

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REBETOL 200 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ribavirin 200 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığırdan elde edilmiştir) 40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Beyaz, opak ve mavi mürekkep baskılı kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REBETOL erişkinlerde kronik hepatit C (KHC) tedavisi için diğer tıbbi ürünlerle kombine olarak endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

REBETOL daha önce tedavi almamış ve karaciğer dekompanseasyonu olmayan pediatrik hastalarda (3 yaş ve üzeri çocuklar ve adolesanlar) kronik hepatit C (KHC) tedavisi için diğer tıbbi ürünlerle kombine olarak endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Kronik hepatit C hastalarının tedavisi deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

Bölüm 4.1'de belirtildiği gibi REBETOL kombine tedavi şeklinde kullanılmalıdır.

REBETOL ile birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin ilave reçeteleme bilgisi ve diğer dozaj tavsiyeleri hakkında bilgi için lütfen bu ilaçların Kısa Ürün Bilgilerine (KÜB) bakınız.

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

Erişkinler

REBETOL'un tavsiye edilen dozu ve süresi hastanın ağırlığına ve kombinasyonda kullanılan tıbbi ürüne bağlıdır. Lütfen REBETOL ile birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin kendi KÜB'lerine başvurunuz.

Spesifik hiçbir doz tavsiyesinin verilmediği durumlarda aşağıdaki doz kullanılmalıdır:
Hastanın ağırlığı: < 75 kg = 1,000 mg ve > 75 kg = 1,200 mg.

Pediyatrik hastalar

Üç yaşından küçük çocuklara ilişkin veri mevcut değildir.

Çocuk ve adolesan hastalarda REBETOL dozu hastanın ağırlığına dayanarak belirlenir. Örnek olarak, interferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2b ile birlikte kullanımda vücut ağırlığına dayalı dozaj Tablo 1’de gösterilmektedir. Bazı kombinasyon rejimleri Tablo 1’de verilen REBETOL dozaj talimatlarına uymadığından, REBETOL ile kombine kullanılan tıbbi ürünlerin kendi KÜB’lerine başvurunuz.

Tablo 1 Pediyatrik hastalarda interferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2b ile kombine olarak kullanıldığında vücut ağırlığına bağlı olarak REBETOL dozu

Hasta ağırlığı (kg)	Günlük REBETOL dozu	200 mg'lık kapsül sayısı
47 - 49	600 mg	3 kapsül ^a
50 - 65	800 mg	4 kapsül ^b
> 65	Erişkin doz tavsiyelerine bakınız	

^a 1 sabah, 2 akşam

^b 2 sabah, 2 akşam

Advers reaksiyonlarda doz modifikasyonu

Erişkinler için doz modifikasyonu

REBETOL dozunda azaltım, REBETOL ile birlikte kullanılan tıbbi ürüne bağlı olarak değişen başlangıçtaki REBETOL pozolojisine bağlıdır.

Bir hastada REBETOL ile potansiyel olarak ilişkili ciddi bir advers reaksiyon varsa, REBETOL dozajı, eğer uygun ise advers reaksiyon ortadan kalkıncaya veya gerileyinceye kadar kesilmeli veya değiştirilmelidir.

Tablo 2 hastanın hemoglobin konsantrasyonu, kardiyak durumu ve indirekt bilirübin konsantrasyonuna dayanan doz değişiklikleri ve tedavinin kesilmesine ilişkin rehber kuralları göstermektedir.

Tablo 2 Advers Reaksiyonların Yönetimi		
Laboratuvar değerleri	Aşağıdaki durum geçerli ise REBETOL dozunu azaltınız*:	Aşağıdaki durum geçerli ise REBETOL’ü kesiniz:
Hiçbir Kalp Hastalığı olmayan hastalarda Hemoglobin	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Hemoglobin: Stabil Kalp Hastalığı Öyküsü olan Hastalar	Tedavi sırasında herhangi 4 haftalık dönemde hemoglobinde ≥ 2 g/dL azalma (kalıcı doz azaltımı)	Azaltılmış dozun 4 hafta uygulanmasına rağmen < 12 g/dL
Bilirübin – İndirekt	> 5 mg/dL	> 4 mg/dL (erişkinler)

*1,000 mg (< 75 kg) veya 1,200 mg (> 75 kg) dozunu alan hastalarda, REBETOL dozu günde 600 mg'a düşürülmelidir (sabahları 200 mg'lık bir kapsül ve akşamları 200 mg'lık iki kapsül olarak uygulanır). Eğer anormallik normale dönerse, REBETOL'e günde 600 mg dozuyla tekrar başlanabilir ve tedaviyi uygulayan hekimin takdiriyle doz günde 800 mg'a yükseltilebilir. Ancak daha yüksek dozlara geri dönüş tavsiye edilmez.

800 mg (< 65 kg)-1,000 mg (65-80 kg)-1,200 mg (81-105 kg) veya 1,400 mg (> 105 kg) dozunu alan hastalarda, ilk REBETOL doz azaltımı 200 mg/gün'dür (Sadece 1400 mg kullanan hastaların dozu 400 mg/gün azaltılır). Eğer 2. kez doz azaltımı gerekirse ek olarak 200 mg/gün daha azaltılır. Ribavirin dozu günde 600 mg'a düşürülen hastalar sabahları 200 mg'lık bir kapsül, akşamları 200 mg'lık iki kapsül alır.

REBETOL ile birlikte kullanılan tıbbi ürünlerle potansiyel olarak ilişkili bir ciddi advers reaksiyon durumunda, bu tıbbi ürünlerin kendi KÜB'lerine başvurunuz çünkü bazı kombinasyon rejimleri **Tablo 2**'de sunulan REBETOL doz modifikasyonu ve/veya tedaviyi bırakma rehber kurallarına uymamaktadır.

Pediyatrik hastalar için doz modifikasyonu

Kalp hastalığı bulunmayan pediyatrik hastalarda doz azaltımı, hemoglobin düzeyleri bakımından kalp hastalığı bulunmayan erişkin hastalarla aynı rehber kurallara bağlı kalır (**Tablo 2**).

Kalp hastalığı bulunan pediyatrik hastalara ilişkin hiçbir veri yoktur (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 3, hastanın indirekt bilirübin konsantrasyonuna dayanarak tedavinin kesilmesine dair rehber kuralları göstermektedir.

Tablo 3 Advers Reaksiyonların Yönetimi	
Laboratuvar değerleri	Aşağıdaki durumda REBETOL'ü kesiniz:
Bilirübin – İndirekt	> 5 mg/dL (> 4 hafta süreyle) (interferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda), veya > 4 mg/dL (>4 hafta süreyle) (peginterferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

REBETOL'ün farmakokinetiği, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kreatinin klerensinin belirgin derecede azalmış olması nedeniyle değişir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle REBETOL ile tedaviye başlanmadan önce böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Orta derecede böbrek bozukluğu olan erişkin hastalara (kreatinin klerensi 30 ila 50 ml/dakika) değişen günlük dozlar (200 mg ve 400 mg) uygulanmalıdır. Ciddi böbrek bozukluğu olan erişkin hastalara (kreatinin klerensi <30 ml/dakika) ve son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan ya da hemodiyalize giren hastalara günde 200 mg REBETOL uygulanmalıdır. Tablo 4 böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz modifikasyonu için rehber kuralları göstermektedir. Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalar anemi gelişimi yönünden daha dikkatli takip edilmelidir.

Böbrek bozukluğu olan pediyatrik hastalarda doz modifikasyonuna ilişkin hiçbir veri yoktur.

Tablo 4 Erişkin Hastalarda Böbrek Bozukluğu için Dozaj Modifikasyonu	
Kreatinin Klerensi	REBETOL Dozu (günlük)
30 ila 50 ml/dak	Değişen dozlar, iki günde bir 200 mg ve 400 mg
30 ml/dak'dan az	200 mg/gün
Hemodiyaliz (SEBH)	200 mg/gün

Karaciğer yetmezliği

REBETOL'ün farmakokinetiği hepatik fonksiyona bağlı olarak değişmez (bkz. Bölüm 5.2). Dekompansé sirozlu hastalarda kullanım için, REBETOL ile kombine kullanılan tıbbi ürünlerin kendi KÜB'lerine bakınız.

Yaşlılar (≥ 65 yaş)

REBETOL'ün farmakokinetiği üzerinde yaşa bağlı herhangi bir anlamlı etki bulunmamaktadır. Yine de genç hastalarda olduğu gibi REBETOL tedavisine başlanmadan önce böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik hastalar (3 yaş ve üzeri çocuklar ve adolesanlar)

REBETOL peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine olarak kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4). REBETOL formülasyonunun seçimi hastanın bireysel özelliklerine bağlıdır. Bu hastalarda ribavirinin direkt etkili antiviraller ile birlikte kullanılmasının güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Hiçbir veri yoktur. Eş zamanlı uygulamada daha detaylı dozaj tavsiyeleri için lütfen REBETOL ile birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin kendi KÜB'lerine başvurunuz.

Uygulama yolu:

REBETOL ağız yoluyla gıdalarla birlikte alınmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Ribavirine ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.4, 4.6 ve 5.3). Çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan kadınlarda, tedaviye başlamadan hemen önce bir negatif gebelik testi raporu alınmadan REBETOL ile tedaviye başlanmamalıdır.
- Emzirme.
- Önceki altı ay içinde stabil olmayan veya kontrol altında olmayan kalp hastalığı da dahil, önceden mevcut ağır kalp hastalığı (bkz. Bölüm 4.4).
- Hemoglobino patiler (örn. talasemi, orak hücreli anemi).

REBETOL ile birlikte kullanılan tıbbi ürünler spesifik kontrendikasyonlar için lütfen bu ürünlerin kendi KÜB'lerine başvurunuz.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

REBETOL diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Tedaviye başlamadan önce aşağıda listelenen advers reaksiyonların takibi ve yönetimine ilişkin tavsiyeler ve (peg)interferon alfa ile ilişkili diğer önlemlerin detayları için lütfen (peg)interferon alfa'nın KÜB'üne başvurunuz.

REBETOL ve (peg)interferon alfayı içeren kombinasyon tedavisiyle ilişkili birçok ciddi advers reaksiyon mevcuttur. Bunlara aşağıdakiler dahildir:

- Şiddetli psikiyatrik ve merkezi sinir sistemi etkileri (örneğin depresyon, intihar fikirleri, intihar girişimi ve saldırgan davranış vs.)
- Çocuklarda ve adolesanlarda büyümenin inhibisyonu (bazı hastalarda geri dönüşsüz olabilir)
- Çocuklarda ve adolesanlarda tiroid stimulan hormon (TSH) artışı
- Şiddetli göz bozuklukları
- Diş bozuklukları ve periodontal bozukluklar.

Pediyatrik popülasyon

Peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombinasyon tedavisini erişkin çağa kadar ertelememe kararı verilirken, bu kombinasyon tedavisinin büyümeyi bazı hastalarda geri dönüşsüz olmak üzere inhibe ettiğini göz önüne almak önemlidir. Tedavi uygulama kararı vaka temelinde alınmalıdır.

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. REBETOL'ün 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. Bölüm 4.3). Tedaviye başlamadan önce kardiyak durum değerlendirilmeli ve tedavi sırasında hastalar klinik yönden izlenmelidir; eğer bir kötüleşme meydana gelirse tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

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.

