Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/117/rebetol-200-mg-84-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J05AB04

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REBETOL 200 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: REBETOL Kapsül 200 mg ribavirin içerir.
Yardımcı madde(ler): 40 mg laktoz monohidrat içerir.
Yardımcı madde(ler) için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral Kullanım için Kapsül.
Beyaz, opak ve mavi mürekkep baskılı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

REBETOL peginterferon alfa-2b [erişkinler] veya interferon alfa-2b'den biri ile [erişkinler, çocuklar (3 yaş ve üzeri), ve adolesanlar] kombine olarak kronik hepatit C tedavisinde endikedir. REBETOL monoterapi şeklinde uygulanmamalıdır.

REBETOL'ün, interferon alfa-2b dışında, diğer interferon formları ile birlikte kullanıldığında veya çocuklarda veya adolesanlarda peginterferon alfa-2b ile kullanımında etkili ve güvenli olduğuna dair bilgi yoktur.

Ayrıntılı bilgi için peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b prospektüslerine başvurunuz.

Naiv Hastalar
Erişkin hastalar : REBETOL, interferon alfa-2b ile birlikte; daha önce tedavi edilmemiş, karaciğer dekompansasyonu olmayan, ALT seviyesi yüksek, serum HCV-RNA'sı pozitif olan erişkin kronik hepatit C hastalarında endikedir (Bkz. Uyarılar /Önlemler). Bu kombinasyon, aynı zamanda klinik olarak stabil HIV koenfeksiyonu olanlar dahil, naiv hastalarda kullanılır. Söz konusu PegIntron + Rebetol kombinasyonu ayrıca, interferon alfa tedavisine daha önce yanıt vermiş (ALT düzeyleri tedavi sonunda normale dönmüş), ancak daha sonra nüksetmiş hastalarda da endikedir (bkz bölüm **4.4**).

Çocuklar ve adolesanlar : REBETOL, karaciğer dekompansasyonu olmayan ve serum HCV-RNA'sı pozitif olan daha önce tedavi edilmemiş kronik hepatit C'li 3 yaş ve üzeri

çocukların ve adolesanların tedavisi için, interferon alfa-2b rejimi ile kombine olarak endikedir. Hepatik enflamasyon ve fibroz gibi hastalık progresyonuna ilişkin kanıtlarla beraber, yanıt için prognostik faktörler, HCV genotipi ve viral yük göz önüne alınarak, olguya göre tedavi kararı verilmelidir. Klinik çalışmalarda pediyatrik bireyler için gözlenen güvenilirlik bulguları ile tedaviden elde edilmesi beklenen yararlar değerlendirilmelidir (Bkz. Uyarılar/Önlemler, Yan Etkiler/Advers Etkiler, Farmakodinamik Özellikler).

Önceki Tedavilerinde Başarısız Olmuş Hastalar
Erişkin hastalar : REBETOL peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine olarak, daha önce interferon alfa monoterapisine cevap vermiş (tedavi sonunda serum ALT seviyeleri normal olan) fakat hastalığı nüks etmiş kronik hepatit C'li erişkinlerde endikedir. Rebetol, daha önceki interferon alfa (pegile veya non-pegile) ve ribavirin kombinasyonunun veya interferon alfa monoterapisinin başarılı sonuç vermediği kronik hepatit C hastalarının tedavisinde peginterferon alfa-2b ile kombinasyon şeklinde kullanılır (Bkz Uyarılar Önlemler)

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi kronik hepatit C hastalarının bakımında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Uygulanacak doz
REBETOL dozu hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanır **(Tablo 1)**. REBETOL Kapsüller günde iki defa (sabah ve akşam) ağızdan yemekle birlikte alınmalıdır.

Erişkin hastalar : REBETOL peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/hafta) veya interferon alfa-2b (Haftada 3 kez 3 Milyon İnternasyonel Ünite) ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. Kombinasyon rejiminin şekli hastanın özelliklerine bağlıdır. Uygulanacak rejim her hasta için yarar ve güvenilirlik esas alınarak seçilmelidir (Bkz. Farmakodinamik Özellikler).

Tablo 1 - Kombinasyon tedavisi dozu

Vücut ağırlığına bağlı olarak REBETOL dozu		
Hasta ağırlığı (kg)	**Günlük REBETOL dozu**	**200 mg'lık kapsül sayısı**
< 65	800 mg	4[a]
65 - 85	1.000 mg	5[b]
86-105	1.200 mg	6[c]
>105	1.400 mg	7[d]

a: 2 sabah, 2 akşam
b: 2 sabah, 3 akşam
c: 3 sabah, 3 akşam
d: 3 sabah, 4 akşam

REBETOL Kapsül'ün pegile interferon alfa-2b ile kombine kullanımı :

Tedavi süresi - Naiv hastalar
Kalıcı virolojik yanıtın öngörülmesi : Genotip 1 virüs ile enfekte olmuş, 12 hafta sonunda virolojik yanıt elde edilemeyen hastaların kalıcı virolojik yanıt verme olasılıkları oldukça düşüktür. (Bkz. Farmakodinamik Özellikler).

- **Genotip 1 :** 12 haftalık tedavi sonrasında virolojik yanıt sağlayan hastalarda tedavi, dokuz ay daha sürdürülmelidir (toplam 48 hafta).
  Tedavinin 4. haftasında HCV RNA negatif olan ve 24. haftada HCV RNA negatif kalan genotip 1 enfeksiyonu bulunan ve viral yükü düşük (< 600,000 IU/ml) olan hastalarda 24 haftalık tedaviden sonra tedavi kesilebilir veya 24 hafta daha tedaviye devam edilebilir (toplam 48 haftalık tedavi süresi). Ancak, toplam 24 haftalık tedavi süresi, 48 haftalık tedavi süresine göre daha yüksek bir relaps oranıyla bağlantılı olabilir (Bkz. Farmakodinamik Özellikler)
- **Genotip 2 veya 3 :** HCV/HIV koenfeksiyonu olan ve 48 hafta süreyle tedavi edilmesi gereken hastaların dışında tüm hastaların 24 hafta tedavi edilmesi önerilmektedir.
- **Genotip 4 :** Genel olarak, genotip 4 ile enfekte olan hastalar tedavisi zor hastalar olarak değerlendirilmekte ve sınırlı çalışma verilerine (n=66) göre genotip 1 hastalarda olduğu gibi tedavi edilmeleri önerilmektedir.

HCV/ HIV koenfeksiyonunun mevcut olması
HCV/HIV koenfeksiyonunun mevcut olduğu hastalarda önerilen tedavi süresi, genotip ne olursa olsun 48 haftadır.

HCV/HIV koenfekte hastalarda, yanıt alınıp alınmayacağının öngörülebilmesi:
12 haftalık tedavi sonunda erken virolojik yanıt elde edilmesinin (viral yükte 2 log azalma kaydedilmesi veya HCV RNA düzeylerinin ölçülemeyecek değerlere inmesinin), kalıcı yanıt alınacağını haber veren bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir. HCV/HIV koenfeksiyonu olan ve PegIntron + Rebetol kombinasyonuyla tedavi edilen hastalarda, uzun süreli yanıt konusundaki negatif öngörü değeri %99 (67/68; çalışma 1) (bkz Farmakodinamik Özellikler); pozitif öngörü değeri %50 (52/104; çalışma 1) olarak gözlenmiştir.

Tedavi Süresi –Yeniden tedavi
Kalıcı virolojik yanıtın öngörülebilirliği: 12. haftada serum HCV-RNA düzeyi ölçüm alt sınırının altında olan tüm nüks vakaları ve tedaviye yanıt vermemiş hastalar; genotipleri ne olursa olsun 48 hafta süreyle tedavi edilmelidir. Tekrar tedavi edilen hastaların 12. haftada virolojik yanıt alınamayanlarında, 48 haftalık tedaviden sonra da kalıcı yanıt elde edilme ihtimali oldukça düşüktür.(Bkz Farmakodinamik özellikler).

REBETOL Kapsül'ün interferon alfa-2b ile kombine kullanımı :

Tedavi süresi: Klinik araştırmalardan alınan sonuçların temelinde, hastaların en az altı ay süreyle tedavi edilmesi önerilmektedir. Hastaların bir yıl süreyle tedavi gördüğü klinik araştırmalar süresince, altı aylık tedavi sonrasında virolojik yanıt gösteremeyen (HCV-RNA alt saptama sınırından düşük) hastaların, kalıcı virolojik yanıt (tedavinin kesilmesinden altı ay sonra HCV-RNA alt saptama sınırından düşük) verme olasılıklarının çok düşük olduğu görüldü.

- **Genotip 1**: Altı aylık tedavi sonrasında negatif HCV-RNA gösteren hastalarda tedavi, altı ay daha sürdürülmelidir (toplam bir yıl).
- **Genotip 1 dışındaki hastalar**: Altı aylık tedavi sonrasında negatif HCV-RNA'lı hastalarda, tedavi süresinin bir yıla uzatılması kararı, diğer prognostik faktörler (örn., yaş > 40 yıl, erkek cinsiyet, köprüleşme fibrozisi) göz önüne alınarak verilmelidir.

3 yaş ve üzeri çocuklar ve adolesanlar : Bu popülasyonda yapılan klinik çalışmalarda ribavirin ve interferon alfa-2b 15mg/kg/gün ve haftada 3 kez 3 Milyon İnternasyonel Ünite/m^2 dozlarında uygulanmıştır **(Tablo 2).** 47 kg'ın altındaki ağırlıkta olan hastalar ya da kapsülleri yutamayan hastalar için ribavirin 40 mg/ml oral solüsyon kısa ürün bilgisine başvurunuz.

REBETOL Kapsüller günde iki defa (sabah ve akşam) ağızdan yemekle birlikte alınmalıdır.

Tablo 2 Vücut ağırlığına bağlı olarak pediyatrik REBETOL dozu

Hasta ağırlığı (kg)	Günlük REBETOL dozu	200 mg'lık kapsül sayısı
47 - 49	600 mg	3[a]
50 - 65	800 mg	4[b]
> 65	Erişkin doz tablosuna **(Tablo 1)** bakınız	

[a] 1 sabah, 2 akşam
[b] 2 sabah, 2 akşam

Çocuklar ve adolesanlarda tedavi süresi
Genotip 1: Önerilen tedavi süresi bir yıldır. Altı ayda virolojik yanıt vermeyen hastaların kalıcı virolojik yanıt verme olasılıkları çok düşüktür (negatif prediktif değer % 96). Virolojik yanıt, 12 haftalık tedaviden sonra saptanabilir HCV-RNA'nın bulunmaması olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda tedavi kesilmelidir.
Genotip 2/3: Önerilen tedavi süresi 24 haftadır.

