

## 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 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 endikasyonları

Üçlü tedavi:

REBETOL, boceprevir ve peginterferon alfa-2b ile kombine olarak daha önce tedavi edilmemiş veya önceki tedavide başarısız olunmuş, kompanse karaciğer hastalığı olan erişkin hastalarda (18 yaş ve üzeri) kronik hepatit C (KHC) genotip 1 enfeksiyonunun tedavisi için endikedir. Bu ilaçlarla birlikte REBETOL kullanırken peginterferon alfa-2b ve boceprevir kısa ürün bilgilerine bakınız.

İkili tedavi:

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

Bu ilaçlarla birlikte REBETOL kullanırken peginterferon alfa-2b ve interferon alfa-2b kısa ürün bilgilerine bakınız.

REBETOL'ün, interferon alfa-2b dışındaki diğer interferon formları ile birlikte kullanımında etkili ve güvenli olduğuna dair bilgi yoktur.

*Daha önce tedavi edilmemiş (naiv) hastalar*

*Erişkin hastalar (18 yaş ve üzeri):* REBETOL aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Üçlü tedavi: Kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonlu, kompanse karaciğer hastalığı olan yetişkin hastaların tedavisinde peginterferon alfa-2b ve boceprevir ile kombine olarak.
- İkili tedavi: Daha önce tedavi edilmemiş, karaciğer dekompanseasyonu olmayan, ALT seviyesi yüksek, HCV-RNA'sı pozitif olan erişkin kronik hepatit C

hastalarının tedavisinde peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine olarak.

- İkili tedavi: Kompanse siroz ve/veya klinik yönden stabil HIV koenfeksiyonu olan hastalarda KHC enfeksiyonunun tedavisi için peginterferon alfa-2b ile kombine olarak (bkz. bölüm 4.4).

*İkili tedavi:*

*Pediyatrik hastalar (3 yaş ve üzeri çocuklar ve adolesanlar):* REBETOL, daha önce tedavi edilmemiş, karaciğer dekompanseasyonu olmayan, HCV-RNA'sı pozitif ve kronik hepatit C'li 3 yaş ve üzeri çocukların ve adolesanların tedavisi için peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine olarak endikedir (bkz. bölüm 4.4).

Tedavinin erişkinlik çağına kadar ertelenmemesine karar verirken, kombine tedavinin büyüme inhibisyonuna yol açtığını dikkate almak önemlidir. Tedavi uygulama kararı her vakada ayrı ayrı değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Daha önce tedavi edilmiş hastalar

*Erişkin hastalar:* REBETOL aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Üçlü tedavi: Kompanse karaciğer hastalığı bulunan ve KHC genotip 1 enfeksiyonlu erişkin hastaların tedavisinde peginterferon alfa-2b ve boceprevir ile kombine olarak.
- İkili tedavi: Daha önce ribavirin ile kombine olarak veya tek başına interferon alfa (pegile veya pegile olmayan) tedavisinde başarısız olunmuş kronik hepatit C hastalarının tedavisinde peginterferon alfa-2b ile kombine olarak (bkz. bölüm 5.1)
- İkili tedavi: Daha önce interferon alfa monoterapisine yanıt vermiş (tedavi sonunda ALT seviyeleri normale dönen) ancak daha sonra hastalığı nüks etmiş kronik hepatit C'li hastaların tedavisinde interferon alfa-2b ile kombine olarak.

## 4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

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

REBETOL ikili tedavide peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine olarak veya üçlü tedavide kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonlu erişkin hastalarda boceprevir ve peginterferon alfa-2b ile kombine olarak kullanılmalıdır.

Lütfen boceprevir, peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b'nin reçeteleme bilgileri için bu ilaçların kısa ürün bilgilerine bakınız.

### Uygulanacak doz

REBETOL dozu hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanır. REBETOL kapsüller günde iki defa (sabah ve akşam) ağızdan yemekle birlikte alınmalıdır.