Teratojenik risk

REBETOL tedavisini başlatmadan önce hekim hem erkek hem de kadın hastaları REBETOL'ün teratojenik riski, devamlı ve etkili doğum kontrolü uygulama gerekliliği, kontraseptif yöntemlerin başarısız olabileceği ihtimali ve REBETOL tedavisi sırasında ya da sonrasında ortaya çıkabilecek bir gebeliğin muhtemel sonuçları konusunda kapsamlı şekilde bilgilendirmelidir (bkz. Bölüm 4.6). Gebeliğin laboratuvar takibi hakkında bilgi için lütfen Laboratuvar testleri başlığına bakınız.

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. REBETOL ile birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin bırakılması veya doz modifikasyonuna ilişkin tavsiyeler için lütfen bu ürünlerin kendi KÜB'lerine başvurunuz.

Böbrek bozukluğu

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda REBETOL'ün farmakokinetiği bu hastalarda belirgin klerensin azalması nedeniyle değişir. Bu nedenle, REBETOL'e başlanmadan önce böbrek fonksiyonunun tüm hastalarda değerlendirilmesi tavsiye edilir. Orta derecede ve ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ribavirin konsantrasyonlarında önemli artışlar nedeniyle, kreatinin klerensi < 50 ml/dakika olan erişkin hastalarda REBETOL dozunda ayarlamalar önerilmektedir. Böbrek bozukluğu olan pediatrik hastalarda doz modifikasyonuna ilişkin hiçbir veri yoktur (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Tedavi sırasında hemoglobin konsantrasyonları yakından takip edilmeli ve gerekirse düzeltici girişimlerde bulunulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün supresyonun alevlenme potansiyeli

Literatürde, bir peginterferon ve REBETOL ile birlikte azatiyoprin uygulandıktan sonra 3-7 hafta içerisinde pansitopeni ve kemik iliği baskılanması bildirilmiştir. Bu miyelotoksisite HCV antiviral tedavi ve eş zamanlı azatiyoprin bırakıldıktan sonra 4-6 hafta içinde normale dönmüştür ve bu tedavilerden herhangi biri tek başına tekrar verildiğinde nüks etmemiştir (bkz. Bölüm 4.5).

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, REBETOL kullanılırken, hastalar mitokondriyal toksisite belirteçleri ve laktik asidoz açısından dikkatle izlenmelidir. Daha detaylı bilgi için Bölüm 4.5'e bakınız.

HCV ve HIV ile koenfekte olan ilerlemiş sirozlu hastalarda karaciğer dekompensasyonu İlerlemiş sirozu olan ve Kombine Anti-Retroviral Tedavi (KART) alan koenfekte hastalar karaciğer dekompensasyonu ve ölüm açısından yüksek risk altında olabilir. Didanozin tedavisi ve serum bilirübin konsantrasyonlarının yüksek olması koenfekte hastalarda başlangıçta mevcut olan ve karaciğerde dekompensasyon riskini artıran faktörlerdendir.

HCV ve HIV ile koenfekte olan, dolayısıyla hem antiretroviral (ARV) tedavi, hem de anti-hepatit tedavisi gören hastalar Child-Pugh skoru tedavi sırasında değerlendirilerek yakından izlenmelidir. REBETOL ile birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin kesilmesi veya doz modifikasyonuna ilişkin tavsiyeler için lütfen bu ürünlerin kendi KÜB'lerine başvurunuz. Karaciğer dekompensasyonu yönünde ilerleme kaydedilen hastalarda, anti-hepatit tedavisi 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/ribavirin tedavisi ve Kombine Anti-Retroviral Tedavi uygulanan hastalarda; nötropeni, trombositopeni ve anemi gibi hematolojik

anormalliklerin görülme riski, yalnızca HCV ile enfekte hastalara kıyasla artmış olabilir. Bu hematolojik anormalliklerin büyük bölümü doz azaltılarak tedavi edilebilir ancak söz konusu hasta popülasyonunda hematolojik parametreler yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve “Laboratuvar testleri” ve Bölüm 4.8). REBETOL ve zidovudin ile tedavi edilen hastalarda anemi gelişme riski artmış olduğundan zidovudinin REBETOL ile birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

CD4 sayısı düşük olan hastalar

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

Her ürün için spesifik toksisitelerin ve REBETOL tedavisiyle örtüşen potansiyel toksisitelerin fark ve tedavi edilmesi için, HCV tedavisiyle birlikte kullanılacak olan antiretroviral tıbbi ürünlerin kendi Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

Laboratuvar testleri

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

Hemoglobin Erişkin : ≥ 12 g/dL (kadınlar), ≥ 13 g/dL (erkekler)
Çocuklar ve adolesanlar : ≥ 11 g/dL (kadınlar), ≥ 12 g/dL (erkekler)

Bu laboratuvar değerlendirmeleri tedavinin 2. ve 4. haftalarında ve bundan sonra klinik olarak uygun aralarla periyodik olarak yapılmalıdır. HCV-RNA tedavi sırasında periyodik olarak ölçülmelidir. (bkz. Bölüm 4.2)

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

Yardımcı maddeler hakkında bilgi

Her REBETOL Kapsülü 40 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

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

REBETOL, inozin monofosfat dehidrogenaz üzerinde inhibitör bir etki göstererek azatiyoprin metabolizmasını etkileyebilir; bu durum, azatiyoprin ile tedavi edilmiş hastalarda miyelotoksikite ile ilişkilendirilmiş bir 6-metiltyoinozin monofosfat birikimine yol açabilir. Pegile alfa interferonların ve REBETOL’ün azatiyoprin ile eş zamanlı kullanımından

kaçınılmalıdır. Eş zamanlı REBETOL ve azatiyoprin uygulanmasının yararının potansiyel riskten ağır bastığı bireysel vakalarda, miyelotoksisite işaretlerinin belirlenmesi amacıyla eş zamanlı azatiyoprin kullanımı sırasında yakın hematolojik takip yapılması önerilmektedir; miyelotoksisite durumunda bu ilaçlarla tedavi durdurulmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

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

Çok-dozlu bir farmakokinetik çalışmasında REBETOL ve peginterferon alfa-2b ya da interferon alfa-2b arasında farmakokinetik etkileşimler görülmemiştir.

Antasit

REBETOL 600 mg'ın magnezyum, alüminyum ve simetikon içeren bir antasit ile birlikte verilmesi, REBETOL'ün biyoyararlanımını azaltmış, EAA_{tf} %14 oranında azalmıştır. Bu çalışmadaki biyoyararlanımdaki azalma muhtemelen REBETOL'ün kana geçişinde gecikme 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, REBETOL pürin nükleozitlerinin fosforillenmiş metabolitlerini *in vitro* artırmaktadır. Bu etki, pürin nükleozit analogları (örneğin didanozin, abakavir) tarafından indüklenen laktik asidoz riskini artırabilir. REBETOL ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir. Mitokondriyal toksisite, özellikle de bazıları ölümcül olan laktik asidoz ve pankreatit olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

HIV tedavi rejiminin bir bölümü olarak zidovudin verilen hastalarda REBETOL'den kaynaklanan aneminin alevlendiği bildirilmiştir ancak kesin mekanizması henüz bilinmemektedir. REBETOL ile zidovudinin birlikte kullanılması, anemi riskinin artması nedeniyle önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Böyle bir kombinasyona başlanırsa kombine antiretroviral tedavi (KART) rejiminde zidovudinin yerine başka bir anti-retroviral ilaç kullanılması düşünülmelidir. Bu özellikle, daha önce zidovudine bağlı anemi geliştiği bilinen hastalarda önemlidir.

REBETOL ile herhangi bir etkileşim potansiyeli ilacın uzun yarılanma ömrüne bağlı olarak tedavinin kesilmesinden sonra iki aya kadar (beş ribavirin yarılanma ömrü) sürebilir (bkz. Bölüm 5.2).

REBETOL'ün nükleozit olmayan revers transkriptaz inhibitörleri veya proteaz inhibitörleri ile etkileşimine dair hiçbir kanıt yoktur.

Eş zamanlı abakavir ve REBETOL uygulaması ile ilgili olarak literatürde çelişkili bulgular bildirilmektedir. Bazı veriler, abakavir içeren anti-retroviral tedavi alan HIV/HCV ile eşzamanlı enfekte olmuş hastaların, pegile interferon/REBETOL tedavisine düşük yanıt oranı riskine sahip olabileceğine işaret etmektedir. İki ilaç eşzamanlı uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kadın hastalar

REBETOL gebe kadınlar tarafından kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3). Kadın hastaların hamile kalmaması konusunda büyük özen gösterilmelidir (bkz. Bölüm 5.3). REBETOL tedavisine, tedaviye başlamadan hemen önce bir negatif gebelik testi raporu alınmadan başlanmamalıdır. Çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ve tedaviden sonra 4 ay boyunca etkin bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Bu süre içerisinde her ay rutin olarak gebelik testi yapılmalıdır. Tedavi sırasında ya da tedavinin bitiminden sonra 4 ay içinde gebelik meydana gelirse, hasta REBETOL'ün fetüs üzerinde oluşturduğu anlamlı teratojenik etki konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Erkek hastalar ve eşleri: REBETOL kullanan erkeklerin eşlerinin hamile kalmaması konusunda büyük özen gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.3). REBETOL intraselüler olarak birikir ve vücuttan çok yavaş atılır. Spermde bulunan REBETOL'ün insan embriyosu/fetüsü üzerinde potansiyel teratojenik veya genotoksik etkileri 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 herhangi bir spesifik malformasyon paterni göstermemiş olsa da, erkek hastalara ve eşlerine REBETOL tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki 7 ay boyunca etkin kontrasepsiyon uygulamaları söylenmelidir. Bu dönemde her ay rutin gebelik testleri yapılmalıdır. Eşleri hamile olan erkek hastalara, REBETOL'ün eşlerine geçişini önlemek için, kondom kullanmaları konusunda talimat verilmelidir.

Gebelik dönemi

REBETOL'ün gebelik sırasında kullanımı kontrendikedir. Klinik öncesi çalışmalarda REBETOL'ün teratojenik ve genotoksik olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

Laktasyon dönemi

REBETOL'ün insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerdeki advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle tedaviye başlanmadan önce emzirme sonlandırılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Klinik öncesi veriler:

- Fertilite: Hayvan çalışmalarında, REBETOL spermatogenez üzerinde geri dönüşlü etkilere yol açmıştır (bkz. Bölüm 5.3).
- Teratojenite: Yeterli çalışmaların yürütüldüğü tüm hayvan türlerinde REBETOL'ün anlamlı teratojenik ve/veya embriyosidal potansiyeli, insanlara tavsiye edilen dozun 1/20'si kadar düşük dozlarda gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).
- Genotoksisite: REBETOL genotoksisiteyi indükler (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

REBETOL'ün araç ve makine kullanma üzerine etkisi yoktur veya çok azdır. Fakat birlikte kullanılan diğer tıbbi ürünlerin etkisi olabilir. Bu nedenle, tedavi sırasında yorgunluk, uyku hali ya da zihin bulanıklığı gelişen hastalar araç ya da makina kullanmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

REBETOL'ün belirgin güvenlik sorunu tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkan hemolitik anemidir. REBETOL tedavisiyle ilişkili hemolitik anemi kardiyak fonksiyonda kötüleşmeye ve/veya daha önceden beri mevcut olan kalp hastalığının ağırlaşmasına yol açabilir. Bazı hastalarda hemolizle ilişkili olarak ürik asit ve indirekt bilirübin değerlerinde yükselme de gözlenmiştir.