Bir yıllık tedavi ve 6 aylık takip döneminden sonra virolojik yanıtlar genotip 1 için % 36 ve genotip 2/3/4 için % 81'dir.

Bütün hasta gruplarında doz modifikasyonu
REBETOL ile peginterferon alfa-2b ya da interferon alfa-2b kombinasyonu ile tedavi sırasında şiddetli advers reaksiyonlar ya da laboratuvar anormallikleri gelişir ise, her ürünün dozajı, eğer uygun ise, advers reaksiyonlar gerileyinceye kadar modifiye edilir. Klinik araştırmalarda doz modifikasyonu için rehber kurallar geliştirilmiştir (**Tablo 3 Doz modifikasyonu rehber kuralları**'na bakınız). Tedaviye bağlılığın tedavi sonuçları açısından önemli olabilmesi nedeniyle, doz önerilen standart doza mümkün olduğunca yakın tutulmalıdır. Ribavirin dozundaki azaltmanın etkinlik sonuçları üzerinde göstereceği potansiyel negatif etkisi göz ardı edilemez.

Tablo 3 Doz modifikasyonu rehber kuralları

Laboratuvar değerleri	**Yalnızca Rebetol dozu erişkinlerde 600 mg/gün'e, pediyatrik hastalarda 7,5 mg/kg'a indirilir*:**	**Yalnızca peginterferon alfa-2b (erişkin) veya interferon alfa-2b (erişkin ve pediyatrik) dozu yarıya indirilir :**	**Kombinasyon tedavisi durdurulur:**
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Erişkin : Hemoglobin (stabil kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda) Pediyatrik : Uygulanamaz (Bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri)	tedavi esnasında her hangi bir dört haftalık dönemde hemoglobinde ≥ 2 g/dl düşüş (sürekli doz azaltımı)		dört hafta süreyle doz azaltımından sonra< 12 g/dl
Beyaz kan hücreleri	-	< 1.500 /mm^3	< 1.000 /mm^3
Nötrofiller	-	< 750 /mm^3	< 500 /mm^3
Trombositler	-	Erişkin < 50.000 mm^3 Pediyatrik < 80.000 mm^3	Erişkin < 25.000 / mm^3 Pediyatrik < 50.000 / mm^3
Bilirübin – direkt	-	-	2,5 x NÜS**
Bilirübin - indirekt	> 5 mg/dl	-	Erişkin > 4 mg/dl Pediyatrik > 5 mg/dl (> 4 hafta süreyle)
Kreatinin	-	-	> 2,0 mg/dl
ALT/AST Alanin aminotransferaz/ aspartat	-	-	2 x başlangıç ve > 10 x NÜS**

aminotransferaz			

* İkiye bölünmüş dozlarda, sabah ve akşam uygulanır.

** Normalin üst sınırı

Özel popülasyonlar

Böbrek bozukluğunda kullanım: Ribavirinin farmakokinetiği renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klerensin belirgin derecede azalmış olması nedeniyle değişir (Bkz. Farmakokinetik Özellikler). Bu nedenle REBETOL ile tedaviye başlanmadan önce böbrek fonksiyonlarının incelenmesi önerilmektedir. Kreatinin klerensi < 50 ml/dakika olan hastalar REBETOL ile tedavi edilmemelidir (Bkz. Kontrendikasyonlar). Serum kreatinini 2 mg/dl'nin üzerine çıkarsa **(Tablo 3)** REBETOL ve peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b tedavisi sonlandırılmalıdır.

Karaciğer bozukluğunda kullanım: Ribavirin ve hepatik fonksiyon arasında farmakokinetik bir etkileşim bulunmamaktadır (Bkz. Farmakokinetik Özellikler). Bu nedenle hepatik bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez.

Yaşlılarda (≥ 65 yaş) kullanım: Ribavirin farmakokinetiği üzerinde yaşa bağlı görünür her hangi bir etki bulunmamaktadır. Yine de genç hastalarda olduğu gibi REBETOL tedavisine başlanmadan önce böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir (Bkz. Farmakokinetik Özellikler).

18 yaşın altındaki hastalarda kullanım: REBETOL kapsül veya oral solüsyon interferon alfa-2b ile kombine olarak çocuklarda (3 yaş ve üzeri) ve adolesanlarda kullanılabilir. Formülasyonun seçimi hastanın özelliklerine bağlıdır (Bkz. Terapötik endikasyonu). Bu hastalarda REBETOL'ün pegile veya interferon alfa-2b dışındaki diğer interferon formları ile kombine kullanımının güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir.

HCV/HIV ile koenfekte olan hastalar : Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) tedavisi ile birlikte ribavirin ve interferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2b alan hastalar mitokondriyal toksisite, laktik asidoz ve
hepatik dekompansasyon açısından artmış risk altında olabilir (Bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri). Lütfen antiviral ürünlerin prospektüslerine de bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Ribavirine ya da REBETOL Kapsülün bir bileşenine karşı hipersensitivite.

- Gebe kadınlar (Bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri ve Gebelik ve Laktasyonda Kullanım). Tedaviye başlamadan hemen önce bir negatif gebelik testi raporu alınmadan ribavirin ile tedaviye başlanmamalıdır.

- Emziren kadınlar.

- Önceki altı ay içinde stabil olmayan veya kontrol altında olmayan kalp hastalığı da dahil, önceden mevcut ağır kalp hastalığı (Bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri).

- Kronik böbrek yetmezliği veya kreatinin klerensi < 50 ml/dakika olan ve/veya hemodiyalize bağlı hastalar dahil ağır, düşkünleştirici tıbbi durumlar.

- Dekompanse karaciğer sirozu, ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu.

- Hemoglobinopatiler (örn. Talasemi, orak hücreli anemi).

- Sirozu olan, Child-Pugh skoru 6 veya daha yüksek HCV/HIV ile koenfekte hastalarda PegIntron tedavisine başlanması kontrendikedir.

Çocuklar ve adolesanlar:

- Ağır bir psikiyatrik durumun varlığı veya öyküsü, özellikle ağır depresyon, intihar düşünceleri veya intihar girişimi.

Peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile birlikte kullanımdan dolayı

- Otoimmün hepatit; veya otoimmün hastalık öyküsü.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Psikiyatri ve Santral Sinir Sistemi (SSS): REBETOL ve peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b kombinasyon tedavisi sırasında ve 6 aylık takip döneminde olmak üzere tedavi kesildikten sonra bile bazı hastalarda özellikle depresyon olmak üzere, ciddi SSS etkileri, intihar düşüncesi ve intihar girişimi gözlenmiştir. Rebetol ve interferon alfa-2b kombinasyonuyla tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 6 aylık takip döneminde erişkin hastalara kıyasla intihar düşünceleri veya intihar girişimlerinin daha sık olduğu bildirilmiştir (% 2,4'e karşılık % 1). Erişkin hastalarda olduğu gibi, çocuklarda ve adolesanlarda başka psikiyatrik olaylar (örn., depresyon, emosyonel labilite ve somnolans) da meydana gelmiştir. Alfa interferon alan hastalarda gözlenen diğer SSS etkileri agresif davranış (bazen başkalarına yönelik), konfüzyon ve mental durum değişikliğidir. Hastalar psikiyatrik bozukluk belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Eğer bu gibi semptomlar görülürse bu arzu edilmeyen etkilerin potansiyel ciddiliği, reçeteleyen doktor tarafından akılda tutulmalı ve uygun tedavi yönetimi göz önüne alınmalıdır. Hastalarda klinik depresyon dahil psişik veya SSS problemleri gelişirse hastanın tedavi ve takip

sırasında hekim tarafından dikkatle izlenmesi önerilir. Benzer semptomlar ortaya çıkarsa bu istenmeyen etkilerin potansiyel ciddiyeti hekim tarafından değerlendirilmelidir. Semptomlar devam eder ya da ağırlaşırsa veya intihar düşüncesi tanımlanırsa ribavirin ve peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b tedavisi kesilmeli, hasta izlenmeli ve gerekirse psikiyatrik müdahalede bulunulmalıdır.

Ağır psikiyatrik durumu veya ağır psikiyatrik durum öyküsü olan hastalar : **Ağır psikiyatrik durumu veya ağır psikiyatrik durum öyküsü olan erişkin hastalarda Rebetol'ün peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombinasyonu ile tedavisinin gerekli olduğu durumlarda, tedaviye psikiyatrik durumun uygun bireysel tanı ve tedavi yönetimi sağlandıktan sonra başlanmalıdır. Rebetol ve interferon alfa-2b'nin ağır psikiyatrik durumları veya öyküsü olan çocuklarda ve adolesanlarda kullanılması kontrendikedir (Bkz. Kontrendikasyonlar).**

Klinik çalışmalara göre ribavirin monoterapi olarak etkili değildir ve REBETOL tek başına kullanılmamalıdır. Kombinasyon tedavisinin güvenilirliği ve etkililiği sadece REBETOL Kapsül'ün peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b enjeksiyonluk solüsyonun birlikte kullanımıyla gösterilmiştir.

Kronik hepatit C çalışmalarında tüm hastalara, çalışmaya katılmadan önce, karaciğer biyopsisi uygulanmıştır. Fakat bazı durumlarda (ör: genotip 2 ve 3 grubu hastalar) histolojik doğrulama olmaksızın tedavi mümkün olabilir. Güncel tedavi kılavuzları uygulanarak, tedaviden önce karaciğer biyopsisine gerek olup olmadığına karar verilmelidir.

Teratojenik risk

Kadın hastalar: Ribavirin tedavisi gebe kadınlarda kullanılmamalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar). Kadın hastaların hamile kalmaması konusunda büyük özen gösterilmelidir. (Bkz. Gebelik ve Laktasyonda Kullanım).

Erkek hastalar ve eşleri*:* REBETOL kullanan erkeklerin eşlerinin hamile kalmaması konusunda büyük özen gösterilmelidir (Bkz. Gebelik ve Laktasyonda Kullanım).