### **Erişkin hastalar:**

REBETOL dozu hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanır (**Tablo 1**). REBETOL peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogram/kg/hafta) veya interferon alfa-2b (haftada 3 kez 3 Milyon İnternasyonal Ünite [MIU]) ile kombine olarak kullanılmalıdır. Seçilecek kombinasyon rejimi hastanın özelliklerine bağlıdır. Uygulanacak rejim, kombine tedavinin her bir hasta için öngörülen etkililik ve güvenliliği esas alınarak seçilmelidir

(bkz. bölüm 5.1). Üçlü tedavide boceprevirin nasıl uygulanacağına ilişkin detaylı bilgi için boceprevirin KÜB'üne bakınız.

Tablo 1 – Herhangi bir genotipte bağımsız olarak sadece HCV enfeksiyonu veya HCV/HIV koenfeksiyonu olan hastalarda vücut ağırlığına göre REBETOL dozu		
Hasta ağırlığı (kg)	Günlük REBETOL dozu	200 mg'lık kapsül sayısı
< 65	800 mg	4 <sup>a</sup>
65 - 85	1.000 mg	5 <sup>b</sup>
86-105	1.200 mg	6 <sup>c</sup>
>105	1.400 mg	7 <sup>d</sup>

a: 2 sabah, 2 akşam

b: 2 sabah, 3 akşam

c: 3 sabah, 3 akşam

d: 3 sabah, 4 akşam

REBETOL kapsüllerin boceprevir ve peginterferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2b ile kombine kullanımı:

*Tedavi süresi- Naiv hastalar*

*Üçlü tedavi:*

Boceprevir ve peginterferon alfa-2b'nin kısa ürün bilgilerine bakınız.

*Peginterferon alfa-2b ile ikili tedavi:*

*Kalıcı virolojik yanıtın öngörülmesi:* Genotip 1 virüs ile enfekte olmuş, 4 haftada en az 1 log veya 12 haftada en az 2 log veya daha fazla düşüş göstermeyen veya saptanmayan HCV-RNA düzeylerine ulaşmakta başarısız olan virüs genotip 1 ile enfekte hastaların kalıcı virolojik yanıt verme olasılıkları oldukça düşüktür ve bu hastalar tedavinin durdurulması yönünden değerlendirilmelidir (ayrıca bkz. bölüm 5.1).

• **Genotip 1 :**

- Tedavinin 12 haftasında saptanmayan HCV-RNA düzeylerine sahip hastalarda tedavi dokuz ay daha sürdürülmelidir (toplam 48 hafta).
- Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA düzeyi saptanabilen ancak başlangıca göre 2 log veya daha fazla düşüş olan hastalar tedavinin 24. haftasında tekrar değerlendirilmeli ve HCV-RNA saptanmıyorsa, bu hastalar tam tedavi süresini tamamlamalıdır (toplam 48 hafta). Ancak tedavinin 24. haftasında HCV-RNA hala saptanıyorsa, tedavi kesilmelidir.
- 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 riskiyle bağlantılı olabilir (bkz. bölüm 5.1)
- **Genotip 2 veya 3 :** HCV/HIV koenfeksiyonu olan ve 48 hafta süreyle tedavi edilmesi gereken hastaların dışında tüm hastaların 24 hafta ikili tedavi ile tedavi edilmesi önerilmektedir.
- **Genotip 4 :** Genel olarak, genotip 4 ile enfekte olan hastalar tedavisi daha zor hastalar olarak değerlendirilmektedir ve sınırlı çalışma verileri (n=66) genotip 1 hastalarına uygulanan tedavi süresinin bu hastalar için de geçerli olduğunu göstermektedir.

*Tedavi süresi- daha önce tedavi almamış HCV/ HIV koenfeksiyonlu hastalar*

*İkili tedavi:*

HCV/HIV koenfeksiyonunun mevcut olduğu hastalarda vücut ağırlığına dayalı REBETOL dozu için önerilen süre, genotip ne olursa olsun 48 haftadır (bkz. Tablo 1).