Bu bölümde listelenen advers reaksiyonlar esas olarak klinik çalışmalardan elde edilmiş ve/veya REBETOL interferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2b ile kullanıldığında spontan raporlarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları olarak tespit edilmiştir.

REBETOL ile birlikte kullanılan tıbbi ürünler için bildirilen diğer istenmeyen etkiler konusunda lütfen bu ürünlerin kendi KÜB'lerine başvurunuz.

Erişkinler

Peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile ikili tedavi REBETOL kapsüllerin güvenliliği daha önce interferon almamış (interferon-naiv hastalar) hastaların incelendiği dört klinik çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda değerlendirilmektedir. İki çalışmada REBETOL+interferon alfa-2b kombinasyonu ve iki çalışmada REBETOL+peginterferon alfa-2b kombinasyonu incelenmiştir.

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

Erişkinlerdeki advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Tablo 5'te listelenen advers reaksiyonlar, daha önce hiç tedavi görmemiş olan ve klinik çalışmalara katılarak en az 1 yıl süreyle tedavi edilen erişkin hastalardaki deneyimleri ve pazarlama sonrası kullanım deneyimlerini temel almaktadır. Genellikle interferon tedavisiyle ilişkilendirilen, ancak REBETOL ile kombinasyon şeklindeki hepatit C tedavisi sırasında bildirilmiş olan belirli sayıda advers reaksiyonun listesi de referans oluşturmak üzere **Tablo 5**'te verilmiştir. İnterferon monoterapisiyle ilişkili olabilen advers olaylar için, peginterferon alfa-2b ve interferon alfa-2b'nin Kısa Ürün Bilgilerine de bakınız.

Sistem organ sınıflarındaki advers reaksiyonlar sıklıklarına göre, şu kategoriler altında listelenmektedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, şiddet derecesi giderek azalacak şekilde sıralanmışlardır.

Tablo 5: Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası kullanımda REBETOL ile birlikte pegile interferon alfa-2b veya interferon alfa 2-b verilen hastalarda bildirilmiş olan advers reaksiyonlar	
Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Çok yaygın:	Viral enfeksiyon, farenjit
Yaygın:	Mantar enfeksiyonu, sepsisi içeren bakteri enfeksiyonu, otitis media, herpes simpleks, idrar yolu enfeksiyonu, influenza,

	solunum yolu enfeksiyonu, rinit, bronşit, sinüzit
Yaygın olmayan:	Alt solunum yolu enfeksiyonu
Seyrek:	Pnömoni*
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	
Yaygın:	Spesifiye edilmemiş neoplazmlar
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Anemi, nötropeni
Yaygın:	Hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni, lenfadenopati, lenfopeni
Çok seyrek:	Aplastik anemi*
Bilinmeyen:	Saf alyuvar aplazisi, idiyopatik trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan:	İlaç aşırı duyarlılığı
Seyrek:	Sarkoidoz*, romatoid artrit (yeni veya şiddetlenmiş)
Bilinmiyor:	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, sistemik lupus eritematozus, vaskülit, ürtiker, anjiyoödem, bronkonstriksiyon, anafilaksi dahil akut aşırı duyarlılık reaksiyonları
Endokrin hastalıklar	
Yaygın:	Hipotiroidizm, hipertroidizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın:	Anoreksi
Yaygın:	Hiperglisemi, hiperürisemi, hipokalsemi, dehidratasyon, iştah artışı
Yaygın olmayan:	Hipertrigliseridemi*, diabetes mellitus
Psikiyatrik hastalıklar	
Çok yaygın:	Depresyon, uykusuzluk, anksiyete, duygusal labilite
Yaygın:	İntihar düşünceleri, psikoz, agresif davranış, konfüzyon, ajitasyon, kızgınlık, duygudurum değişikliği, sinirlilik, uyku bozukluğu, anormal davranış, anormal rüyalar, ağlama, apati, libido azalması
Yaygın olmayan:	İntihar girişimleri, panik atağı, hallüsinasyon
Seyrek:	Bipolar bozukluk*
Çok seyrek:	İntihar girişimi*
Bilinmiyor:	Mental durum değişikliği, mani*, cinai fikirler*
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi, ağız kuruması, konsantrasyon bozukluğu
Yaygın:	Amnezi, bellek bozukluğu, senkop, migren, ataksi, parestezi, disfoni, tat alma duyusu kaybı, hipoestezi, hiperestezi, somnolans, dikkat bozukluğu, hipertoni, tremor, tat duyumunda bozukluk
Yaygın olmayan:	Nöropati, periferik nöropati
Seyrek:	Nöbet (konvülsiyon)*,
Çok seyrek:	Serebrovasküler kanama*, serebrovasküler iskemi*, ensefalopati*, polinöropati*
Bilinmiyor:	Yüz felci, mononöropatiler
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Bulanık görme, görme bozukluğu, konjunktivit, göz ağrısı, gözde iritasyon, anormal görme, gözyaşı bezi bozukluğu, göz kuruluğu
Seyrek:	Retina kanamaları*, retinopatiler (maküla ödemi dahil)*, retina arteri obstrüksiyonu*, retina veni obstrüksiyonu*, optik nevrit*, papilödem*, görme keskinliği veya görme alanı kaybı*, retinadan sızıntı

Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın:	Vertigo, işitme bozukluğu/kaybı, kulak çınlaması, kulak ağrısı
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın:	Çarpıntı, taşikardi
Yaygın olmayan:	Miyokard enfarktüsü
Seyrek:	Kardiyomiyopati, aritmi*
Çok seyrek:	Kardiyak iskemi*
Bilinmiyor:	Perikardiyal efüzyon*, perikardit*
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Hipotansiyon, hipertansiyon, yüzde ve boyunda kan hücumuna bağlı kızarma
Seyrek:	Vaskülit
Çok seyrek:	Periferik iskemi*
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Dispne, öksürük
Yaygın:	Burun kanaması, solunum bozukluğu, solunum yolu konjesyonu, sinüs konjesyonu, nazal konjesyon, faringolaringeal ağrı, üst hava yolu sekresyonu artışı, rinore, kuru öksürük
Çok seyrek:	Akciğer infiltrasyonları*, pnömonit*, interstisyel pnömonit*
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	İshal, kusma, bulantı, karın ağrısı
Yaygın:	Ülseratif stomatit, stomatit, ağız ülseri, kolit, sağ üst kadrant ağrısı, dispepsi, gastroözofageal reflü*, glossit, dudaklarda iltihap, karında şişkinlik, dişeti kanaması, gevşek dışkı, kabızlık, bağırsaklarda aşırı gaz, gingivitis, diş bozuklukları
Yaygın olmayan:	Pankreatit, oral ağrı
Seyrek:	İskemik kolit
Çok seyrek:	Ülseratif kolit*
Bilinmiyor:	Periodontal bozukluk, dental bozukluk, dil pigmentasyonu
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın:	Hepatomegali, sarılık, hiperbilirubinemi *
Çok seyrek:	Hepatotoksisite (ölümle sonuçlananlar dahil)*
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın:	Alopesi, kaşıntı, deride kuruma, deri döküntüleri
Yaygın:	Psoriasis, şiddetlenmiş psoriasis, egzama, ışığa duyarlılık reaksiyonu, makülopapüler deri döküntüsü, eritematöz deri döküntüsü, gece terlemeleri, aşırı terleme, dermatit, akne, furonkül*, eritem, ürtiker, deri bozuklukları, çürük, terleme de artış, saç dokusu anormalliği, tırnak bozukluğu *
Seyrek:	Kutanöz sarkoidoz
Çok seyrek:	Stevens Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz*, eritema multiforme*
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok yaygın:	Eklemler ağrıları, kas ağrıları, kas-iskelet ağrıları
Yaygın:	Artrit, kas spazmı, sırt ağrısı, kol ve bacak ağrısı
Yaygın olmayan:	Kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü
Seyrek:	Rabdomiyoliz*, miyozit*
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın:	İdrara sık çıkma, poliüri, idrar anormalliği
Seyrek:	Böbrek yetersizliği*, böbrek yetmezliği
Çok seyrek:	Nefrotik sendrom*
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	

Yaygın:	<u>Kadınlarda</u> : amenore, menoraji, menstruasyon bozukluğu, dismenore, meme ağrısı, over bozukluğu, vajinal bozukluk. <u>Erkeklerde</u> : İktidarsızlık, prostatit, sertleşme bozukluğu, cinsel disfonksiyon (belirtilmemiş)*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Yorgunluk, rigor, ateş, grip-benzeri semptomlar, asteni, iritabilite
Yaygın:	Göğüs ağrısı, göğüste rahatsızlık, periferik ödem, kırıklık, , anormal hissetme, susuzluk hissi
Yaygın olmayan:	Yüz ödemi
Araştırmalar	
Çok yaygın:	Kilo kaybı
Yaygın:	Kalpte üfürüm

*REBETOL her zaman bir alfa interferon ürünüyle birlikte reçete edildiğinden ve listede yer alan ve pazarlama sonrası deneyimlerde karşılaşılanları da içeren advers ilaç reaksiyonları, sıklığın kesin olarak belirlenmesine olanak tanımadığından bu Tablo'da belirtilen sıklık REBETOL'ün pegile ya da pegile olmayan interferon alfa 2-b ile birlikte kullanılmış olduğu klinik çalışmalarda görülen sıklığı yansıtmaktadır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

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 vakalarının çoğu hafiftir (Dünya Sağlık Örgütü, Derece 1 veya 2). REBETOL ve peginterferon alfa-2b kombinasyonu ile tedavi edilen bazı hastalarda daha ciddi bazı nötropeni vakaları gözlenmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, Derece 3 : 186 hastanın 39'u [%21]; ve Derece 4 : 186 hastanın 13'ü [%7]). Bu tedavi grubunun %7'sinde ayrıca Dünya Sağlık Örgütü Derece 3 lökopeni 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 değerlerinde yükselme gözlenmiş, fakat değerler tedavinin bitiminden 4 hafta sonra başlangıç düzeylerine dönmüştür. Ürik asit seviyeleri yükselmiş bu hastalardan kombinasyonla tedavi edilen çok az bir kısmında klinik gut gelişmiş fakat tedavinin modifiye edilmesine ya da hastanın klinik çalışmadan çıkarılmasına gerek olmamıştır.

HCV/HIV ile koenfekte hastalar

HCV/HIV ile koenfekte olan ve peginterferon alfa-2b + REBETOL kombinasyonu kullanan hastalarda bildirilen (monoenfekte hastalarda bildirilmemiş olan) ve çalışmalardaki sıklıkları > %5 olan advers reaksiyonlar şunlardır: oral kandidiyazis (%14), edinsel lipodistrofi (%13), CD4 lenfositlerinde azalma (%8), iştah azalması (%8), gama-glutamilttransferaz artışı (%9), sırt ağrısı (%5), kan amilaz düzeylerinin yükselmesi (%6), kan laktik asit düzeylerinin yükselmesi (%5), sitolitik hepatit (%6), lipaz artışı (%6) ve ekstremitte ağrıları (%6).