Hemoliz: Klinik çalışmalarda REBETOL ve peginterferon alfa-2b (yalnızca erişkinler) veya interferon alfa-2b (erişkinler ve çocuklar veya adolesanlar) kombinasyonu ile tedavi edilen erişkin hastaların % 14'ünde, çocuklar ve adolesanların % 7'sinde hemoglobin düzeylerinin 10 g/dl'nin altına düştüğü gözlenmiştir. Ribavirin'in doğrudan kardiyovasküler etkileri olmamakla birlikte REBETOL ile birlikte görülen anemi, kalp fonksiyonunun kötüleşmesi veya koroner hastalık semptomlarının alevlenmesi ya da her ikisiyle de sonuçlanabilir. Bu nedenle REBETOL, önceden kalp hastalığı olanlara ihtiyatla uygulanmalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar). Tedaviye başlanmadan önce kardiyak durum değerlendirilmeli ve tedavi sırasında hastalar klinik yönden

izlenmelidir; eğer bir kötüleşme meydana gelirse tedavi kesilmelidir (Bkz. Pozoloji ve Kullanım Şekli).

Kardiyovasküler: Konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve/veya önceden ya da tedavi sırasında varolan aritmi hikayesi olan erişkin hastalar yakından izlenmelidir. Önceden kardiyak anomalileri olan hastaların tedaviden önce ve tedavi sırasında elektrokardiyogramlarının alınması önerilir. Kardiyak aritmiler (primer olarak supraventriküler) genellikle geleneksel tedaviye cevap verirler, ancak tedavinin kesilmesi gerekebilir. Kardiyak hastalık hikayesi olan çocuklar ve adolesanlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Akut hipersensitivite: Akut bir hipersensitivite reaksiyonu (örn. ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon, anafilaksi) gelişirse, REBETOL tedavisi derhal kesilmeli ve uygun medikal tedaviye başlanmalıdır. Geçici döküntüler nedeniyle tedavinin kesilmesi gerekmez.

Karaciğer fonksiyonu: Tedavi sırasında anlamlı karaciğer fonksiyon anormallikleri gelişen hastalar yakından izlenmelidir. Karaciğer dekompansasyonunun belirtisi olabilen koagülasyon belirteçlerinde uzama gelişirse tedaviye son verilmelidir.

Çocuklar ve adolesanlara özgü ilave izlemler

Büyüme ve Gelişme: Tedavinin bir yıllık seyri içinde lineer büyüme hızında düşme (ortalama % 9'luk persantil azalması) ve vücut ağırlığı artış hızında düşme (ortalama % 13'lük persantil azalması) olmuştur. Tedaviden sonra 6 aylık takip sırasında bu eğilimlerde genel bir geri dönüş olduğu saptanmıştır. Ancak, uzun-dönemli bir takip çalışmasının ara verilerine göre, tedavinin bitmesinin üzerinden 1 yıldan uzun bir süre geçmesine karşın 84 çocuktan 12'sinde (%14) lineer büyüme hızında > 15 persantillik bir azalma ve bunlardan 5'inde (% 6) > 30 persantillik azalma vardır. Büyüme, gelişme ve cinsel olgunlaşma üzerindeki uzun dönemli etkilere ilişkin veriler mevcut değildir. Ayrıca, preklinik toksisite sonuçları, Rebetol verilmiş neonat sıçanların büyümesinde minor ve dozla ilişkili bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu nedenle çocuk ve gençlerde tedaviye başlamadan önce Rebetol ve interferon alfa-2b dozu değerlendirilmelidir. Doktor tarafından Rebetol ve interferon alfa-2b kombinasyonu alan çocuklardaki büyümenin izlenmesi tavsiye edilmelidir.

Büyüme, gelişme ve cinsel olgunlaşma üzerindeki uzun dönemli etkilere ilişkin veriler mevcut değildir.

Tiroidin İzlenmesi: REBETOL ve interferon alfa-2b ile tedavi edilen çocukların yaklaşık %12'sinde TSH artışı meydana gelmiştir. Diğer bir % 4'ünde ise geçici olarak normalin alt sınırının altına düşme olmuştur. İnterferon alfa-2b tedavisine başlanmadan önce, TSH düzeyleri değerlendirilmeli ve bu sırada saptanan bir tiroid anormalliği konvansiyonel ilaçlarla tedavi edilmelidir. TSH düzeyleri ilaçla normal sınırlar içinde

tutulabiliyorsa interferon alfa-2b tedavisine başlanabilir. REBETOL ve interferon alfa-2b tedavisi sırasında tiroid disfonksiyonu gözlenmiştir. Tiroid anormallikleri saptandığında, hastanın tiroid durumu değerlendirilmeli ve klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir. Çocuklar ve adolesanlar tiroid disfonksiyonu bulguları yönünden (örn. TSH ile) 3 ayda bir izlenmelidir.

HCV/HIV Koenfeksiyonu:
Mitokondriyal toksisite ve laktik asidoz:
HIV pozitif olan ve HCV ile de enfekte olmuş, nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) (özellikle ddI ve d4T) ve birlikte interferon alfa-2b/ribavirin tedavisi alan hastalarda dikkatli olunmalıdır. NRTI rejimi uygulanan HIV pozitif popülasyonda, ribavirin kullanılırken, hastalar mitokondriyal toksisite belirteçleri ve laktik asidoz açısından dikkatle izlenmelidir. Özellikle;

- Mitokondriyal toksisite risk açısından, Rebetol ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir (Bkz. İlaç Etkileşimleri).
- Örtüşen mitokondriyel toksisite riskini sınırlandırmak için, Rebetol ve stavudinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Dahası, Rebetol + interferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2b kombinasyon tedavileriyle birlikte zidovudin kullanan hastalardaki anemi gelişme riski artmıştır.

HCV ve HIV ile koenfekte olan hastalarda karaciğer dekompansasyonu:
İlerlemiş sirozu olan ve Yüksek Aktiviteli Anti-Retroviral Tedavi (HAART) alan koenfekte hastalar karaciğer dekompansasyonu ve ölüm açısından yüksek risk altında olabilir. Bu hasta alt grubunda tedaviye tek başına veya rebetol ile birlikte alfa interferon eklenmesi riski daha da artırabilir. Didanozin tedavisi ve serum bilirübin düzeylerinin yüksek olması bu gibi hastalardaki başlangıçta mevcut olan ve karaciğerde dekompansasyon riskini artıran faktörlerdendir.

HCV ve HIV ile koenfekte olan, dolayısıyla hem antiretroviral (ARV) tedavi, hem anti-hepatit tedavi gören hastalar, Child-Pugh puanları tedavi sırasında değerlendirilerek, yakından izlenmelidir. Karaciğer dekompansasyonu yönünde ilerleme kaydedilen hastalarda, anti-hepatit tedavi derhal durdurulmalı ve antiretroviral (ARV) tedavisi, yeniden değerlendirilmelidir.

HCV ve HIV ile koenfekte olan hastalarda hematolojik anormallikler:
HCV ve HIV ile koenfekte olan ve peginterferon alfa-2b/rebetol tedavisi ve Yüksek Aktiviteli Anti-Retroviral Tedavi (HAART) uygulanan hastalarda; nötropeni, trombositopeni ve anemi gibi hematolojik anormalliklerin görülme riski, yalnızca HCV ile koenfekte hastalara kıyasla artmış olabilir. Bu hastaların büyük bölümü doz azaltılarak tedavi edilebilir ama söz konusu hasta popülasyonundaki hematolojik parametreler, yakından izlenmelidir (bkz Kullanım Şekli ev Dozu, aşağıdaki "Laboratuvar testleri" ve İstenmeyen Etkiler).

CD4 sayısı düşük olan hastalar:
HCV ve HIV ile koenfekte olan, CD4 sayıları < 200 hücre/µl hastalardaki etkinlik ve güvenilirlik verileri sınırlı olduğundan (N=25); CD4 sayısı düşük olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Her ürün için spesifik toksisitelerin ve peginterferon alfa-2b /rebetol tedavisiyle örtüşen potansiyel toksisitelerin fark ve tedavi edilmesi için, HCV tedavisiyle birlikte kullanılacak olan antiretroviral tedavilerin kısa ürün bilgisine başvurunuz.

Dental ve periodontal bozukluklar: Rebetol ve peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b kombinasyon terapisi alan hastalarda diş kaybına yol açabilen dental ve periodontal bozukluklar bildirilmiştir. Buna ek olarak Rebetol ve peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b kombinasyonu ile uzun dönemli tedavi sırasında ağız kuruluğunun dişler ve ağız mukozası üzerinde hasar verici bir etkisi olabilir. Hastalar günde iki defa dişlerini iyice fırçalamalı ve düzenli olarak diş muayenesinden geçmelidir. İlaveten bazı hastalarda kusma meydana gelebilir. Böyle bir reaksiyondan sonra hastaların ağızlarını iyice çalkalamaları tavsiye olunur.

Laboratuvar testleri: Tedaviye başlanmadan önce bütün hastalarda standart hematolojik testler ve kan kimyası (tam kan sayımı ve periferik yayma, trombosit sayımı, elektrolitler, serum kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, ürik asit) yapılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce kabul edilebilir bazal değerler aşağıdaki gibidir:

Hemoglobin	Erişkin : ≥12 g/dl (kadınlar), ≥13 g/dl (erkekler)
	Pediyatrik : ≥11 g/dl (kadınlar), ≥12 g/dl (erkekler)
Trombositler	≥100.000/mm^3
Nötrofil Sayısı	≥1.500/ mm^3

Bu laboratuvar değerlendirmeleri tedavinin 2 ve 4'üncü haftalarında ve bundan sonra klinik olarak uygun aralarla periyodik olarak yapılmalıdır.

Üreme potansiyeli olan kadın hastalar: Kadın hastalar için tedavi sırasında ve tedaviden sonra 4 ay boyunca her ay ve erkek hastaların eşleri için tedavi sırasında ve tedaviden sonra 7 ay boyunca her ay rutin gebelik testi yapılmalıdır (Bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri).

REBETOL kullanımı sırasında hemolize bağlı olarak ürik asitte artış olabilir. Bu nedenle yatkın hastalarda gut hastalığının gelişme potansiyeli dikkatle izlenmelidir.

Nadir herediter bozuklukları olan hastalarda kullanım : Her REBETOL Kapsül 40 mg laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetersizliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu ile ilgili nadir herediter sorunları olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmaların sonuçları insan karaciğer mikrozom preparatlarında ribavirin metabolizmasında sitokrom P450 enzimlerinin rolü olmadığını göstermiştir. Ribavirin sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmez. Toksisite çalışmaları ribavirinin karaciğer enzimlerini indüklemediğini göstermiştir. Bu sebeple P450 enzimleri bazında etkileşim potansiyeli minimumdur.