*HCV/HIV koenfekte hastalarda, yanıt alınıp alınmayacağıının 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 öngören bir faktör olduğu gösterilmiştir. HCV/HIV koenfeksiyonu olan ve peginterferon alfa-2b + REBETOL kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda kalıcı yanıt için negatif öngörü değeri %99 olarak saptanmıştır (67/68; çalışma 1) (bkz. bölüm 5.1). İkili tedavi alan HCV/HIV koenfekte hastalarda pozitif öngörü değeri %50 (52/104; çalışma 1) bulunmuştur.

### **Tedavi Süresi –Yeniden tedavi edilen hastalar**

*Üçlü tedavi:*

Boceprevir ve peginterferon alfa-2b'nin kısa ürün bilgilerine bakınız.

*Peginterferon alfa-2b ile ikili tedavi:*

**Kalıcı virolojik yanıtın öngörülebilirliği:** 12. haftada serum HCV-RNA düzeyi saptama sınırlarının altında olan tüm hastalar genotipleri ne olursa olsun 48 hafta süreyle tedavi edilmelidir. Tekrar tedavi edilen ve 12. haftada virolojik yanıt (HCV-RNA saptama sınırlarının altında) ulaşamayan hastalarda 48 haftalık tedaviden sonra da kalıcı yanıt elde edilme ihtimali oldukça düşüktür.(bkz bölüm 5.1).

Tedaviye yanıt vermeyen genotip 1 hastaların tekrarlanan tedavisinde 48 haftadan uzun tedavi süreleri pegile interferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile çalışılmamıştır.

### **REBETOL'ün interferon alfa-2b ile kombine olarak kullanımı (sadece ikili tedavi):**

**İnterferon alfa-2b ile tedavi süresi:** Klinik araştırmalardan alınan sonuçlara dayanarak, hastaların ikili tedaviyle en az 3 ay süreyle tedavi edilmesi önerilmektedir. Üç aylık tedavi sonunda HCV-RNA seviyelerindeki 2 log'dan daha az düşüş olması tedavinin kesilmesini gerektirir. Hastaların bir yıl süreyle tedavi gördüğü klinik araştırmalar süresince, altı aylık tedavi sonrasında virolojik yanıt (HCV-RNA alt saptama sınırından düşük) gösteremeyen hastaların, kalıcı virolojik yanıt (tedavinin kesilmesinden altı ay sonra HCV-RNA alt saptama sınırından düşük) verme olasılıklarının çok düşük olduğu görülmüştür.

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

### **Pediyatrik popülasyon (ikili tedavi):**

Çocuk ve adolesan hastalarda Rebetol dozu vücut ağırlığına, peginterferon alfa-2b ve interferon alfa-2b dozu ise vücut yüzey alanına dayanarak belirlenir.

*Pediyatrik hastalarda peginterferon alfa-2b ile kombine tedavide uygulanacak doz:*  
Günde 15 mg/kg REBETOL ile birlikte uygulamada önerilen peginterferon alfa-2b dozu subkutan yolla haftada 60 µg/m<sup>2</sup>'dir (**Tablo 2**).

*Pediyatrik hastalarda interferon alfa-2b ile kombine tedavide uygulanacak doz:*  
Bu popülasyonda yapılan klinik çalışmalarda ribavirin ve interferon alfa-2b sırasıyla 15mg/kg/gün ve haftada 3 kez 3 MIU/m<sup>2</sup> dozlarında uygulanmıştır (**Tablo 2**).

**Tablo 2 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 <sup>a</sup>
50 - 65	800 mg	4 kapsül <sup>b</sup>
> 65	Erişkin doz tablosuna ( <b>Tablo 1</b> ) bakınız	