Mitokondriyal toksisite:

NRTİ rejimiyle birlikte mevcut HCV enfeksiyonunun tedavisi amacıyla REBETOL kullanan HIV-pozitif hastalarda mitokondriyal toksisite ve laktik asidoz bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

HCV/HIV ile koenfekte olan hastalarda laboratuvar değerleri:

HCV/HIV ile koenfekte olan hastalarda nötropeni, trombositopeni ve anemi daha sık görülmüştür ancak bu toksisitelerin çok büyük bölümü, doz değişikliği yapılarak düzeltilmiş ve tedavinin erkenden bırakılmasına nadiren yol açmıştır (bkz. Bölüm 4.4). Peginterferon alfa-2b + REBETOL kombinasyonu kullanan hastalarda hematolojik anormallikler, interferon alfa-2b + REBETOL kullanan hastalara kıyasla daha sık bildirilmiştir. Çalışma 1’de (bkz. Bölüm 5.1), mutlak nötrofil sayısının milimetreküpte 500’ün altına, trombosit sayısının yine milimetreküpte 50,000’in altına inmesi şeklindeki hematolojik toksisitenin her ikisi de, peginterferon alfa-2b + REBETOL kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %4’ünde (8/194) görülmüştür. Anemi (hemoglobün düzeylerinin <9.4 g/dL olması), peginterferon alfa-2b + REBETOL kombinasyonu kullanan hastaların %12’sinde (23/194) bildirilmiştir.

CD4 lenfositlerinde azalma:

Peginterferon alfa-2b + REBETOL kombinasyonu ile 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. Peginterferon alfa-2b’nin REBETOL’le birlikte kombinasyon şeklinde kullanılması, tedavi veya izleme dönemlerinde, HIV viremisinin kontrolü üzerinde gözlemlenebilen olumsuz bir etki yaratmamıştır. HCV ve HIV ile koenfekte olan hastalardan CD4+ hücre sayısı <200/mikrolitre’ye inenler hakkındaki güvenilirlik verileri sınırlıdır (N = 25) (bkz. Bölüm 4.4).

Her bir tıbbi ürün için spesifik toksisitelerin ve peginterferon alfa-2b / REBETOL tedavisiyle örtüşen potansiyel toksisitelerin fark edilmesi ve tedavisi için, HCV tedavisiyle birlikte kullanılacak olan antiretroviral tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

Pediyatrik popülasyon

REBETOL’ün Peginterferon alfa-2b ile kombinasyonu

Peginterferon alfa-2b ve REBETOL kombinasyon tedavisi ile tedavi gören 107 çocuk ve adolesanla (3 ila 17 yaşında) yapılan bir klinik çalışmada, hastaların % 25’inde en yaygın olarak anemi, nötropeni ve kilo kaybı için doz modifikasyonları gerekli olmuştur. Genelde çocuklar ve adolesanlardaki advers reaksiyon profili erişkinlerde gözleneneye benzerdir, ancak büyüme inhibisyonuna ilişkin olarak pediyatrik açıdan bir endişe söz konusudur. Pegile interferon alfa-2b ve REBETOL ile 48 haftaya kadar kombinasyon tedavisi sırasında büyüme inhibisyonu gözlenmiştir ve bu durumun geri dönüşlü olup olmadığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Tedavi sırasında kilo kaybı ve büyüme inhibisyonu çok yaygın olup (tedavinin

sonunda kilo ve boy persantillerinde başlangıca göre ortalama azalma 15 ve 8 persantildir) ve büyüme hızı inhibe olmuştur (hastaların % 70'inde <3. persantil).

24 haftalık tedavi sonrası takibin sonunda, kilo ve boy persantillerinde başlangıca göre ortalama azalma halen sırasıyla 3 ve 7 persantil olup, çocukların % 20'sinde büyüme inhibisyonu devam etmiştir (büyüme hızı <3. persantil). 107 çocuğun 94'ü 5 yıllık uzun süreli takip çalışmasına kaydolmuştur. Büyüme üzerindeki etkiler, 48 hafta tedavi uygulanan çocuklara kıyasla, 24 hafta tedavi uygulanan çocuklarda daha az olmuştur. Tedavi öncesinden, uzun süreli takibin sonuna kadar, 24 veya 48 hafta süreyle tedavi uygulanan çocuklar arasında, yaşa göre boy persantilleri sırasıyla 1.3 ve 9.0 persantil düşmüştür. 24 hafta tedavi uygulanan çocukların %24'ünde (11/46) ve 48 hafta tedavi uygulanan çocukların %40'ında (19/48), tedavi öncesi başlangıç persantillerine kıyasla, tedavi öncesinden 5 yıllık uzun süreli takibin sonuna kadar > 15 persantillik bir yaşa göre boy azalması görülmüştür. 24 hafta tedavi uygulanan çocukların %11'inde (5/46) ve 48 hafta tedavi uygulanan çocukların %13'ünde (6/48), tedavi öncesi başlangıçtaki yaşa göre boy persantillerinden 5 yıllık uzun süreli takibin sonuna kadar > 30'luk bir yaşa göre boy persantil azalması görülmüştür. Vücut ağırlığı için, tedavi öncesinden uzun süreli takibin sonuna kadar, 24 hafta veya 48 hafta tedavi uygulanan çocuklar arasında, yaşa göre kilo persentilleri sırasıyla 1,3 ve 5,5 persantil düşmüştür. VKİ (vücut kütle indeksi) için, tedavi öncesinden uzun süreli takibin sonuna kadar, 24 hafta veya 48 hafta tedavi uygulanan çocuklar arasında, yaşa göre VKİ persantilleri sırasıyla 1,8 ve 7,5 persantil düşmüştür.

Uzun vadeli takibin 1. yılında ortalama boy persantilindeki azalma en fazla prepubertal yaştaki çocuklarda belirgin olmuştur. Normal bir popülasyona kıyasla, tedavi fazı sırasında gözlemlenen boy, kilo ve VKİ Z skorlarındaki azalma, 48 haftalık terapiyle tedavi uygulanan çocuklarda, uzun süreli takip döneminin sonunda tamamen normale dönmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Bu çalışmanın tedavi fazında, tüm gönüllülerde prevalansı en yüksek advers reaksiyonlar ateş (% 80), baş ağrısı (% 62), nötropeni (% 33), yorgunluk (% 30), anoreksi (% 29) ve enjeksiyon bölgesinde eritemidir (% 29). Sadece 1 hasta advers reaksiyon sonucunda (trombositopeni) tedaviyi bırakmıştır. Çalışmada bildirilen advers olayların çoğunluğu hafif veya orta şiddettedir. Tüm hastaların % 7'sinde (8/107) bildirilen şiddetli advers reaksiyonlar enjeksiyon yerinde ağrı (% 1), uzuvlarda ağrı (% 1), baş ağrısı (% 1), nötropeni (% 1) ve ateşi (% 4) içermiştir.

Bu hasta popülasyonunda tedaviyle ortaya çıkan önemli advers reaksiyonlar sinirlilik (% 8), agresiflik (% 3), kızgınlık (% 2), depresyon/depresif duygudurum (% 4) ve hipotiroidizm (% 3) olup, 5 hasta hipotiroidizm/artmış TSH için levotiroksin tedavisi görmüştür.

REBETOL'ün Interferon alfa-2b ile kombinasyonu:

İnterferon alfa-2b ve REBETOL ile tedavi edilen, yaşları 3 ile 16 yaş arasında olan 118 çocuk veya adolesanda yürütülen klinik çalışmalarda bu hastaların % 6'sı advers olaylar nedeniyle tedaviyi kesmiştir. Genel olarak, çalışma yapılan sınırlı çocuk ve adolesan popülasyondaki advers reaksiyon profili, erişkinlerde gözlenen benzer olmakla birlikte, boy (ortalama 9 persantil azalma) ve vücut ağırlığı (ortalama 13 persantil azalma) persantillerinde azalma olarak gözlemlenen büyüme inhibisyonuyla ilgili pediatrik spesifik bir kaygı vardır. Tedaviden sonraki 5 yıllık takip döneminde, çocukların ortalama boyu 44. persantildeydi; bu, normatif popülasyondaki medyan değer altındaydı ve çocukların başlangıçtaki ortalama boylarına kıyasla daha düşüktü (48. persantil). 97 çocuktan 20'sinin (%21) boy persantilinde >15 persantil azalma olmuştur; bu 20 çocuktan 10'unda tedavinin başlangıcından takip döneminin sonuna kadarki sürede (5 yıla kadar) boy persantilinde > 30 persantil azalma

olmuştur. Bu çocukların 14'ünden nihai yetişkin boyu bilgisi elde edilmiştir ve bu bilgi, çocukların 12'sinde, tedavinin bitiminden 10-12 yıl sonraya kadar > 15 persantil boy kısalığı olmaya devam ettiğini göstermiştir. İnterferon alfa-2b ile REBETOL kombinasyonunun 48 haftaya kadar uygulandığı tedavide bazı hastalarda yetişkinlikteki nihai boyda kısalık ile sonuçlanan büyüme inhibisyonu gözlenmiştir. Özellikle uzun vadeli takibin sonunda ortalama boy persantilinde başlangıca göre azalma en fazla prepubertal yaştaki çocuklarda belirgin olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

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. Bölüm 4.4). İlâveten, 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.

Pediyatrik popülasyonda advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Tablo 6'da listelenen raporlanmış advers reaksiyonlar REBETOL ile interferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2b kullanılan çocuklarda ve adolesanlarda yürütülen iki çok-merkezli klinik çalışmadaki deneyime dayanmaktadır. Sistem organ sınıflarında advers reaksiyonlar sıklıklarına göre şu kategoriler altında bildirilmişlerdir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan: ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, şiddet derecesi giderek azalacak şekilde sıralanmışlardır.