REBETOL ile peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b ve antiasitler dışındaki ilaçlar arasında etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

İnterferon alfa-2b: Çok-dozlu farmakokinetik çalışmalarda REBETOL ve peginterferon alfa-2b ya da interferon alfa-2b arasında farmakokinetik etkileşim görülmemiştir.

Antasit etkisi: Ribavirin 600 mg'ın magnezyum, aluminyum ve simetikon içeren bir antasit ile birlikte verilmesi, ribavirinin biyoyararlanımını azaltır, EAA_{tf} %14 oranında azalır. Bu çalışmadaki biyoyararlanımdaki azalma muhtemelen ribavirin geçişinde azalma ya da pH değişimine bağlıdır. Bu etkileşimin klinik bir anlamı yoktur.

Nükleozit analogları: Nükleozit analogları tek başlarına veya diğer nükleozitlerle birlikte kullanıldığında laktik asidoz görülmüştür. Farmakolojik olarak, ribavirin pürin nükleozitlerinin fosforile metabolitlerini *in vitro* artırmaktadır. Bu etki, pürin nükleozit analogları (örneğin didanozin, abakavir) tarafından indüklenen laktik asidoz riskini potansiyalize edebilir.

Rebetol ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir. Mitokondriyal toksisite, özellikle de bazıları ölümcül olan laktik asidoz ve pankreatit olguları bildirilmiştir (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

REBETOL ile herhangi bir etkileşim potansiyeli ilacın uzun yarılanma ömrüne bağlı olarak tedavinin kesilmesinden sonra iki aya kadar (beş ribavirin yarılanma ömrü) sürebilir (Bkz. Farmakokinetik Özellikler).

Ribavirinin nükleozit olmayan revers transkriptaz inhibitörleri veya proteaz inhibitörleri ile etkileşimine dair kanıt yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

REBETOL'ün gebelik sırasında kullanımı kontrendikedir.

Kadın hastalar: Gebelik kategorisi X'tir. Gebelerde REBETOL kullanılmamalıdır (Bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri ve Kontrendikasyonlar). Kadın hastaların hamile kalmaması konusunda büyük özen gösterilmelidir. REBETOL

tedavisine, tedaviye başlamadan hemen önce bir negatif gebelik testi raporu alınmadan başlanmamalıdır. Çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlar ve eşleri tedavi süresince ve tedaviden sonra 4 ay boyunca, her biri ayrı ayrı olmak üzere etkin kontrasepsiyon yöntemleri kullanmalıdırlar. Bu süre içerisinde her ay rutin olarak gebelik testi yapılmalıdır (Bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri). Tedavi sırasında ya da tedavinin bitiminden sonra 4 ay içinde gebelik meydana gelirse, hasta ribavirinin fetüs üzerinde oluşturduğu belirgin teratojenik etki konusunda bilgilendirilmelidir.

Erkek hastalar ve eşleri: REBETOL kullanan erkeklerin eşlerinin hamile kalmaması konusunda büyük özen gösterilmelidir (Bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri ve Kontrendikasyonlar). Ribavirin intraselüler olarak birikir ve vücuttan çok yavaş atılır. Spermde bulunan ribavirinin insan embriyosu/fetüsü üzerinde potansiyel teratojenik veya genotoksik bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Ribavirin kullanan erkek hastaların eşlerinde, prospektif olarak takip edilen yaklaşık 300 hamilelik ile ilgili veriler genel popülasyonla karşılaştırıldığında, malformasyon riskinde artış ya da herhangibir spesifik malformasyon göstermemiş olsa da, erkek hastalara ve eşlerine ve herbiri için ayrı olmak üzere, ribavirin tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki 7 ay boyunca etkin kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Eşleri hamile olan erkek hastalara, ribavirinin eşlerine geçişini önlemek için, kondom kullanmaları konusunda talimat verilmelidir.

Laktasyon: Ribavirinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerdeki advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle tedaviye başlanmadan önce emzirme sonlandırılmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

REBETOL'ün araç ve makina kullanma üzerine etkisi yoktur veya çok azdır. Fakat birlikte kullanılan peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b'nin etkisi olabilir. Bu nedenle, tedavi sırasında bitkinlik, uyku hali ya da zihin bulanıklığı gelişen hastalar~~ın~~ araç ya da makina kullanmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Erişkin hastalar :
REBETOL Kapsül'ün güvenilirliği daha önce interferon almamış (interferon-naiv hastalar) hastaların incelendiği üç klinik çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda incelenmiştir: İki çalışmada REBETOL+interferon alfa-2b kombinasyonu, bir çalışmada REBETOL+peginterferon alfa-2b kombinasyonu incelenmiştir.

Interferon tedavisinden sonra nüks etmiş ve interferon alfa-2b ile ribavirin tedavisi alan hastalar ya da daha kısa süre tedavi almış hastalar aşağıda tanımlanana göre daha gelişmiş bir güvenilirlik profiline sahiptirler.

Tablo 4'te interferon-naiv hastalara bir yıl boyunca uygulanan tedavi rejimleri ve hasta sayıları verilmektedir. Bu hastalarda bildirilen istenmeyen etkiler **Tablo 5**'te verilmiştir.

Tablo 4 Doz rejimleri ve hasta sayısı

Tedavi	**Uygulanan Rejim**	**Bir yıl boyunca tedavi edilen hasta sayısı**
REBETOL+ Peginterferon alfa-2b	REBETOL (> 10,6 mg /kg / gün)+peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/hafta)	188
REBETOL+ interferon alfa-2b	REBETOL (1.000/1.200 mg/gün)+interferon alfa-2b (haftada 3 kez 3 Milyon İnternasyonel Ünite)	505

Tablo 5 Rebetol Kapsül ile birlikte pegile interferon alfa-2b ya da interferon alfa-2b enjeksiyonu almakta olan erişkin hastalarda bildirilen istenmeyen etkiler (%1 - ≥ %10 insidans)
Çok yaygın (≥ 1/10) – Yaygın (≥1/100 ve <1/10) **(**CIOMS III)

Vücut sistemi	**≥ %10**	**%5 - < %10**	**%1 - < %5**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Viral enfeksiyon, farenjit	Rinit	Bronşit, herpes simpleks, fungal enfeksiyon, otitis media, idrar yolu enfeksiyonu, sinüzit
Benign, malign ya da spesifiye edilmemiş neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)			Spesifiye edilmemiş neoplazma
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi, nötropeni		Lenfopeni, lenfadenopati, trombositopeni
Endokrin bozukluklar		Hipotiroidizm	Hipertiroidizm
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	İştahsızlık		Hiperglisemi, hiperürisemi, hipokalsemi, dehidrasyon, iştah artışı
Psikiyatrik bozukluklar	Depresyon, uykusuzluk, emosyonel labilite, anksiyete	Ajitasyon, sinirlilik	Agresif davranış, apati, anormal rüyalar, psikoz, uyku bozukluğu, intihar düşünceleri, libido azalması, konfüzyon, anormal ağlamalar
Sinir sistemi bozuklukları	Ağız kuruluğu, baş ağrısı, baş dönmesi,	Parestezi, tat duyusunda sapmalar	Yüzde kızarma, hiperestezi, uyku hali, hipoestezi, tremor,

	konsantrasyon bozukluğu		migren, hipertoni, ataksi, disfoni, senkop, tat kaybı
Göz bozuklukları		Bulanık görme	Konjonktivit, anormal görme, göz ağrısı, gözyaşı bezi bozukluğu
Kulak ve labirent bozuklukları			Vertigo, işitme bozukluğu/kaybı, tinnitus, kulak ağrısı
Kardiyak bozukluklar		Taşikardi	Çarpıntı
Vasküler bozukluklar			Hipotansiyon, hipertansiyon
Respiratuar, torasik ve mediyastinal bozukluklar	Öksürük, dispne	Prodüktif olmayan öksürük	Nazal konjesyon, respiratuar bozukluk, rinore, burun kanaması
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı, diyare, karın ağrısı, kusma	Konstipasyon, dispepsi, karın sağ üst kadranında ağrı	Flatulans, dişeti kanaması, glossit, yumuşak dışkı, stomatit, ülseratif stomatit, gingivit, kolit
Hepatobiliyer bozukluklar			Hepatomegali, sarılık
Deri ve derialtı dokusu bozuklukları	Alopesi, pruritus, deri kuruluğu, döküntü	Terleme artışı	Ekzema, anormal saç dokusu, fotosensitivite reaksiyonu, eritem, eritematöz döküntü, makülopapüler döküntü, akne, dermatit, psöriyazis, psöriyaziste ağırlaşma, deri bozukluğu, bere
Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları	Miyalji, artralji, kas iskelet ağrısı		Artrit
Renal ve üriner bozukluklar			Sık idrara çıkma, poliüri
Üreme sistemi ve meme bozuklukları		Kadın hastalar: Menoraji, menstrüel bozukluk	Kadın hastalar: Amenore, dismenore, meme ağrısı, overlerde bozukluk, vajinal bozukluk. Erkek hastalar: İmpotens, prostatit
Genel bozukluklar ve uygulama yeri bozuklukları	Enjeksiyon yerinde enflamasyon, enjeksiyon yerinde reaksiyon, bitkinlik, ateş, titreme, üşüme, grip benzeri semptomlar, asteni, irritabilite	Göğüs ağrısı	Enjeksiyon yerinde ağrı, periferik ödem, kırıklık, susama
İncelemeler	Kilo kaybı		Kardiyak üfürüm, idrarda

			anormallikler

REBETOL ve peginterferon alfa-2b ile tedavi edilen hastaların %30'unda ve REBETOL ve interferon alfa-2b ile tedavi edilen hastaların %37'sinde hemoglobin konsantrasyonlarında düşme gözlenmiştir (>4g/dl). REBETOL'ün hem peginterferon alfa-2b (yalnızca erişkinler) hem de interferon alfa-2b ile kombinasyonunda erişkin hastaların %14'ünde ve çocuklar ve adolesanların % 7'sinde hemoglobin düzeyleri 10g/dl'nin altına düşmüştür.

Anemi, nötropeni ve trombositopeni olaylarının çoğu hafiftir (Dünya Sağlık Örgütü, Evre 1 ve 2). REBETOL ve peginterferon alfa-2b kombinasyonu ile tedavi edilen bazı hastalarda daha ciddi nötropeni gözlenmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, Evre 3 : 186 hastanın 39'u [%21]; ve Evre 4 : 186 hastanın 13'ü [%7]). Bu tedavi grubunun % 7'sinde ayrıca Dünya Sağlık Örgütü Evre 3 lökopeni bildirilmiştir.
REBETOL'ün peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine kullanıldığı bir klinik çalışmada bildirilen hayatı tehdit edici psikiyatrik olaylar, intihar düşüncesi (% 1) ve intihar girişimidir (% 0.4). REBETOL'ün pazarlanmasından sonra, psikoz ve halüsinasyon seyrek olarak bildirilmiştir.

