани са малформации на черепа, небцето, очите, челюстите, крайниците, скелета и гастроинтестиналния тракт. Честотата и тежестта на тератогенните ефекти се увеличава с нарастването на дозата. Преживяемостта на фетусите и новородените е намалена.

При проучвания върху животни е установено, че еритроцитите са основната мишена за токсичното действие на *ribavirin*. Скоро след началото на лечението се появява анемия, но след прекратяване на лечението тя бързо изчезва.

При три- и шестмесечни проучвания върху мишки за изследване на индуцирани от *ribavirin* ефекти върху тестисите и спермата се установява, че нарушения в спермата настъпват в дози от 15 mg/kg и повече. Тези дози при животните водят до системна експозиция значително по-малка от тази, постигана при хората в терапевтични концентрации. След прекратяване на лечението пълно възстановяване на индуцираната от *ribavirin* тестикуларна токсичност се наблюдава в рамките на един до два сперматогенетични цикъла (виж раздел 4.6).

Проучванията върху генотоксичността показват, че *ribavirin* може да прояви известна генотоксична активност. *Ribavirin* е активен при Valb/3T3 *in vitro* изследване за трансформация. Генотоксичната активност е наблюдавана при изследване на миши лимфомни клетки и в дози от 20-200 mg/kg при микронуклеус тест при мишки. Тестът за доминантни летални мутации при мишки дава негативни резултати, което показва, че ако при плъхове се наблюдават мутации, то те не се предават чрез мъжките гамети.

Конвенционални проучвания за канцерогенност при гризачи с ниско експониране в сравнение със същото експониране при човек в терапевтични условия (фактор 0,1 при плъхове и 1 при мишки) не показват канцерогенност на *ribavirin*. Допълнително в 26-седмично проучване за канцерогенност при хетерозиготни p53 (+/-) мишки, *ribavirin* не продуцира тумори в максимално толерантна доза от 300 mg/kg (плазмен експониращ фактор приблизително 2,5 в сравнение с експозицията при човек). Тези проучвания предполагат, че канцерогенен потенциал на *ribavirin* при човек е малко вероятен.

**Рибавирин + интерферон алфа-2б**





Нежеланите реакции, наблюдавани при комбинираното приложение на gībavirin с пегинтерферон алфа-2б или интерферон алфа-2б не се различават от тези, съобщени вече при самостоятелното им приложение. Основната промяна, свързана с лечението, е обратима лека до средно тежка анемия, с по-голяма тежест, отколкото при самостоятелното приложение на отделните активни вещества.

Няма проведени проучвания върху експериментални животни в млада възраст за оценка на ефекта върху растежа, развитието, половото съзряване и поведението.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Капсули: микрокристална целулоза, лактозен монохидрат, натриева кроскармелоза, магнезиев стеарат.

Обвивка на капсулите: желатин, титанов диоксид.

Надпис върху обвивката на капсулата (мастило): шеллак, пропиленгликол, амониев хидроксид, оцветител (E132).

### **6.2. Физикохимични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

2 години.

### **6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

### **6.5. Данни за опаковката**

Rebetol - опаковка в блистери от поливинилхлорид (PVC)/полиетилен(PE)/поливинилиден хлорид (PVdC).

Всяка опаковка Rebetol се състои от:

- 7 блистера x 12 капсули (общо 84 капсули)
- 14 блистера x 10 капсули (общо 140 капсули)
- 14 блистера x 12 капсули (общо 168 капсули).

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6. Препоръки при употреба**

Няма специални препоръки.

## **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Schering-Plough Europe  
73, Rue de Stalle  
B-1180 Bruxelles  
Белгия

## **8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ**

20011247

## **9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**



27.12.2001 г.

**10. Дата на последна актуализация на текста**

Октомври 2005 г.