Tablo 6: Çocuklarda ve adolesanlarda interferon alfa 2-b veya peginterferon alfa-2b ile birlikte REBETOL kullanılan klinik çalışmalarda bildirilen çok yaygın, yaygın ve yaygın olmayan advers reaksiyonlar	
Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen Etkiler
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Çok yaygın:	Viral enfeksiyon, farenjit
Yaygın:	Mantar enfeksiyonu, bakteri enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonu, nazofarenjit, streptokokal farenjit, otitis media, sinüzit, diş apsesi, influenza, oral herpes, herpes simpleks, idrar yolu enfeksiyonu, vajinit, gastroenterit
Yaygın olmayan:	Pnömoni, askariyazis, enterobiyazis, herpes zoster, selülit
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	
Yaygın:	Belirtilmemiş neoplazmlar
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Anemi, nötropeni
Yaygın:	Trombositopeni, lenfadenopati
Endokrin hastalıklar	
Çok yaygın:	Hipotiroidizm
Yaygın:	Hipertiroidizm, virilizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın:	İştahsızlık, iştah artışı, iştah kaybı
Yaygın:	Hipertrigliseridemi, hipertürisemi
Psikiyatrik hastalıklar	
Çok yaygın:	Depresyon, uykusuzluk, duygusal labilite
Yaygın:	İntihar düşünceleri, agresif reaksiyon, konfüzyon, duygulanım değişkenliği, davranış bozukluğu, ajitasyon, somnambulizm, anksiyete, duygudurum değişikliği, huzursuzluk, sinirlilik, uyku bozukluğu, anormal rüyalar, apati

Yaygın olmayan:	Anormal davranış, depresif ruh hali, duygulanım bozukluğu, kabus, korku hali
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın:	Hiperkinezi, tremor, disfoni, parestezi, hipoestezi, hiperestezi, konsantrasyon bozukluğu, somnolans, dikkat bozukluğu, uyku kalitesinde azalma
Yaygın olmayan:	Nevralji, uyuşukluk, psikomotor hiperaktivite
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Konjunktivit, göz ağrısı, anormal görme, gözyaşı bezi bozukluğu
Yaygın olmayan:	Konjunktiva kanaması, gözde kaşıntı, kornea iltihabı, bulanık görme, fotofobi
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın:	Vertigo
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın:	Taşikardi, çarpıntı
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Cilt renginin soluklaşması, yüzde ve boyunda kan hücumuna bağlı kızarma
Yaygın olmayan:	Düşük tansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın:	Dispne, takipne, burun kanaması, öksürük, burun tıkanıklığı, burunda irritasyon, rinore, hapşırma, faringolaringeal ağrı
Yaygın olmayan:	Hırıltı, burunda rahatsızlık
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	İshal, kusma, bulantı, karın ağrısı, üst karın ağrısı
Yaygın:	Ağız ülserasyonu, ülseratif stomatit, stomatit, aftöz stomatit, dispepsi, şeiloz, glossit, gastroözofageal reflü, rektal bozukluk, gastrointestinal bozukluk, midede rahatsızlık, kabızlık, gevşek dışkı, diş ağrısı, diş bozukluğu, oral ağrı
Yaygın olmayan:	Diş eti iltihabı
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın:	Karaciğer fonksiyon anormalliği
Yaygın olmayan:	Hepatomegali
Deri ve deri altı hastalıkları	
Çok yaygın:	Alopesi, deri döküntüsü
Yaygın:	Kaşıntı, ışığa duyarlılık reaksiyonu, makülopapüler deri döküntüsü, egzema, terlemede artış, akne, deri bozukluğu, tırnak bozukluğu, deride renk değişikliği, deride kuruma, eritem, çürük
Yaygın olmayan:	Atopik dermatit, pigmentasyon bozukluğu, deride ekfoliasyon
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok yaygın:	Eklem ağrıları, kas ağrıları, kas-iskelet ağrıları
Yaygın:	Kol ve bacaklarda ağrı, sırt ağrısı, kas çekilmesi
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın:	İdrar tutamama, idrara çıkma bozukluğu, idrar kaçırma, proteinuri
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın:	<u>Kadınlarda:</u> amenore, menoraji, adet bozukluğu, vajinal bozukluk, <u>Erkeklerde:</u> testis ağrısı
Yaygın olmayan:	<u>Kadınlarda:</u> Dismenore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Yorgunluk, rigor, ateş, gribe benzer hastalık, kırıklık, çabuk öfkelenme
Yaygın:	Göğüs ağrısı, ödem, ağrı, üşüme hissi
Yaygın olmayan:	Göğüste rahatsızlık, yüz ağrısı
Araştırmalar	
Çok yaygın:	Büyüme hızında yavaşlama (kilonun ve/veya boy uzunluğunun yaşa göre azalması)
Yaygın:	Kanda tiroid stimülasyon hormonunda artma, tiroglobülin artışı
Yaygın olmayan:	Anti-tiroid antikor pozitifliği
Yaralanma ve zehirlenmeler – cerrahi ve tıbbi işlemler	
Yaygın:	Deri laserasyonu
Yaygın olmayan:	Kontüzyon

REBETOL/peginterferon alfa-2b klinik çalışmasında laboratuvar değerlerindeki değişikliklerin çoğu hafif veya orta şiddettedir. Hemoglobin, lökositler, trombositler, nötrofillerdeki azalmalar ve bilirübindeki artış doz azaltımını veya tedavinin kalıcı olarak bırakılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2). Klinik çalışmada peginterferon alfa-2b ile birlikte REBETOL ile tedavi edilen bazı hastalarda laboratuvar değerlerinde değişiklikler gözlenmişse de, değerler tedavinin sona ermesinden sonraki birkaç hafta içinde başlangıç düzeylerine dönmüştür.

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antiviraller, Ters transkriptaz inhibitörleri dışındaki nükleozid ve nükleotidler
ATC kodu: J05A P01

Etki mekanizması

Ribavirin (REBETOL), bazı RNA ve DNA virüslerine karşı in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiş, sentetik bir nükleozid analogudur. REBETOL ile diğer tıbbi ürünlerin kombinasyonunun HCV üzerindeki etkilerini hangi mekanizma ile oluşturduğu bilinmemektedir. Kronik hepatit C tedavisinde REBETOL monoterapi formülasyonları birçok klinik çalışmada araştırılmıştır. Bu araştırmacıların sonuçları, REBETOL monoterapisinin 6

ile 12 aylık tedavi ve 6 aylık takip süresi sonrasında hepatit C virüsünün (HCV-RNA) eliminasyonu ya da hepatik histolojinin iyileşmesi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

REBETOL ile Direkt Etkili Antiviral Ajan Kombinasyonu (DAA):

Bu tip kombinasyonun klinik verilerinin tam açıklaması için lütfen ilgili DAA'nın kendi KÜB'üne başvurunuz.

Mevcut KÜB'de yalnızca (peg)interferon alfa-2b ile orijinal geliştirmede REBETOL'ün kullanımıyla elde edilen bilgiler detaylandırılmaktadır:

Peginterferon alfa-2b or interferon alfa-2b ile ikili tedavi:

Çok sayıda klinik çalışmada REBETOL'ün peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombinasyon tedavisinin kullanımı değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara alınan uygun hastalar; pozitif HCV-RNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tayini (> 30 IU/ml) ile doğrulanmış kronik hepatit C'si olan, kronik hepatit için başka bir neden olmaksızın karaciğer biyopsisi ile histolojik olarak kronik hepatit teşhisi konan ve anormal serum ALT değerlerine sahip hastalardır.

Naiv Hastalar

Üç çalışmada interferon'un daha önce interferon almamış (naiv) hastalardaki etkisi araştırılmıştır. Bunlardan ikisinde (C95-132 ve I95-143) REBETOL+interferon alfa-2b, diğerinde (C/I98-580) REBETOL+peginterferon alfa-2b tedavisi bir yıl boyunca uygulanmış ve hastalar sonraki 6 ay süresince izlenmiştir. İzleme süresinin sonunda, interferon alfa-2b'ye 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 (C95-132 ve I95-143) bu tedavinin interferon alfa-2b monoterapisinden anlamlı 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 genotipleri için geçerlidir.

1.530 naiv hasta üzerinde yapılan klinik çalışmada (C/I98-580), 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 MIU) (n=505)

Bu çalışmada REBETOL+peginterferon alfa-2b kombinasyonu (1,5 mikrogram/kg/hafta), REBETOL+interferon alfa-2b kombinasyonundan, özellikle genotip 1 hastalarda, anlamlı olarak 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 oranlarını etkilediği bilinen 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'dan fazla (tipik 75 kg hasta için 800 mg) REBETOL alan hastalarda, genotip veya viral yükten bağımsız olarak, $\leq 10,6$ mg/kg dozda REBETOL kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek yanıt oranları saptanmıştır (**Tablo 7**). 13,2 mg/kg'dan daha fazla REBETOL alan hastalarda ise diğerlerine göre daha da yüksek yanıt oranları elde edilmiştir.

Tablo 7 REBETOL ve peginterferon alfa-2b ile kalıcı yanıt oranları (REBETOL dozu [mg/kg], genotip ve viral yüke göre)

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

P 1,5/R REBETOL (800 mg)+peginterferon alfa-2b (1,5 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 MIU)

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

Tablo 8 Tedavinin sonunda virolojik yanıt, kalıcı virolojik yanıt ve nüks -HCV genotipi ve viral yüke göre*

	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 hasta” olarak değerlendirilmiştir. 12. takip haftasında ve sonrasında verileri eksik olan hastalar, 24. takip haftasında “tedaviye yanıt vermemiş hasta” olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmadaki 6 aylık tedavi süresi 1 yıllık öncü kombinasyon çalışmasına göre daha iyi tolere edilmiştir; tedaviyi bırakma oranı % 5’e karşı %14 ve doz modifikasyonu oranı %18’e karşı %49’dur.

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 seviyelerdeydi. Bu alt grupta, kalıcı virolojik yanıt oranı %92 (89/97) olmuştur. Bu alt gruptaki hastalardaki yüksek kalıcı yanıt oranı bir ara analizde (n=49) belirlenmiş ve prospektif olarak doğrulanmıştır (n=48).

Geçmişteki sınırlı 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.

Kronik hepatit C genotip 1 hastası olan ve daha önce tedavi görmemiş 3070 erişkin hastada gerçekleştirilen, randomize, büyük bir çalışmada iki peginterferon alfa-2b/ribavirin rejimiyle 48 hafta tedavi (her ikisi de ikiye bölünmüş olarak alınan 800 – 1400 mg oral ribavirinle birlikte kombinasyon tedavisi olarak haftada bir defa 1.5 mikrogram/kg ve 1 mikrogram/kg subkutan peginterferon alfa-2b) ile yine ikiye bölünmüş olarak günde 1000 – 1200 mg oral ribavirinle birlikte haftada bir defa 180 mikrogram subkutan yolla verilen peginterferon alfa-2a tedavisinin güvenlilik ve etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Tedaviye alınan yanıt, tedaviden 24

hafta sonra ölçülebilir HCV-RNA düzeylerinin saptanmaması şeklinde tanımlanan kalıcı virolojik yanıtla (KVY) ölçülmüştür (bkz. Tablo 9).

Tablo 9 Tedavinin 12. haftasındaki virolojik yanıt, tedavi sonunda elde edilen yanıt, relaps oranı* ve KVY (kalıcı virolojik yanıt)

Tedavi grubu	Hasta yüzdesi (sayısı)		
	peginterferon alfa-2b 1.5 mikrogram/kg + REBETOL	peginterferon alfa-2b 1 mikrogram/kg + REBETOL	peginterferon alfa-2a 180 mikrogram + ribavirin
12. tedavi haftasında saptanmayan HCV-RNA	40 (407/1,019)	36 (366/1,016)	45 (466/1,035)
Tedavi sonu yanıtı*	53 (542/1,019)	49 (500/1,016)	64 (667/1,035)
Relaps*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
KVY*	40 (406/1,019)	38 (386/1,016)	41 (423/1,035)
12. tedavi haftasında saptanabilir HCV-RNA'sı olmayan hastalarda KVY	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* Alt ölçüm limiti 27 IU/ml olan HCV-RNA PCR testi

Tedavinin 12. haftasında erken virolojik yanıt alınmamış (HCV-RNA düzeyleri saptanabilir ve tedavi başlangıcına göre $< 2 \log_{10}$ düşük) olması, tedavinin bırakılması için bir kriterdi.