REBETOL'ün peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine kullanıldığı klinik çalışmalarda, bazı hastalarda hemolize bağlı olarak ürik asit ve indirekt bilirubin seviyelerinde yükselme gözlenmiş, fakat değerler tedavinin bitiminden 4 hafta sonra normale dönmüştür. Ürik asit seviyeleri yükselmiş bu hastalardan bazılarında klinik gut gelişmiş fakat tedavinin modifiye edilmesine ya da hastanın klinik çalışmadan çıkarılmasına gerek olmamıştır.

REBETOL'ün peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombinasyonunun pazarlanmasından sonra aşağıdaki olaylar çok seyrek olarak bildirilmiştir: (<1/10,000):

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları
Aplastik anemi

Sinir sistemi bozuklukları
Konvülsiyon

Gastrointestinal bozukluklar
Pankreatit

Deri ve Subkutan doku bozuklukları
Eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

HCV ve HIV ile koenfekte hastalar
HCV ve HIV ile koenfekte olan ve PegIntron + rebetol kombinasyonu kullanan hastalardaki istenmeyen etkiler (ve mono-enfekte hastalarda bildirilmemiş olan) ve daha

büyük çalışmalardaki insidansı > %5 olan etkiler: oral kandidiasis (%14), edinsel lipodistrofi (%13), CD4 lenfositlerinde azalma (%8), iştah azalması (%8), gamma-glutamiltransferaz artışı (%5), kan amilaz düzeylerinin yükselmesi (%6), kan laktik asit düzeylerinin yükselmesi (%5), sitolitik hepatit (%6), lipaz artışı (%6) ve ekstremite ağrıları (%6).

Mitokondriyal toksisite:
NRTI rejimiyle birlikte mevcut HCV enfeksiyonunun tedavisi amacıyla rebetol kullanan, HIV-pozitif hastalarda mitokondriyal toksisite ve laktik asidoz bildirilmiştir (bkz Uyarılar Önlemler).

HCV ve HIV ile koenfekte olan hastalarda laboratuvar değerleri:
HCV ve HIV ile koenfekte olan hastalarda nötropeni, trombositopeni ve anemi daha sık görülmüştür ama bu toksisitelerin çok büyük bölümü, doz değişikliği yapılarak düzeltilebilmiş ve tedavinin erkenden bırakılmasına nadiren yol açmıştır (bkz Uyarılar Önlemler). PegIntron + Rebetol kombinasyonu kullanan hastalarda hematolojik anormallikler, interferon alfa-2b + rebetol kullanan hastalardakinden daha sık bildirilmiştir. Çalışma 1'de (bkz Farmakodinamik Özellikler), mutlak nötrofil sayısının milimetreküpte 500'in altına, trombosit sayısının yine milimetreküpte 50,000'in altına inmesi şeklindeki hematolojik toksisitenin her ikisi de, PegIntron + rebetol kombinasyonuyla tedavi edilen hastaların %4'ünde (8/194) görülmüştür. Anemi (hemoglobin düzeylerinin <9.4 g/dl olması), PegIntron + Rebetol kombinasyonu kullanan hastaların %12'sinde (23/194) bildirilmiştir.

CD4 lenfositlerinde azalma:
PegIntron + rebetol kombinasyonuyla gerçekleştirilen tedaviye ilk 4 hafta içerisinde, mutlak CD4+ hücre sayısının azalması eşlik etmiş, ancak CD4+ hücresi yüzdesinde azalma görülmemiştir. CD4+ hücre sayısındaki azalma, doz azaltıldığında ya da tedavi durdurulduğunda düzelmiştir. PegIntron'un rebetolle birlikte kombinasyon şeklinde kullanılması, tedavi veya izleme dönemlerinde, HIV viremisinin kontrol altında bulunmasını üzerinde, gözlemlenebilen olumsuz bir etki yaratmamıştır. HCV ve HIV ile koenfekte olan hastalardan CD4+ hücre sayısı < 200/µl'ye inenler hakkındaki güvenilirlik verileri sınırlıdır (N = 25) (bkz Uyarılar Önlemler).

Her ürün için spesifik toksisitelerin ve PegIntron/Rebetol tedavisiyle örtüşen potansiyel toksisitelerin fark edilmesi ve tedavisi için, HCV tedavisiyle birlikte kullanılacak olan antiretroviral tedavilerin kısa ürün bilgilerine bakınız.

Çocuklar ve adolesanlar

Yaşları 3 ile 16 yaş arasında olan 118 çocuk veya adolesanın % 6'sı advers olaylar nedeniyle tedaviyi kesmiştir. Genel olarak, çalışma yapılan sınırlı pediyatrik popülasyondaki advers olay profili, erişkinlerde gözlenene benzer olmakla birlikte, boy (büyüme hızındaki ortalama % 9'luk persantil azalması) ve vücut ağırlığı (ortalama %

13'lük persantil azalması) persantillerinde azalma olarak gözlemlenen büyümenin inhibisyonuyla ilgili pediyatrik spesifik bir kaygı vardır (Bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri). Ayrıca, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 6 aylık takip döneminde erişkin hastalara kıyasla intihar düşüncesi veya girişimleri daha sık bildirilmiştir (% 1'e karşılık % 2.4). Erişkin hastalarda olduğu gibi, çocuklarda ve adolesanlarda başka psikiyatrik advers olaylar da (örn., depresyon, emosyonel labilite ve somnolans) meydana gelmiştir (Bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri). İlaveten, enjeksiyon yeri reaksiyonları, ateş, iştahsızlık, kusma ve emosyonel labilite çocuklarda ve adolesanlarda erişkin hastalara göre daha sık görülmüştür. En sık olarak anemi ve nötropeni nedeniyle hastaların % 30'unda doz modifikasyonları gerekli olmuştur.

Tablo 6'da, pediyatrik klinik çalışmalarda bildirilen, daha önce erişkinlerde ≥ % 1 sıklıkla bildirilmeyen istenmeyen etkiler sıralanmaktadır. Pediyatrik çalışmalarda ≥ % 10 sıklıkla bildirilen tüm etkiler daha önce erişkinlerde **(Tablo 5)** bildirilmiştir ve pediyatrik tabloda tekrarlanmamışlardır.

Tablo 6 Pediyatrik klinik araştırmalarda istenmeyen etkiler
(Rebetol + interferon alfa-2b enjeksiyonu ile tedavi edilen hastaların ≥ %1)
Çok yaygın (≥ 1/10) – Yaygın (≥ 1/100 ve <1/10)

Vücut sistemi	**≥ %10**	**%5 - < %10**	**%1 - < %5**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Viral enfeksiyon, farenjit		Diş apsesi, bakteriyel enfeksiyon, fungal enfeksiyon, herpes simpleks, otitis media, pulmoner enfeksiyon, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu, vajinit
Benign, malign ya da spesifiye edilmemiş neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)			Spesifiye edilmemiş neoplazma
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi, nötropeni		Trombositopeni, lenfadenopati
Endokrin bozukluklar	Hipotiroidizm		Hipertiroidizm, virilizm
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	İştahsızlık		Hipertrigliseridemi, hiperürisemi, iştah artışı
Psikiyatrik bozukluklar	Depresyon, emosyonel labilite, uykusuzluk	Ajitasyon	Agresif reaksiyon, anksiyete, apati, davranış bozukluğu, anormal rüyalar, sinirlilik, uyku bozukluğu, uyur gezerlik, intihar düşünceleri, konfüzyon

Sinir sistemi bozuklukları	Baş ağrısı, baş dönmesi	Tremor, somnolans	Hiperkinezi, disfoni, parestezi, hiperestezi, hipoestezi, konsantrasyon bozukluğu
Göz bozuklukları			Konjonktivit, göz ağrısı, anormal görme, gözyaşı bezi bozukluğu
Vasküler bozukluklar		Deride solukluk	Raynaud hastalığı, yüzde kızarma
Respiratuvar, torasik ve mediyastinal bozukluklar		Burun kanaması	Öksürük, dispne, nazal konjesyon, nazal irritasyon, rinore, hapşırık, taşipne
Gastrointestinal bozukluklar	Karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma		Konstipasyon, dispepsi, gastroözofageal reflü, gastrointestinal bozukluk, glossit, yumuşak dışkı, ağızda ülserasyon, rektal bozukluk, stomatit, ülseratif stomatit, diş ağrısı, diş bozukluğu, karın sağ üst kadranında ağrı
Hepatobiliyer bozukluklar			Karaciğer fonksiyonlarında anormallik
Deri ve derialtı dokusu bozuklukları	Alopesi, döküntü	Pruritus	Akne, ekzema, tırnak bozukluğu, deri kuruluğu, fotosensitivite reaksiyonu, makülopapüler döküntü, deride renk değişikliği, deri bozukluğu, eritem, terleme artışı, bere
Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları	Artralji, kas iskelet ağrısı, miyalji		
Renal ve üriner bozukluklar			Enürezis, idrar yapmada bozukluk, idrar kaçırma
Üreme sistemi ve meme bozuklukları			Kız hastalar: Amenore, menoraji, menstrüel bozukluk, vajinal bozukluk Erkek hastalar: Testiste ağrı
Genel bozukluklar ve uygulama yeri	Enjeksiyon yerinde reaksiyon, enjeksiyon	Enjeksiyon yerinde ağrı	Asteni, ödem, göğüs ağrısı

bozuklukları	yerinde enflamasyon, bitkinlik, ateş, titreme, üşüme, grip benzeri semptomlar, kırıklık, irritabilite		
İncelemeler	Büyüme hızında gerileme (yaşa göre boy ve/veya kilo azlığı)		
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar			Deride laserasyon

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

REBETOL ve peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen maksimum aşırı doz 10 g REBETOL (50 x 200 mg kapsül) ve 39 Milyon İnternasyonel Ünite interferon alfa-2b'dir (her biri 3 Milyon İnternasyonel Ünite olan 13 subkutan enjeksiyon). Bu doz, intihar girişiminde bulunan bir hasta tarafından bir günde alınmıştır. Hasta acil odasında iki gün süreyle gözetim altında tutulmuş, bu süre içinde aşırı doza bağlı bir advers olay saptanmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Ribavirin (REBETOL), bazı RNA ve DNA virüslerine karşı in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiş, sentetik bir nükleozit analoğudur. REBETOL ile peginterferon alfa-2b ve interferon alfa-2b kombinasyonunun HCV üzerindeki etkisini hangi mekanizma ile oluşturduğu bilinmemektedir. Kronik hepatit C tedavisinde *ribavirin* monoterapisinin 6 ile 12 aylık tedavi ve 6 aylık takip süresi sonrasında hepatit C virüsü (HCV-RNA) eliminasyonu ya da hepatik histolojiyi düzeltmede hiç bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Erişkinlerde REBETOL klinik çalışmaları:
Çok sayıda klinik çalışmada REBETOL'ün peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombinasyon tedavisinin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmalara alınan uygun hastalar; pozitif HCV-RNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tayini (> 30 IU/ml) ile doğrulanmış kronik hepatit C hastaları ve kronik hepatit için başka bir neden olmaksızın karaciğer biyopsisi ile uyumlu histolojik kronik hepatit teşhisi ve anormal serum ALT değerleri olan hastalardır.