<sup>a</sup> 1 sabah, 2 akşam

<sup>b</sup> 2 sabah, 2 akşam

#### **Çocuklar ve adolesanlarda tedavi süresi**

- Genotip 1: Önerilen ikili tedavi süresi bir yıldır. Pediyatrik hastalarda standart interferon ile kombine tedaviye ilişkin klinik verilerin genelleştirilmesine dayanarak (interferon alfa-2b/REBETOL için negatif öngörme değeri % 96), 12 haftada virolojik yanıt vermeyen hastaların kalıcı virolojik yanıt verme olasılıkları çok düşüktür. Bu nedenle, interferon alfa-2b (pegile veya pegille olmayan)/REBETOL kombinasyonu alan çocuk ve adolesan hastalarda, 12. haftadaki HCV-RNA düzeyi tedavi öncesine göre <2 log<sub>10</sub> azalmışsa veya tedavinin 24. haftasında HCV-RNA saptanabiliyorsa tedavinin kesilmesi önerilir.
- Genotip 2/3: Önerilen ikili tedavi süresi 24 haftadır.
- Genotip 4: Peginterferon alfa-2b/ REBETOL klinik çalışmasında Genotip 4'lü sadece 5 çocuk ve adolesan tedavi edilmiştir. Önerilen ikili tedavi süresi 1 yıldır. Peginterferon alfa-2b/ REBETOL kombinasyonu alan çocuk ve adolesan hastalarda, 12. haftadaki HCV-RNA düzeyi tedavi öncesine göre <2 log<sub>10</sub> azalmışsa veya tedavinin 24. haftasında HCV-RNA saptanabiliyorsa tedavinin kesilmesi önerilir.

**Bütün hasta gruplarında doz modifikasyonu:** REBETOL ile peginterferon alfa-2b ya da interferon alfa-2b kombinasyonu veya REBETOL ile peginterferon alfa-2b ve boceprevir 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** Kombine tedavide laboratuvar parametrelerine dayalı doz modifikasyonu rehber kuralları

Laboratuvar değerleri	Yalnızca REBETOL dozu indirilir (bkz. Not 1):	Yalnızca peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b dozu indirilir (bkz. Not 2):	Aşağıdaki test değeri bildirilirse kombinasyon tedavisi durdurulur**:
Hemoglobin	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Erişkin : Hemoglobin (stabil kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda) Çocuklar ve adolesanlar: Uygulanamaz (bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri)	tedavi esnasında her hangi bir dört haftalık dönemde hemoglobinde $\geq 2$ g/dl düşüş (sürekli doz azaltımı)		dört hafta süreyle doz azaltımından sonra < 12 g/dl
Beyaz kan hücreleri	-	$< 1.5 \times 10^9/l$	$< 1.0 \times 10^9/l$
Nötrofiller	-	$< 0.75 \times 10^9/l/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Trombositler	-	Erişkin $< 50 \times 10^9/l$  Çocuklar ve adolesanlar $< 70 \times 10^9/l$	Erişkin $< 25 \times 10^9/l$ Çocuklar ve adolesanlar $< 50 \times 10^9/l$
Bilirübin – direkt	-	-	$2,5 \times \text{NÜS}^*$
Bilirübin - indirekt	$> 5$ mg/dl	-	Erişkin $> 4$ mg/dl interferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuklar ve adolesanlar $> 5$ mg/dl ( $> 4$ hafta süreyle) veya peginterferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuklar ve adolesanlar $> 4$ mg/dl ( $> 4$ hafta süreyle)
Serum Kreatinin	-	-	$> 2,0$ mg/dl
Kreatinin Klerensi	-	-	CrCl $< 50$ ml/dak ise REBETOL'ü kesiniz
Alanin aminotransferaz (ALT) veya Aspartat aminotransferaz (AST)	-	-	$2 \times$ başlangıç ve $> 10 \times \text{NÜS}^*$  veya  $2 \times$ başlangıç ve $> 10 \times \text{NÜS}^*$

\* Normalin üst sınırı (NÜS)

\*\* Doz modifikasyonu ve dozun kesilmesi hakkında bilgi için pegile interferon alfa-2b ve interferon alfa-2b KÜB'lerine bakınız.

Not 1: Erişkinlerde ilk ribavirin 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.

Çocuk ve ergen hastalarda ribavirin dozu ilk seferde günde 12 mg/kg'a, ikinci seferde günde 8 mg/kg'a düşürülür. REBETOL + interferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda REBETOL dozu günde 7.5 mg/kg'a düşürülür.

Not 2: Erişkin hastalarda peginterferon alfa-2b dozu ilk olarak, haftada 1 mikrogram/kg'a azaltılır; gerekirse ikinci azaltmada doz haftada 0.5 mikrogram/kg'a düşürülür.