KVY, her üç tedavi grubunda da birbirine yakın bulunmuştur. HCV eradikasyonunda olumsuz bir prognostik faktör olduğu bilinen Afrika kökenli-Amerikan hastalarda peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogram/kg)/REBETOL kombine tedavisi 1 mikrogram/kg dozunda kullanılan peginterferon alfa-2b ile karşılaştırıldığında daha yüksek kalıcı virolojik yanıt oranı sağlamıştır. Peginterferon alfa-2b 1.5 mikrogram/kg + REBETOL dozuyla elde edilen kalıcı virolojik yanıt oranlarının karaciğer sirozu olan hastalarda, serum ALT düzeyleri normal olan hastalarda, tedavi başlangıcında virüs yükü $> 600\,000$ IU/ml olan hastalarda ve 40 yaş üzeri hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür. Beyaz ırktan hastalardaki KVY oranları, Afrika kökenli Amerikalı hastalardakinden daha yüksek olmuştur. Tedavi sonundaki HCV-RNA düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük olan hastalardaki relaps oranının %24 olduğu bildirilmiştir.

Kalıcı virolojik yanıtın öngörülmesi - Naiv hastalar

Tedavinin onikinci haftasında virolojik yanıt “HCV-RNA virüs yükünün en az 2-log azalmış veya ölçülemeyecek kadar düşük olması”; tedavinin dördüncü haftasındaki virolojik yanıt ise “HCV RNA'nın en az 1-log azalmış veya ölçülemeyecek kadar düşük olması” şeklinde tanımlanmaktadır. Bu zaman aralıklarının (tedavinin 4. haftası ve 12. haftası) kalıcı yanıtı öngördüğü gösterilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10 Peginterferon alfa-2b 1.5 mikrogram/kg/REBETOL 800-1,400 mg kombinasyon tedavisinde tedavi dönemindeki virolojik yanıtın öngörme değeri						
	Negatif			Pozitif		
	Belirtilen tedavi haftasında yanıt yok	Kalıcı yanıt yok	Öngörme değeri	Belirtilen tedavi haftasında yanıt yok	Kalıcı yanıt	Öngörme değeri
Genotip 1*						
4. haftada*** (n= 950)						
HCV-RNA negatif	834	539	%65 (539/834)	116	107	%92 (107/116)
HCV-RNA negatif veya vira l yükte ≥ 1 log azalma	220	210	%95 (210/220)	730	392	%54 (392/730)
12. haftada*** (n= 915)						
HCV-RNA negatif	508	433	%85 (433/508)	407	328	%81 (328/407)
HCV-RNA negatif veya _Viral yükte ≥ 2 log azalma	206	205	N/A†	709	402	%57 (402/709)
Genotip 2,3**						
12. hafta (n=215)						
HCV-RNA negatif veya vira l yükte ≥ 2 log azalma	2	1	%50 (1/2)	213	177	%83 (177/213)

* Genotip 1 hastaları 48 hafta tedavi edilmiştir.

**Genotip 2,3 hastaları 24 hafta tedavi edilmiştir.

***Burada sunulan sonuçlar, tek bir zaman noktasındaki ölçümde elde edilmiştir. Bazı hastalarda 4. veya 12. hafta sonuçları ölçülmemiş ya da yapılan ölçümlerde farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir.

† Protokolde kullanılmış olan kriterler şunlardır: 12. haftada HCV-RNA pozitif ve tedavi başlangıcına göre HCV-RNA düzeyi < 2 log₁₀ azalmış olan hastalarda tedavi durdurulur. 12. haftada HCV-RNA pozitif ve tedavi başlangıcına göre HCV-RNA düzeyi > 2 log₁₀ azalmış olan hastalarda HCV-RNA testi 24. haftada tekrarlanır ve sonuç pozitif bulunursa, hasta tedaviyi bırakır.

HCV/HIV koenfekte hastalar

Kronik hepatit C ve HIV koenfekte hastalarda iki çalışma yapılmıştır ve söz konusu iki çalışmada hastaların tedaviye verdikleri yanıt, **Tablo 11**'de gösterilmektedir. Çalışma 1 (RIBAVIC; P01017), HIV ile enfekte olan, daha önce tedavi almamış, erişkin 412 kronik hepatit C hastasında gerçekleştirilmiş, çok-merkezli, randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada, 48 hafta boyunca PegIntron (haftada 1.5 mikrogram/kg) + REBETOL (günde 800 mg) veya interferon alfa-2b (haftada 3 defa 3 MIU) + 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, daha önce tedavi almamış, erişkin 95 kronik hepatit C hastasının katıldığı, randomize, tek-merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada hastalar PegIntron (vücut ağırlığına göre haftada 100 veya 150 mikrogram)+ REBETOL (vücut ağırlığına göre günde 800-1,200 mg) veya interferon alfa-2b (haftada 3 defa 3 MIU) + 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 ise 48 hafta tedavi almış ve 6 ay izlenmiştir.

Tablo 11 HCV/ HIV ile koenfekte hastalarda peginterferon alfa-2b ile kombine REBETOL kullanımından sonra genotipe göre kalıcı virolojik yanıt						
	Çalışma 1¹			Çalışma 2²		
	REBETOL (800 mg/gün)+ peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogram/kg/ hafta)	REBETOL (800 mg/gün)+ interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	p değeri ^a	REBETOL (800-1,200 mg/gün) ^d + peginterferon alfa-2b (100 or 150 ^c mikrogram/hafta)	REBETOL (800-1,200 mg/gün) ^d + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	p değeri ^b
Tümü	%27 (56/205)	%20 (41/205)	0.047	%44 (23/52)	%21 (9/43)	0.017
Genotip 1,4	%17 (21/125)	%6 (8/129)	0.006	%38 (12/32)	%7 (2/27)	0.007
Genotip 2,3	%44 (35/80)	%43 (33/76)	0.88	%53 (10/19)	%47 (7/15)	0.730

MIU = milyon internasyonal ünite; TIW = haftada 3 defa.

a: Cochran-Mantel Haenszel Ki-kare testine dayalı p değeri.

b: Ki-kare testine dayalı p değeri.

c: Vücut ağırlığı < 75 kg olan hastalar haftada 100 mikrogram peginterferon alfa-2b ve ≥ 75 kg hastalar haftada 150 mikrogram peginterferon alfa-2b almıştır.

d: REBETOL dozu vücut ağırlığı < 60 kg olan hastalarda 800 mg, 60-75 kg hastalarda 1,000 mg ve >75 kg hastalarda 1,200 mg'dır.

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

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

Histolojik yanıt

Çalışma 1'de, tedavi öncesinde ve sonrasında 412 hastadan 210'unda karaciğer biyopsisi yapılmıştır (%51). Bu biyopsiler değerlendirildiğinde peginterferon alfa-2b + REBETOL kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda hem Metavir skorunun, hem de Ishak derecesinin azaldığı görülmüştür. Bu azalmalar tedaviye yanıt alınan hastalarda anlamlıyken (Metavir skorunda 0.3, Ishak derecesinde 1.2 azalma) tedaviye yanıt alınmayan hastalarda stabildi (Metavir skorunda 0.1, Ishak derecesinde 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.

Daha önce tedavi alan 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 ileri derecede fibrozu olan ve daha önce interferon alfa/ribavirin kombinasyonu tedavisi başarısız olan 2,293 hasta, haftada bir kez 1.5 mikrogram/kg Peginterferon alfa-2b ve vücut ağırlığına göre ayarlanmış dozda ribavirin kombinasyonu kullanılarak tekrar tedavi edilmiştir. Daha önceki tedavinin başarısızlığı, "yanıtsız" (en az 12 hafta devam eden tedavinin sonunda HCV-RNA pozitif bulunması) veya "relaps" olarak tanımlanmıştır.

Tedavinin 12.haftasında HCV-RNA negatif bulunan hastalar, tedaviye 48 hafta süreyle devam etmiş ve tedaviden sonra 24 hafta boyunca izlenmiştir. 12 hafta devam eden tedaviden sonra HCV-RNA düzeylerinin ölçülemeyecek değerlerde olması, 12. haftada yanıt alınması olarak tanımlanmıştır. Tedavinin sona ermesini takiben 24. haftada HCV-RNA düzeyinin

ölçülemeyecek kadar düşük olması, Kalıcı Virolojik Yanıt (KVY) olarak tanımlanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12 Daha önceki tedavinin başarısız kaldığı hastalarda tekrar-tedaviye yanıt oranları					
12. tedavi haftasında HCV-RNA düzeyleri ölçülemeyecek değerde olan ve tekrar tedavi uygulandığında KVY elde edilen hastalar					
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Genel popülasyon*
	12. haftadaki yanıt yüzdesi (n/N)	KVY yüzdesi (n/N) %99 güven aralığı	12. haftadaki yanıt yüzdesi (n/N)	KVY yüzdesi (n/N) %99 güven aralığı	KVY yüzdesi (n/N) %99 güven aralığı
Toplam	38.6 (549/1,423)	59.4 (326/549) 54.0, 64.8	31.5 (272/863)	50.4 (137/272) 42.6, 58.2	21.7 (497/2,293) 19.5, 23.9
Önceki yanıt					
Relaps	67.7 (203/300)	59.6 (121/203) 50.7, 68.5	58.1 (200/344)	52.5 (105/200) 43.4, 61.6	37.7 (243/645) 32.8, 42.6
Genotip 1/4	59.7 (129/216)	51.2 (66/129) 39.8, 62.5	48.6 (122/251)	44.3 (54/122) 32.7, 55.8	28.6 (134/468) 23.3, 34.0
Genotip 2/3	88.9 (72/81)	73.6 (53/72) (60.2, 87.0)	83.7 (77/92)	64.9 (50/77) 50.9, 78.9	61.3 (106/173) 51.7, 70.8
Yanıtsız	28.6 (258/903)	57.0 (147/258) 49.0, 64.9	12.4 (59/476)	44.1 (26/59) 27.4, 60.7	13.6 (188/1,385) 11.2, 15.9
Genotip 1/4	23.0 (182/790)	51.6 (94/182) 42.1, 61.2	9.9 (44/446)	38.6 (17/44) 19.7, 57.5	9.9 (123/1,242) 7.7, 12.1
Genotip 2/3	67.9 (74/109)	70.3 (52/74) 56.6, 84.0	53.6 (15/28)	60.0 (9/15) 27.4, 92.6	46.0 (63/137) 35.0, 57.0
Genotip					
1	30.2 (343/1,135)	51.3 (176/343) 44.4, 58.3	23.0 (162/704)	42.6 (69/162) 32.6, 52.6	14.6 (270/1,846) 12.5, 16.7
2/3	77.1 (185/240)	73.0 (135/185) 64.6, 81.4	75.6 (96/127)	63.5 (61/96) 50.9, 76.2	55.3 (203/367) 48.6, 62.0
4	42.5 (17/40)	70.6 (12/17) 42.1, 99.1	44.4 (12/27)	50.0 (6/12) 12.8, 87.2	28.4 (19/67) 14.2, 42.5
METAVIR Fibroz skoru					
F2	46.0 (193/420)	66.8 (129/193) 58.1, 75.6	33.6 (78/232)	57.7 (45/78) 43.3, 72.1	29.2 (191/653) 24.7, 33.8
F3	38.0 (163/429)	62.6 (102/163) 52.8, 72.3	32.4 (78/241)	51.3 (40/78) 36.7, 65.9	21.9 (147/672) 17.8, 26.0
F4	33.6 (192/572)	49.5 (95/192) 40.2, 58.8	29.7 (116/390)	44.8 (52/116) 32.9, 56.7	16.5 (159/966) 13.4, 19.5
Başlangıçtaki Viral Yük					
Yüksek Viral Yük (>600,000 IU/ml)	32.4 (280/864)	56.1 (157/280) 48.4, 63.7	26.5 (152/573)	41.4 (63/152) 31.2, 51.7	16.6 (239/1,441) 14.1, 19.1
Düşük Viral Yük ((≤600,000 IU/ml)	48.3 (269/557)	62.8 (169/269) 55.2, 70.4	41.0 (118/288)	61.0 (72/118) 49.5, 72.6	30.2 (256/848) 26.1, 34.2

Yanıt almaması: Serum/plazma HCV-RNA'nın en az 12 hafta devam eden tedaviden sonra pozitif olması. Plazma HCV-RNA düzeyi, bir merkez laboratuvarı tarafından, araştırmaya dayalı kantitatif bir polimeraz zincir reaksiyonu testiyle ölçülür.