Naiv Hastalar: Üç klinik çalışmada interferon'un naiv hastalarda etkisi araştırılmıştır. Bunlardan ikisinde REBETOL+interferon alfa-2b, diğerinde REBETOL+peginterferon alfa-2b tedavisi bir yıl boyunca uygulanmış ve hastalar sonraki 6 ay süresince izlenmiştir. İzleme süresinin sonunda, tedaviye REBETOL'ün eklenmesiyle kalıcı yanıtın belirgin derecede arttığı görülmüştür (%41'e karşı %16, p<0,001).

REBETOL+interferon alfa-2b kombinasyon tedavisinin araştırıldığı klinik çalışmalarda bu tedavinin interferon alfa-2b monoterapisinden belirgin olarak daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (iki kat daha yüksek kalıcı yanıt). Kombinasyon tedavisiyle aynı zamanda nüks oranı da azalmıştır. Bu durum, özellikle interferon alfa-2b monoterapisi ile karşılaştırıldığında nüks oranının %30 azaldığı genotip 1 hastaları başta olmak üzere tüm HCV genotipler için geçerlidir.

REBETOL+peginterferon alfa-2b kombinasyon tedavisinin araştırıldığı, 1.530 naiv hasta üzerinde yapılan çalışmada, hastalara 1 yıl süresince aşağıdaki kombinasyon rejimleri uygulanmıştır:

- REBETOL (800 mg/gün)+ peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/hafta) (n=511)
- REBETOL (1.000/1.200 mg/gün)+ peginterferon alfa-2b (Bir ay boyunca 1,5 mikrogram/kg/hafta, sonraki 11 ay 0,5 mikrogram/kg/hafta) (n=514)
- REBETOL (1.000/1.200 mg/gün)+ interferon alfa-2b (Haftada 3 kez 3 Milyon İnternasyonel Ünite) (n=505)

Bu çalışmada REBETOL+peginterferon alfa-2b kombinasyonu (1,5 mikrogram/kg/hafta), REBETOL+interferon alfa-2b kombinasyonundan, özellikle genotip 1 hastalarda, belirgin derecede daha etkili bulunmuştur. Kalıcı yanıt tedavinin bitiminden sonraki 6 ay süresince devam eden yanıt oranları esas alınarak değerlendirilmiştir.

HCV genotipi ve başlangıçtaki viral yük, yanıt oranını etkileyen prognostik faktörlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada, yanıt oranının peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile birlikte uygulanan REBETOL dozuna da bağlı olduğu bulunmuştur. >10,6 mg/kg (75 kg hasta için 800 mg) dozunda REBETOL kullanan hastalarda, genotip ve viral yükten bağımsız olarak, ≤ 10,6 mg/kg dozda REBETOL kullanan hastalara göre daha yüksek yanıt gelişmiştir **(Tablo 7)**. >13,2 mg/kg dozda REBETOL kullanan hastalarda diğerlerine göre daha fazla yanıt elde edilmiştir.

Tablo 7 REBETOL ve peginterferon alfa-2b ile kalıcı yanıt oranları

(REBETOL dozu [mg/kg], genotip ve viral yük)				
HCV Genotipi	REBETOL dozu (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Tüm Genotipler	**Hepsi** ≤10,6 >10,6	**%54** %50 %61	**%47** %41 %48	**%47** %27 %47
Genotip 1	**Hepsi** ≤10,6 >10,6	**%42** %38 %48	**%34** %25 %34	**%33** %20 %34
Genotip 1 ≤ 600.000 IU/ml	Hepsi ≤10,6 >10,6	%73 %74 %71	%51 %25 %52	%45 %33 %45
Genotip 1 > 600.000 IU/ml	Hepsi ≤10,6 >10,6	%30 %27 %37	%27 %25 %27	%29 %17 %29
Genotip 2/3	**Hepsi** ≤10,6 >10,6	**%82** %79 %88	**%80** %73 %80	**%79** %50 %80

P 1,5/R REBETOL (800 mg)+peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg)
P 0,5/R REBETOL (1.000/1.200 mg)+peginterferon alfa-2b (0,5-1,5 mikrogram/kg)
I/R REBETOL (1.000/1.200 mg)+interferon alfa-2b (3 Milyon İnternasyonel Ünite)

Ayrı bir çalışmada genotip 2 veya 3 ile infekte olan 224 hastaya 6 ay boyunca haftada bir kez subkutan 1,5 mikrogram/kg peginterferon alfa-2b ile kombine olarak oral 800 mg-1.400 mg ribavirin verildi **(Tablo 8)**. Ribavirin dozu vücut ağırlığına göre ayarlandı ve yalnızca 105 kg'ın üzerinde olan 3 hastaya 1.400 mg dozda ribavirin verildi. Hastaların % 24'ünde köprüleşme fibrozisi veya siroz mevcuttu (Knodell 3/4).

Tablo 8 Tedavinin sonunda virolojik yanıt, kalıcı virolojik yanıt ve HCV genotip ve viral yük ile nüks*

	REBETOL 800-1.400 mg/gün + peginterferon alfa-2b haftada bir kez 1,5 mikrogram/kg		
	Tedavi sonu yanıtı	**Kalıcı virolojik Yanıt**	**Nüks**
Tüm hastalar	**% 94 (211/224)**	**% 81 (182/224)**	**% 12 (27/224)**
HCV 2	**% 100 (42/42)**	**% 93 (39/42)**	**% 7 (3/42)**
≤ 600.000 IU/ml	**% 100 (20/20)**	**% 95 (19/20)**	**% 5 (1/20)**
> 600.000 IU/ml	**% 100 (22/22)**	**% 91 (20/22)**	**% 9 (2/22)**
HCV 3	**% 93 (169/182)**	**% 79 (143/182)**	**% 14 (24/166)**
≤ 600.000 IU/ml	**% 93 (92/99)**	**% 86 (85/99)**	**% 8 (7/91)**
> 600.000 IU/ml	**% 93 (77/83)**	**% 70 (58/83)**	**% 23 (17/75)**

* 12. takip haftasında tespit edilemeyen HCV-RNA düzeyleri olan hastalar ve 24. takip haftasında verileri eksik olan hastalar tedaviye kalıcı yanıt vermiş olarak değerlendirilmiştir. 12. takip haftasında ve sonrasında verileri eksik olan hastalar, 24. takip haftasında tedaviye yanıt vermemiş olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmadaki 6 aylık tedavi süresi 1 yıllık pivotal kombinasyon çalışmasına göre daha iyi tolere edilmiştir; tedaviyi bırakma oranı %14'e % 5 ve doz modifikasyonu oranı % 49'a % 18'dir.

Karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada, genotip 1 ve düşük viral yükü olan (< 600,000 IU/ml) 235 hasta haftada bir defa subkutan olarak 1.5 mikrogram/kg peginterferon alfa-2b ile kombine olarak vücut ağırlığına göre ayarlanmış Rebetol almıştır. 24 haftalık tedavi süresinden sonra tüm hastalarda kalıcı yanıt %50 olmuştur. Hastaların yüzde 41'inde (97/235) plazma HCV-RNA düzeyleri tedavinin 4. haftasında ve 24. haftasında saptanamayan seviyelerdedir. Bu alt grupta, kalıcı virolojik yanıt oranı %92 (89/97) olmuştur. Bu altgruptaki hastalardaki yüksek kalıcı yanıt oranı bir ara analizde (n=49) belirlenmiş ve prospektif olarak doğrulanmıştır (n=48). Sınırlı tarihsel veriler 48 haftalık tedavinin daha yüksek kalıcı yanıt oranı (11/11) ve daha düşük bir relaps riskiyle (24 haftalık tedavide 7/96'ya karşılık 0/11) bağlantılı olabileceğini göstermektedir.

Kalıcı virolojik yanıtın öngörülmesi - Naiv hastalar
2-log viral yük azalışı veya tespit edilemeyen HCV RNA düzeyleri olarak tanımlanan, 12. haftadaki virolojik yanıtın, kalıcı yanıt için bir öngörme kriteri olduğu gösterilmiştir **(Tablo 9)**.

Tablo 9 12. haftadaki viral yanıt ve genotip ile kalıcı yanıtın öngörülmesi*

Tedavi	Genotip	12. haftadaki viral yanıt	Kalıcı yanıt	Negatif öngörme değeri
REBETOL (> 10,6 mg/kg) +peginterferon alfa-2b 1,5 48 hafta tedavi	1	Evet % 75 (82/110)	% 71 (58/82)	
		Hayır % 25 (28/110)	% 0 (0/28)	% 100
REBETOL 800-1.400 mg +peginterferon alfa-2b 1,5 24 hafta tedavi	2 ve 3	Evet % 99 (213/215)	% 83 (177/213)	---
		Hayır % 1 (2/215)	% 50 (1/2)	% 50

* 12 haftalık verileri mevcut olan hastaları göstermektedir.