*Daha önce en az 12 hafta tedavi gördüğü doğrulanamayan 7 hasta ITT popülasyonuna dahildir.

12 haftalık tedavinin sonunda hastalardan yaklaşık %36'sında (821/2,286), araştırmaya dayalı (saptama limiti: 125 IU/ml) olan bir testle, plazma HCV-RNA düzeylerinin ölçülemeyecek kadar düşük olduğu görülmüştür. Bu alt gruptaki kalıcı virolojik yanıt oranının %56(463/823) olduğu hesaplanmıştır. Daha önceki pegillenmemiş interferon veya pegile interferon tedavisine yanıt alınamayan ve tekrarlanan 12 haftalık tedavi sonunda HCV-RNA negatif bulunan hastalarda kalıcı viral yanıt oranları sırasıyla %59 ve %50 olmuştur. Virüs yükü > 2 log azalan, ancak tedavinin 12. haftasında virüs saptanan 480 hastadan 188 hastanın hepsinde tedaviye devam edilmiştir. Bu hastalarda KVV oranı %12'dir.

Daha önceki pegile interferon/ribavirin tedavisine yanıt vermeyen hastaların tekrarlanan tedaviye 12. haftada yanıt verme olasılığı, pegile olmayan interferon alfa/ribavirin tedavisine yanıt vermemiş olanlardakinden daha düşüktür (%12.4'e karşılık %28.6), Ancak 12. haftada yanıt alınmışsa KVV oranları arasında, önceki tedavi veya önceki tedaviye alınan yanıt ne olursa olsun çok az fark vardır.

Nüklü hastaların REBETOL + interferon alfa-2b kombinasyonu ile tekrar tedavisi

İki araştırmada (C95-144 ve I95-145), nüklü hastalarda REBETOL + interferon alfa-2b kombinasyon tedavisinin kullanımını 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 10 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 belirteçlerden bağımsız olarak elde edilmiştir.

Uzun dönemli etkinlik verileri-Erişkinler

İki büyük, uzun dönemli takip çalışmasına, önceki çalışmalarda pegillenmemiş interferon alfa-2b (REBETOL ile birlikte veya hariç) ve pegile interferon alfa-2b (REBETOL ile birlikte veya hariç) ile tedavi edilen sırasıyla 1071 hasta ve 567 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmaların amacı kalıcı virolojik yanıtın devamlılığını değerlendirmek ve viral negatiflikteki sürekliliğin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini incelemektir. Sırasıyla 462 hastada ve 327 hastada tedaviden sonra en az 5 yıllık uzun dönemli takip süresi tamamlanmıştır. Çalışmalarda kalıcı yanıt veren 492 hastadan 12'si ve kalıcı yanıt veren 366 hastadan sadece 3'ünde relaps görülmüştür.

5 yıl devam eden kalıcı yanıtla ilişkin Kaplan-Meier tahmini pegillenmemiş interferon alfa-2b (REBETOL ile birlikte veya hariç) alan hastalarda %97 (%95 güven aralığı, %95-%99) ve pegile interferon alfa-2b (REBETOL ile birlikte veya hariç) ile tedavi edilen hastalarda %99'dur (%95 GA, %98-100).

Kronik HCV'de interferon alfa-2b (REBETOL ile birlikte veya hariç) tedavisi sonrasında alınan kalıcı virolojik yanıt, virüsün uzun süreli klerensiyle sonuçlanır ve buna bağlı olarak hepatik enfeksiyonun ortadan kalkmasını ve kronik HCV'nin klinik yönden "tam iyileşmesini" sağlar. Ancak bu durum, hepatokarsinom dahil sirozlu hastalarda hepatik olayların gelişimini engellemez.

Pediyatrik popülasyon

Klinik etkililik ve güvenlilik

Peginterferon alfa-2b ile REBETOL kombinasyonu

Kompanse kronik hepatit C'si ve saptanabilir HCV RNA'sı bulunan, 3-17 yaş arası çocuklar ve ergenlerde yapılan çok-merkezli bir çalışmada hastalar, HCV genotipine ve başlangıçtaki virüs yüküne göre 24 veya 48 hafta süreyle günde 15 mg/kg REBETOL + haftada bir defa 60 µg/m² pegile interferon alfa-2b kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir. %52'si kadın, %89'u beyaz olan ve %67'si HCV Genotip 1 ile enfekte, %63'ü 12 yaş altı olmak üzere; tedavi edilen toplam 107 hastanın tümü, tedavi tamamlandıktan sonra 24 hafta boyunca izlenmiştir. Çalışmaya öncelikle, hafif-orta şiddette hepatit C hastası olan çocuklar alınmıştır. Şiddetli hastalık progresyonu olan çocuklara ilişkin verilerin eksikliği ve istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle, Rebetol ile pegile interferon alfa-2b kombinasyonunun yarar/risk oranı bu popülasyonda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.1, 4.4 ve 4.8). Bu çalışmanın sonuçları Tablo 13'de özetlenmektedir.

Tablo 13. Daha önce tedavi edilmemiş çocuklarda ve ergenlerde, genotipe ve tedavi süresine göre kalıcı virolojik yanıt oranları (n ^{a,b} , %)		
n = 107		
	24 Hafta	48 hafta
Tüm Genotipler	26/27 (%96)	44/80 (55)
Genotip 1	-	38/72 (%53)
Genotip 2	14/15 (%93)	-
Genotip 3^c	12/12 (%100)	2/3 (%67)
Genotip 4	-	4/5 (%80)

a: Tedaviden sonra 24 hafta geçtiğinde saptanabilir HCV RNA bulunamaması, tedaviye yanıt alınması olarak yorumlanmıştır; ölçüm yönteminin alt saptama sınırı = 125 IU/ml.

b: n=yanıt alınan hasta sayısı/ belirtilen genotipe sahip hasta sayısı ve tedavi süresi.

c: Genotip 3 ile enfekte hastalardan virüs yükü düşük (<600 000 IU/ml) olanlar 24 hafta; virüs yükü yüksek (≥600 000 IU/ml) olanlar ise 48 hafta süreyle tedavi edilmiştir.

REBETOL ile interferon alfa-2b kombinasyonu

Yaşları 3 ile 16 yaş arasında olan kompanse kronik hepatit C ve saptanabilir HCV RNA'sı olan (merkezi laboratuvar tarafından araştırmaya dayalı 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 MIU/m² 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 yaşındaydı. Çalışmaya alınan popülasyon esasen hafif ve orta dereceli hepatit C enfeksiyonu olan çocuklardan oluşmaktadır. İki çok-merkezli çalışmada çocuklardaki ve adolesanlardaki kalıcı virolojik yanıt oranları erişkinlerdekine benzerdi. Bu iki çok-merkezli çalışmada şiddetli hastalık progresyonu olan çocuklara ilişkin verilerin yokluğu ve istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle, REBETOL ile interferon alfa-2b kombinasyonunun yarar/risk oranı bu popülasyonda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.1, 4.4 ve 4.8). Çalışma sonuçları Tablo 14'de özetlenmektedir.

Tablo 14. Daha önce tedavi edilmemiş çocuklarda ve adolesanlarda kalıcı virolojik yanıt oranları

	REBETOL 15 mg/kg/gün + interferon alfa-2b 3 MIU/m² haftada 3 kez
Genel Yanıt ^a (n = 118)	54 (% 46)*
Genotip 1 (n = 92)	33 (% 36)*

Genotip 2/3/4 (n = 26)	21 (% 81)*
------------------------	------------

*Hasta sayısı (%)

a. Tedavinin sonunda ve takip döneminde araştırmaya dayalı bir RT-PCR tayini kullanılarak HCV RNA'nın saptama limitinin altında olması şeklinde tanımlanmıştır.

Uzun dönemli etkililik verileri

REBETOL'ün peginterferon alfa-2b ile kombinasyonu

94 pediyatrik kronik hepatit C hastası, beş yıllık uzun süreli bir gözlemsel takip çalışmasına, çok- merkezli bir çalışmada uygulanmış tedavinin ardından kaydedilmiştir. Bunların altmış üçü kalıcı yanıt veren hastalardı. Bu çalışmanın amacı, kalıcı virolojik yanıtın (KVY) kalıcılığını yıllık olarak değerlendirmek ve 24 veya 48 haftalık peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile 24 hafta tedavi gördükten sonra sürekli yanıt veren durumuna gelen hastalarda kalıcı viral negatifliğin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmektir. 5 yılın sonunda, kaydedilmiş tüm hastaların %85'i (80/94) ve kalıcı yanıt verenlerin %86'sı (54/63) çalışmayı tamamlamıştır. 5 yıllık takip sırasında KVY'li pediyatrik hastaların hiçbirinde hastalık nüksetmemiştir.

REBETOL'ün interferon alfa-2b ile kombinasyonu

Daha önce açıklanan iki çok-merkezli çalışmada tedavi alan 97 pediyatrik kronik hepatit C hastası beş yıl süren uzun dönemli, gözlemsel takip çalışmasına dahil edilmiştir. Dahil edilen tüm hastalardan %70'i (68/97) çalışmayı tamamlamış ve %75'i (42/56) kalıcı yanıt vermiştir. Çalışmanın amacı, 48 haftalık interferon alfa-2b ve ribavirin tedavisinin 24. haftasında kalıcı yanıt veren hastalarda kalıcı virolojik yanıtın devamlılığını yıl boyu değerlendirmek ve viral negatiflikteki sürekliliğin hastaların klinik sonuçları üzerindeki etkisini incelemektir. Biri hariç tüm pediyatrik hastalar interferon alfa-2b ve ribavirin tedavisini tamamlandıktan sonra uzun dönemli takip süresince kalıcı virolojik yanıtlarını korudular. İnterferon alfa-2b ve ribavirin ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda 5 yıllık dönemde devam eden kalıcı yanıtla ilişkin Kaplan-Meier tahmini % 98'dir [%95 GA: %95, %100]. Ayrıca, takip döneminin 24. haftasında ALT düzeyleri normal olan hastaların %98'inin (51/52) ALT düzeyleri son vizitlerinde de normal bulunmuştur.