HCV/HIV koenfekte hastalarda
Kronik hepatit C ve HIV koenfekte hastalarda iki çalışma yapılmıştır ve söz konusu iki çalışmada hastaların tedaviye verdikleri yanıt, **Tablo 4**'te gösterilmektedir. Çalışma 1 (RIBAVIC; P01017), HIV ile enfekte olan, naiv, erişkin 412 kronik hepatit C hastasında gerçekleştirilmiş, çok-merkezli, randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada, 48 hafta boyunca PegIntron (haftada 1.5 µg/kg) + rebetol (günde 800 mg) veya interferon alfa-2b (haftada 3 defa 3 milyon IU) + rebetol (günde 800 mg) kullanmak üzere randomize edilen hastalar, bu sürenin sonunda 6 ay boyunca izlenmiştir. Çalışma 2 (P02080), aynı zamanda HIV ile enfekte olan, naiv, erişkin 95 kronik hepatit C hastasının katıldığı, randomize, tek-merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada hastalar; PegIntron (vücut ağırlığına göre haftada 100 veya 150 µg)+ rebetol (vücut ağırlığına göre günde 800-1,200 mg) veya interferon alfa-2b (haftada 3 defa 3 milyon IU) + rebetol (vücut ağırlığına göre günde 800-1,200 mg), kullanmak üzere randomize edilmiştir. Genotip 2 veya 3 ile enfekte, viral yükü < 800,000 IU/ml (Amplicor) olan hastalarda 24 hafta tedavi uygulanmış ve 6 ay izlenmiş, diğerleri 48 hafta tedavi uygulanmış ve 6 ay izlenmiştir.

Histolojik yanıt
Çalışma 1'de, tedavi öncesinde ve sonrasında karaciğer biyopsisi sonuçları 210/412 (%51) hastada değerlendirildiğinde; PegIntron + rebetol kombinasyonuyla tedavi edilen hastalardaki hem Metavir puanının, hem Ishak skorunun azaldığı görülmüştür. Bu azalmalar; tedaviye yanıt alınan hastalarda istatistik anlama sahip (Metavir puanında 0.3, Ishak skorunda 1.2 azalma) ve tedaviye yanıt alınamayan hastalarda stabildir. (Metavir

puanında 0.1, Ishak skorunda 0.2 azalma). Aktivite açısından, kalıcı yanıt alınan hastaların üçte birinde düzelme kaydedilmiş, hiçbirinde kötüleşme görülmemiştir. Bu çalışmada, fibroz skorunda hiçbir düzelme gözlenmemiştir. Steatoz, HCV Genotip 3 ile enfekte hastalarda anlamlı şekilde düzelmiştir.

Önceki tedavilerinde başarısız olan hastalar
Önceki tedavilerinde başarısız olan (nüks ya da yanıt vermemiş) hastaların REBETOL ve peginterferon alfa-2b kombinasyonu ile ***tekrar*** *tedavisi*

Karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada; orta ile şiddetli derecede fibrozisi olan ve daha önce interferon alfa/ribavirin kombinasyonu tedavisiyle başarısız olunan 1,336 hasta, haftada bir kez 1.5 mikrogram/kg Peginterferon alfa-2b ve kiloya göre ayarlanmış dozda Rebetol kombinasyonu kullanılarak tekrar tedavi edilmiştir. Daha önceki tedavinin başarısız kalması (en az 12 hafta devam eden tedavinin sonunda HCV-RNA pozitif bulunması), nüks ya da tedaviye yanıt alınamaması olarak tanımlanmıştır
12 haftalık tedavi tamamlandığında HCV-RNA negatif bulunan hastalar, tedaviye 48 hafta süreyle devam etmiş ve tedaviden sonra 24 hafta boyunca izlenmiştir. Tedavinin sona ermesini takiben 24. haftada HCV-RNA düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olması, tedaviye yanıt alınması olarak tanımlanmıştır (**Tablo 10)**.

Tablo 10 Önceki Başarısız Tedavilerin Tekrar Tedavisinde Yanıt Oranları

	interferon alfa-2b/Ribavirin		peginterferon alfa-2b/Ribavirin	
	Kalıcı virolojik yanıt % (n)	%99 CI	%SVR (n)	%99 CI
Toplam	25 (255/1,030)	21, 28	16 (48/299)	11, 22
Önceki Yanıt				
Nüks	45 (95/213)	36, 53	36 (40/112)	24, 47
Genotip 1/4	34 (52/154)	24, 44	29 (24/83)	16, 42
Genotip 2/3	73 (41/56)	58, 89	55 (16/29)	-
Yanıt alınamaması	17 (117/673)	14, 21	4 (7/172)	0, 8
Genotip 1/4	13 (75/592)	9, 16	4 (6/160)	0, 8
Genotip 2/3	51 (40/78)	37, 66	10 (1/10)	-
Genotip				
1	17 (138/825)	13, 20	12 (28/243)	6, 17
2/3	62 (103/166)	52, 72	44 (17/39)	23, 64
4	31 (10/32)	10, 52	20 (3/15)	-
METAVIR Fibroz puanı				
F2	32 (92/289)	25, 39	23 (15/66)	9, 36
F3	27 (86/323)	20, 33	17 (16/92)	7, 28
F4	19 (77/416)	14, 23	12 (17/141)	5, 19
Başlangıçtaki Viral Yük				
HVL	++	16, 25	9 (17/192)	4, 14

(≥600,000 IU/ml)				
LVL (<600,000 IU/ml)	31 (127/406)	25, 37	29 (30/105)	17, 40

Yanıt alınamaması: Serum/plazma HCV-RNA düzeylerinin en az 12 hafta devam eden tedaviden sonra pozitif olması. Serum HCV-RNA düzeyi, bir merkez laboratuvarı tarafından, ölçüm alt sınırı bu araştırmaya göre belirlenen, kalitatif bir polimeraz zincir reaksiyonu testiyle ölçülür

12 haftalık tedavinin sonunda hastalardan yaklaşık %37'sinde, ölçüm alt sınırı bu araştırmaya göre belirlenmiş (125 IU/ml) olan bir testle, plazma HCV-RNA düzeylerinin ölçülemeyecek kadar düşük olduğu görülmüştür. Bu alt-gruptaki kalıcı virolojik yanıt oranının %57 (282/499) olduğu hesaplanmıştır. Daha önceki non-pegile interferon veya pegile interferon tedavine yanıt alınamayan ve tekrarlanan 12 haftalık tedavi sonunda HCV-RNA negatif bulunan hastalardaki kalıcı viral yanıt oranları, sırasıyla %59 ve %47 olmuştur. Virüs yükü > 2 log azalan, ancak 12. haftalık tedavi sonunda HCV-RNA pozitif bulunan hastalarda kalıcı virolojik yanıt yaklaşık %6 bulunmuştur.

Daha önceki pegile interferon/ribavirin tedavisine yanıt vermemiş hastaların yanıt verme olasılığı, daha önceki non-pegile interferon/ribavirin tedavisine yanıt vermemiş hastalardan daha düşük (%17'ye karşılık %4) bulunmuştur.

Nüks hastaların Rebetol + interferon alfa-2b kombinasyonu ile tekrar tedavisi
İki araştırmada, nüks hastalarda Rebetol + interferon alfa-2b kombinasyon tedavisinin kullanımı incelenmiştir. Önceki bir interferon tedavisinden sonra nüks gelişen 345 kronik hepatit hastası altı ay süreyle tedavi edilmiş ve hastalar sonraki 6 ay süresince izlenmiştir. Rebetol + interferon alfa-2b ile kombinasyon tedavisi, tek başına interferon alfa-2b ile elde edilenden on kat daha yüksek bir kalıcı viral yanıt oranıyla sonuçlanmıştır (%49'a karşı %5, p <0.0001). Bu tedavi yararı, interferon alfa-2b'ye karşı yanıtı öngördüren virüs düzeyi, HCV genotipi ve histolojik evrelendirme gibi standart faktörlerden bağımsız olarak elde edilmiştir.

Uzun dönemli etkinlik verileri
Geniş bir çalışma kapsamında, kalıcı virolojik yanıtın devamlılığını değerlendirmek ve viral negatiflikteki sürekliliğin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini incelemek amacıyla, daha önceki standart interferon alfa 2b veya pegile olmayan interferon alfa 2b/Rebetol çalışmasındaki tedavileri biten 1.071 hasta çalışmaya alınmıştır.Bu çalışma sırasında 462 hasta en az 5 yıllık uzun dönemli takip süresini tamamlamış ve kalıcı yanıt vermiş olan 492 hastanın sadece 12'sinde nüks ortaya çıkmıştır.

Bütün hastalar için 5 yıllık kalıcı yanıta yönelik Kaplan-Meier tahmini %97 idi. (%95 güven aralığı, %95-%99).

Kronik HCV'de standart interferon alfa-2b (Rebetol ile birlikte veya tek başına) tedavisi sonrasında alınan kalıcı virolojik yanıt, virüsün uzun süreli klerensi ile sonuçlanır ve böylece hepatik enfeksiyonun geçmesini ve kronik HCV'de klinik "iyileşme" sağlar. Ancak bu durum, hepatokarsinoma dahil sirozlu hastalarda hepatik olayların gelişimini engellemez.

Çocuklarda ve adolesanlarda REBETOL klinik çalışmaları:
Yaşları 3 ile 16 yaş arasında olan kompanse kronik hepatit C ve saptanabilir HCV RNA'sı olan (merkezi laboratuvar tarafından araştırma-bazlı bir RT-PCR tayini kullanılarak belirlenmiştir) çocuklar ve adolesanlar iki çok merkezli çalışmaya alınmıştır. 1 yıl süreyle günde 15 mg/kg REBETOL ve haftada üç kez 3 Milyon İnternasyonel Ünite/m^2 dozunda interferon alfa-2b verilen bu hastalar tedaviden sonra 6 ay süreyle izlenmişlerdir. Toplam 118 hasta çalışmaya alınmıştır: Bunların % 57'si erkek, % 80'i beyaz ırk ve % 78'i genotip 1, % 64'ü ≤12 yaşındadır. Çalışmaya alınan popülasyon esasen hafif ve orta dereceli hepatit C enfeksiyonu olan çocuklardan oluşmaktadır. Çocuklardaki ve adolesanlardaki kalıcı virolojik yanıt oranları erişkinlerdekine benzerdir **(Tablo 11)**. Şiddetli hastalık progresyonu olan çocuklara ilişkin verilerin eksikliği ve istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle, ribavirin ve interferon alfa-2b kombinasyonunun yarar/risk oranı bu popülasyonda dikkatle göz önüne alınmalıdır (Bkz. Endikasyonlar, Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri ve İstenmeyen Etkiler).