Kronik HCV'de pegillenmemiş interferon alfa-2b ile birlikte REBETOL tedavisi sonrasında alınan kalıcı virolojik yanıt, virüsün uzun süreli klerensiyle sonuçlanır ve buna bağlı olarak hepatik enfeksiyonun ortadan kalkmasını ve kronik HCV'nin klinik yönden "tam iyileşmesini" sağlar. Ancak bu durum, hepatokarsinom dahil sirozlu hastalarda hepatik olayların gelişimini engellemez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Sağlıklı erişkin kişilerde ribavirinin tek dozlu bir çapraz geçiş çalışmasında kapsül ve oral solüsyon formülasyonlarının biyoeşdeğer olduğu saptanmıştır.

Emilim

Ribavirin tek dozluk oral alımı takiben hızla emilir (ortalama T_{maks} = 1.5 saat), bunu hızlı dağılım ve uzamış eliminasyon fazları takip eder (tek doz emilim yarılanma ömrü, dağılım ve eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla 0.05, 3.73 ve 79 saattir). Emilim kapsamlıdır ve radyoizotopla işaretlenmiş bir dozun yaklaşık %10'u feçesle atılmıştır. Ancak mutlak biyoyararlanım ortalama %45-65 olup, ilk geçiş metabolizmasına bağlı gibi gözükmemektedir. Ribavirinin 200-1200 mg'lık tek dozlarını takiben doz ve EAA_{tf} arasında lineer bir ilişki vardır. Dağılım hacmi yaklaşık 5000 litredir. Ribavirin plazma proteinlerine bağlanmaz.

Dağılım

Ribavirinin plazma dışındaki kompartmanlarda taşınması, kırmızı hücrelerde etraflıca incelenmiş ve taşınmanın primer olarak e_s tipi dengeleyici bir nükleozit taşıyıcısı tarafından gerçekleştirildiği ortaya konmuştur. Bu tip bir taşıyıcı vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde bulunur ve ribavirinin yüksek dağılım hacminden sorumludur. Ribavirinin kan/plazma dağılım oranı yaklaşık 60:1'dir; ribavirinin tam kandaki fazla miktarı ribavirin nükleotidlerinin eritrositlerde birikmesinden kaynaklanır.

Biyotransformasyon

Ribavirinin iki metabolik yolağı vardır: 1) geri dönüşlü fosforilasyon yolağı ve 2) deribozilasyon ve amid hidrolizi sonucu bir triazol karboksiasit metabolitinin oluştuğu degradasyon yolağı. Hem ribavirin hem de triazol karboksamid ve triazol karboksilik asit metabolitleri böbrekler yoluyla atılır.

Ribavirinin tek oral dozlardan sonra bireysel ve bireyler arası farmakokinetik değişkenliği (bireyler arası değişkenlik: EAA ve C_{maks} için yaklaşık %30) kapsamlı ilk geçiş metabolizması ve kan kompartmanı içi ve dışındaki taşınmaya bağlı olarak yüksektir.

Eliminasyon:

Çoklu-dozlardan sonra ribavirin plazmada tek doz $EAA_{12\text{saat}}$ 'e kıyasla altı kat daha 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 kompartmanlardan yavaş elimine edildiğini gösterir.

Yiyeceklerin etkisi

Oral yoldan tek doz ribavirin, yağlı yiyeceklerle birlikte alındığında biyoyararlanımı artmıştır (EAA_{if} ve C_{maks} %70 artmıştır). Bu çalışmada biyoyararlanımın artmasının nedeni ribavirin geçişinin gecikmesi ya da değişen pH olabilir. Bu tek doz çalışmasının sonuçlarının klinik önemi bilinmemektedir. Öncü klinik etkililik çalışmasında ribavirinin maksimum plazma konsantrasyonunu artırmak için hastalara ribavirini yemekle birlikte almaları tavsiye edilmiştir.

Seminal sıvıya geçiş

Ribavirinin seminal sıvıya geçişi incelenmiştir. Seminal sıvıda ribavirin konsantrasyonu serumdakine kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Bununla birlikte tedavi gören bir hasta ile cinsel ilişkiden sonra kadın partnerin ribavirine sistemik maruz kalımı hesaplanmış ve ribavirinin plazmadaki terapötik konsantrasyonuna kıyasla son derece sınırlı kalmıştır.

Böbrek Yetmezliği:

Yayınlanmış verilere göre, böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda ribavirinin tek doz farmakokinetiği kontrol grubu (kreatinin klerensi > 90 ml/dakika) ile karşılaştırıldığında değişmiştir (EAA ve C_{maks} 'ta yükselme). Kreatinin klerensi 10-30 ml/dak olan kişilerde ortalama EAA_{if} kontrol bireylerine kıyasla 3 kat daha yüksek bulunmuştur. Kreatinin klerensi 30-50 ml/dak olan kişilerde ortalama EAA_{if} kontrol bireylerine kıyasla iki kat daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun bu hastalarda görünür klerensteki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Ribavirin konsantrasyonları hemodiyalizle değişmez.

Karaciğer Yetmezliği

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

Yaşlı Hastalar (≥65 yaş)

Yaşlı hastalarda spesifik farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır. Ancak, bir popülasyon farmakokinetiği çalışmasında ribavirin kinetiğinde yaş önemli bir faktör olarak ortaya çıkmamıştır; böbrek fonksiyonu belirleyici bir faktördür.

Pediyatrik popülasyon:

REBETOL'ün peginterferon alfa-2b ile kombinasyonu

Kronik hepatit C'li çocuk ve adolesan hastalarda REBETOL ve peginterferon alfa-2b'nin çoklu doz farmakokinetik özellikleri bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Peginterferon alfa-2b'nin 60 mikrogram/m²/hafta dozunu vücut yüzey alanına göre ayarlanmış olarak alan çocuklarda ve adolesanlarda, dozaj aralığı boyunca maruz kalımın logaritmik tabana dönüştürülmüş oranının haftada 1.5 mikrogram/m² alan erişkinlerde gözlenenenden %58 (%90 GA: %141-177) daha yüksek olacağı öngörülmektedir. Bu çalışmada REBETOL'ün (doza göre normalize edilmiş) farmakokinetik özellikleri, çocuk ve adolesan hastalarda ve erişkin hastalarda REBETOL ile interferon alfa-2b kombinasyonunu inceleyen önceki bir çalışmada bildirilenler ile benzer bulunmuştur.

REBETOL'ün interferon alfa-2b ile kombinasyonu

REBETOL Kapsüller ve interferon alfa-2b'nin kronik hepatit C enfeksiyonu olan 5 ve 16 yaş arasındaki çocuklarda ve adolesanlardaki çoklu doz farmakokinetik özellikleri **Tablo 15**'de özetlenmektedir. REBETOL ve interferon alfa-2b'nin (dozu normalize edilmiştir) farmakokinetiği erişkinlerde ve çocuklarda veya adolesanlarda benzerdir.

Tablo 15 Kronik hepatit C'li pediyatrik hastalara verildiğinde interferon alfa-2b ve REBETOL Kapsüllerinin ortalama (% Varyasyon Katsayısı) çoklu doz farmakokinetik parametreleri

PARAMETRE	REBETOL 15 mg/kg/gün 2 doza bölünmüş olarak (n = 17)	İnterferon alfa-2b 3 MIU/m ² haftada 3 kez (n = 54)
T _{maks} (saat)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{maks} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
EAA*	29.774 (26)	622 (48)
Belirgin klerens L/saat/kg	0,27 (27)	Yapılmadı

* REBETOL için EAA₁₂ (ng.saat/ml); interferon alfa-2b için EAA₀₋₂₄ (IU.saat/ml)

Popülasyon farmakokinetik analizi, kontrollü dört klinik çalışmada sık aralıklarla olmayan serum örneklemesinden elde edilen serum konsantrasyon değerleri incelenerek yapılmıştır. Geliştirilen klerens modeli; vücut ağırlığı, cinsiyet, yaş ve serum kreatinin değerlerinin ana eş değişkenler olduğunu göstermiştir. Erkeklerde klerens, kadınlara oranla %20 daha yüksek bulunmuştur. Vücut ağırlığı arttıkça klerens yükselmiş, 40 yaşın üzerindeki kişilerde ise azalmıştır. Modelde değerlendirilmeyen önemli rezidüel değişkenlik nedeniyle, bu eş

değişkenlerin ribavirin klerensi üzerine etkileri klinik olarak sınırlı anlam taşıyor gibi görünmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ribavirin

Ribavirin çalışmalarda kullanılan tüm hayvanlarda, önerilen insan dozunun çok 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. Fetusların ve yenidoğanların sağkalımı azalmıştır.

Juvenil sıçanlarda yapılan bir toksisite çalışmasında, doğumdan sonraki 7. günden 63. güne kadar 10, 25 ve 50 mg/kg ribavirin dozu verilen yavrularda genel büyümede doza bağlı azalma gözlenmiş ve vücut ağırlığında, kafanın tepesinden kuyruk sokumuna kadar uzunlukta ve kemik uzunluğunda hafif azalmalar olmuştur. İyileşme döneminin sonunda, tibia ve femur değişiklikleri erkek sıçanlarda tüm doz düzeylerinde ve en yüksek iki dozun verildiği dişi sıçanlarda kontrollere kıyasla genel olarak istatistiksel anlamlı olmasına rağmen minimal olarak bulunmuştur. Kemikte hiçbir histopatolojik etki gözlenmemiştir. Ribavirinin nörodavranışsal veya reproduktif gelişim üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Yavru sıçanlarda ulaşılan plazma konsantrasyonları terapötik dozda insanlarda ulaşılan plazma konsantrasyonlarından düşüktür.

Hayvan çalışmalarında eritrositler ribavirin için birincil hedefdir. Doz alımından kısa bir süre sonra anemi gelişmekte fakat tedavinin kesilmesinden sonra hızla düzelmektedir.

Ribavirinin testislerde ve spermelerde 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 dozlarda insanlarda ulaşılan sistemik maruz kalımdan çok daha düşük sistemik maruz kalımlara yol açmaktadır. Tedavinin kesilmesinden sonra bir veya iki spermatogenez döngüsünde ribavirine bağlı testiküler toksisitede esasen tümüyle bir düzelmeye meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

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

İnsanların terapötik şartlarda maruz kaldığından daha düşük maruz kalımlarda kemirgenlerde yürütülen klasik karsinojenite çalışmalarında (faktör sıçanlarda 0.1 ve farelerde 1) ribavirin tümörjenite göstermemiştir. Ek olarak, heterozigot p53 (+/-) fare modelinin kullanıldığı 26 haftalık bir karsinojenite çalışmasında, ribavirin 300 mg/kg'lık maksimum tolere edilen dozda (insan maruziyeti ile karşılaştırıldığında plazma maruz kalım faktörü yaklaşık 2.5'tir) tümör oluşturmamıştır. Bu çalışmalar ribavirinin insanlarda karsinojenik potansiyeli olmadığını göstermektedir.

Ribavirin + interferon

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 bağıl majör değişiklik, her iki maddenin tek başına oluşturduğundan daha şiddetli oluşan hafif ve orta dereceli geçici anemidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içerięi

Mikrokristalin selüloz,
Laktoz monohidrat (sığırdan elde edilir),
Kroskarmelloz sodyum,
Magnezyum stearat

Kapsül kabuęu

Jelatin (sığır kaynaklarından elde edilir),
Titanyum dioksit,

Kapsül baskısı

Gomalak
Propilen glikol,
Amonyum hidroksit,
Renk maddesi (E132) .

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

Karton kutu içinde blister ambalaj

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

107/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.03.2000

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

04.10.2019