Tablo 11 Virolojik yanıt: daha önce tedavi edilmemiş çocuklar ve adolesanlar

	REBETOL 15 mg/kg/gün + interferon alfa-2b 3 Milyon İnternasyonel Ünite/m^2 haftada 3 kez
Genel Yanıt[1](n = 118)	54 (% 46)*
Genotip 1 (n = 92)	33 (% 36)*
Genotip 2/3/4 (n = 26)	21 (% 81)*

*Hasta sayısı (%)
1. Tedavinin sonunda ve takip döneminde araştırma bazlı bir RT-PCR tayini kullanılarak HCV RNA'nın saptama limitinin altında olması şeklinde tanımlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Ribavirin tek dozluk oral alımı takiben hızla emilir (ortalama T_{max}= 1.5 saat), bunu hızlı dağılım ve uzamış eliminasyon fazları takip eder (tek doz emilim yarı ömrü, dağılım ve eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla 0.05, 3.73 ve 79 saattir). Emilimi yaygın olup radyoaktif işaretli dozun ortalama %10'u dışkıyla atılır. Ne var ki mutlak biyoyararlanım ortalama %45-65 olup, bu, ilk geçiş metabolizmasına bağlı gibi gözükmektedir. Ribavirinin 200-1200 mg'lık tek dozlarını takiben doz ve EAA_{tf}

arasında lineer bir ilişki vardır. Dağılım hacmi ortalama 5.000 L'dir. Ribavirin plazma proteinlerine bağlanmaz.

Ribavirinin tek oral dozlardan sonra bireysel ve bireyler arası farmakokinetik değişkenliği (bireyler arası değişkenlik: EAA ve C_{max} için yaklaşık %30) ilk geçiş metabolizması ve kan kompartmanı içi ve dışındaki taşınmaya bağlı olarak yüksektir. Ribavirinin plazma dışındaki kompartmanlarda taşınması, kırmızı hücrelerde etraflıca incelenmiştir ve taşınmanın primer olarak e_s-tipine denk nükleozit taşıyıcıları tarafından gerçekleştirildiği ortaya konmuştur. Bu tip bir transport vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde bulunur ve ribavirinin geniş dağılım hacminden sorumludur. Ribavirinin kan:plazma dağılım oranı yaklaşık 60:1'dir; ribavirinin kanda aşırı bulunmasının nedeni ribavirin nükleotidlerinin eritrositlerde birikmesidir.

Ribavirinin iki metabolik yolu vardır: 1) reversibl fosforilasyon yolu
2) deribozilasyon ve amid hidrolizi sonucu triazol karboksiasit metabolitin oluştuğu degradasyon yolu. Hem ribavirin hem de triazol karboksamid ve triazol karboksilik asit metabolitleri böbrek yoluyla atılırlar.

Multipl-dozlardan sonra ribavirin plazmada tek doz $EAA_{12\ saat}$'e (eğri altında kalan alan) kıyasla altı kat fazla birikir. 600 mg oral dozun günde iki kez verilmesinden sonra kararlı duruma yaklaşık 4 haftada ulaşılmıştır, ortalama kararlı durum plazma konsantrasyonu 2,200 ng/ml' dir. Dozun kesilmesinden sonra yarılanma ömrü yaklaşık 298 saattir ve bu durum REBETOL'ün plazma dışı kompartımanlardan yavaş elimine edildiğini gösterir.

Yiyecek etkisi: Oral yoldan tek doz ribavirin, yağlı yiyeceklerle birlikte alındığında biyoyararlanımı artmıştır (EAA_{tf} ve C_{max} %70 artmıştır). Biyoyararlanımın artmasının nedeni ribavirin geçişinin gecikmesi ya da değişen pH olabilir. Bu tek doz çalışmasının klinik olarak uygunluğu bilinmemektedir. Pivotal klinik etkinlik çalışmasında ribavirinin maksimum plazma konsantrasyonunu artırmak için hastalara ribavirini yemekle birlikte almaları tavsiye edilmiştir.

Böbrek Fonksiyonu: Böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda ribavirinin tek doz farmakokinetiği kontrol grubu (kreatinin klerensi > 90 ml/dakika) ile karşılaştırıldığında değişmiştir (EAAve C_{max}'ta yükselme). Bu durumun görünür klerensteki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Ribavirin konsantrasyonları hemodiyalizle değişmemiştir.

Hepatik Fonksiyon: Ribavirinin tek doz farmakokinetiği hafif, orta veya ciddi derecede hepatik bozukluğu olanlar (Child-Pugh Sınıflandırması A,B ve C) ve normal kontrollerde benzerdir.

Yaşlı Hastalar (≥65 yaş): Yaşlı hastalarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Ancak, popülasyon farmakokinetiği çalışmasındaki ribavirin kinetiğinde yaş önemli bir faktör olarak ortaya çıkmamıştır; böbrek fonksiyonu önemlidir.

Popülasyon farmakokinetik analizleri, kontrollü dört klinik çalışmadan elde edilen serum konsantrasyon değerleri incelenerek yapılmıştır. Geliştirilen klerens modelleri; vücut ağırlığı, cinsiyet, yaş ve serum kreatinin değerlerine bağlı olarak ribavirin klerensinin değiştiğini göstermiştir. Erkeklerde klerens, kadınlara oranla %20 daha yüksektir. Vücut ağırlığı arttıkça klerens yükselmiş, 40 yaşından büyüklerde azalmıştır. Bu parametrelerin ribavirin klerensi üzerine etkileri klinik olarak sınırlı derecede anlamlıdır.

Çocuklar ve adolesanlar: REBETOL Kapsül ve interferon alfa-2b'nin kronik hepatit C enfeksiyonu olan 5 ve 16 yaş arasındaki çocuklarda ve adolesanlardaki çoklu doz farmakokinetik özellikleri **Tablo 12**'de özetlenmiştir. REBETOL ve interferon alfa-2b'nin (dozu normalize edilmiştir) farmakokinetiği erişkinlerde ve çocuklarda veya adolesanlarda benzerdir.

Tablo 12 Kronik hepatit C'li çocuklara ya da adolesanlara verildiğinde interferon alfa-2b ve REBETOL Kapsül için ortalama (% CV) çoklu doz farmakokinetik parametreleri

PARAMETRE	REBETOL 15 mg/kg/gün 2 doza bölünmüş olarak (n = 17)	İnterferon alfa-2b 3 Milyon İnternasyonel Ünite/m^2 haftada 3 kez (n = 54)
Tmax(saat)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max}(ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
EAA*	29.774 (26)	622 (48)
Görünür klerens l/saat/kg	0,27 (27)	Yapılmadı

* REBETOL için EAA_{12} (ng.saat/ml); interferon alfa-2b için EAA_{0-24} (IU.saat/ml)

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ribavirin: Ribavirin çalışmalarda kullanılan tüm hayvanlarda, önerilen insan dozunun altındaki dozlarda, embriyotoksik ve / veya teratojeniktir. Kafatası, damak, göz, çene, kol ve bacaklar, iskelet ve gastrointestinal kanal malformasyonları kaydedilmiştir. Teratojenik etkinin insidansı ve şiddeti dozun artırılması ile artmıştır. Fetus ve yeni doğanın sağ kalma oranı azalmıştır.

Havyan çalışmalarında eritrositler ribavirin için birincil hedeftir. Doz alımından kısa bir süre sonra anemi gelişmekte ama tedavinin kesilmesinden sonra hızla düzelmektedir.

Ribavirinin testislerde ve spermlerde yol açtığı etkileri incelemek üzere farelerde yapılan 3 ve 6 aylık çalışmalarda 15 mg/kg ve üzerindeki dozlarda sperm anormallikleri ortaya çıkmıştır. Bu dozlar hayvanlarda, terapötik dozda insanlarda ortaya çıkan sistemik doz seviyesinden daha yüksek bulunmuştur. Tedavinin kesilmesinden sonra bir

veya iki spermatogenez döngüsü içinde ribavirine bağlı testiküler toksisitede esasen tümüyle bir düzelme meydana gelmiştir.

Genotoksisite çalışmaları ribavirinin bir ölçüde genotoksik aktivitesi olduğunu göstermiştir. Ribavirinin Balb/3t3 *in vitro* transformasyon tayininde aktif olduğu kabul edilmektedir. Fare lenfoması tayininde ve fare mikronükleus tayininde 20-200 mg/kg dozlarında genotoksik aktivite gözlenmiştir. Sıçanlarda dominant letal tayinin negatif olması, sıçanlarda mutasyonlar oluşursa bunların erkek gametler aracılığıyla aktarılmadığını göstermektedir.

Rodentlerin, insanların terapötik şartlarda maruz kaldığından daha düşük derecede ilaca maruz bırakıldığı konvansiyonel karsinojenite çalışmalarında (faktör sıçanlarda 0.1 ve farelerde 1) ribavirin tümörijenite göstermemiştir. Ek olarak, heterozigot p53 (+/-) fare modelinin kullanıldığı 26 haftalık karsinojenite çalışmasında, ribavirin, 300 mg/kg'lık maksimum tolere edilen dozda (insan maruziyeti ile karşılaştırıldığında plazma maruz kalma faktörü yaklaşık 2.5'tir) tümör oluşturmamıştır. Bu çalışmalar ribavirinin insanlarda karsinojenik potansiyeli olmadığını göstermektedir.

Ribavirin + interferon alfa-2b: Ribavirin, peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine kullanıldığında, daha önce her iki etken maddenin tek başına oluşturduğu etkiler dışında etki oluşturmamıştır. Tedaviye bağlı majör değişiklik, her iki maddenin tek başına oluşturduğundan daha şiddetli oluşan hafif ve orta dereceli geçici anemidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı madelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz, Laktoz Monohidrat, Kroskarmelloz Sodyum, Magnezyum Stearat ve sert jelatin kapsülde ise boyar madde olarak titanyum dioksit, kapsül baskı mürekkebi olarak FD&C Mavi aluminyum lak (E132) içeren Mavi Farmasötik Mürekkep.

6.2 Geçimsizlikleri

Uygulanamaz.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında, çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içinde blister ambalaj

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

"Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Schering - Plough Tıbbi Ürünler Tic. A.Ş.
Maya Plaza
Yıldırım Oğuz Göker Cad.
34335 Akatlar İstanbul
Tel: 0212 350 68 00

8. RUHSAT NUMARASI

107/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.03.2000
Ruhsat yenileme tarihi: 31.03.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

22.05.2008

11. ÜRETİCİ ADI, ADRESİ, TEL VE FAKS NO

Rebetol kapsüllerin üretim yeri:
Schering-Plough Products
POK 1779
Las Piedras, Puerto Rico 00671
Puerto Rico
Tel : + 787 783 3333 Faks : + 787 733 3229

Ambalajlama ve Serbest Bırakma:
SP Labo N.V.
Industriepark 30-2220
Heist-op-den-Berg
Belçika
Telefon : (32) 15 25 87 11 Faks : (32) 15 25 88 80

SPC 30102007