REBETOL ve peginterferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuk ve adolesan hastalarda, peginterferon alfa-2b dozu birinci azaltmada haftada 40 mikrogram/m<sup>2</sup>'ye ve ikinci azaltmada haftada 20 µg/m<sup>2</sup>'ye düşürülür.

REBETOL + interferon alfa-2b ile tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda interferon alfa-2b dozu yarıya indirilir.

## Özel popülasyonlar

**Böbrek bozukluğunda kullanım:** Ribavirinin farmakokinetiği, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kreatinin klerensi belirgin derecede azalmış olması nedeniyle değişir (bkz. bölüm 5.2). Bu nedenle REBETOL ile tedaviye başlanmadan önce böbrek fonksiyonlarının incelenmesi önerilmektedir. Kreatinin klerensi < 50 ml/dakika olan hastalar REBETOL ile tedavi edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3). Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalar anemi gelişimi yönünden daha dikkatli takip edilmelidir. Serum kreatinini 2 mg/dl'nin üzerine çıkarsa (Tablo 3) REBETOL ve peginterferon alfa-2b /interferon alfa-2b tedavisi sonlandırılmalıdır.

**Karaciğer bozukluğunda kullanım:** Ribavirinin farmakokinetiği hepatik fonksiyona bağlı olarak değişmez (bkz. bölüm 5.2). Bu nedenle hepatik bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez. Ciddi karaciğer bozukluğu veya dekompanse sirozu olan hastalarda ribavirin kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

**Yaşlılarda (≥ 65 yaş) kullanım:** Ribavirin farmakokinetiği üzerinde yaşa bağlı görünür herhangi bir etki bulunmamaktadır. Yine de genç hastalarda olduğu gibi REBETOL tedavisine başlanmadan önce böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir (bkz. bölüm 5.2).

**18 yaşın altındaki hastalarda kullanım:** REBETOL peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b ile kombine olarak çocuklarda (3 yaş ve üzeri) ve adolesanlarda kullanılabilir. Formülasyonun seçimi hastanın bireysel özelliklerine bağlıdır. Bu hastalarda REBETOL'ün interferon alfa-2b dışındaki diğer interferon formları ile kombine kullanımının güvenliliği ve etkililiği 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 dekompanasyon açısından artmış risk altında olabilir (bkz. bölüm 4.4). Lütfen antiviral ürünlerin ürün bilgilerine de bakınız.

Uygulama yolu:

REBETOL ağız yoluyla alınmalıdır. İlacın atılması veya ilaçla temasa ilişkin herhangi bir özel önlem yoktur.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

- Ribavirine ya da bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Gebe kadınlar (bkz. bölüm 4.4, 4.6 ve 5.3). Tedaviye başlamadan hemen önce bir negatif gebelik testi raporu alınmadan REBETOL 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. bölüm 4.4).
- Ağır, düşkünleştirici tıbbi durumları olan hastalar.
- Kronik böbrek yetmezliği veya kreatinin klerensi < 50 ml/dakika olan ve/veya hemodiyalize bağlı hastalar.
- Dekompanse karaciğer sirozu veya ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh sınıfı B veya C).
- Hemoglobinatiler (örn. Talasemi, orak hücreli anemi).
- Sirozu olan, Child-Pugh skoru 6 veya daha yüksek HCV/HIV ile koenfekte hastalarda Peginteron 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 kombinasyonu ile tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 6 aylık takip döneminde erişkin hastalara kıyasla intihar düşüncelerinin 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 (cinai fikirler gibi bazen başkalarına yönelik), bipolar bozukluk, mani, konfüzyon ve mental durum değişikliğidir. Hastalar psikiyatrik bozukluk belirtileri ve semptomları yönünden 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. Psikiyatrik semptomlar devam eder ya da ağırlaşır veya intihar düşüncesi saptanırsa, ribavirin ve peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b tedavisi kesilmeli, hasta izlenmeli ve gerekirse psikiyatrik müdahalede bulunulmalıdır.

*Ağır psikiyatrik bozukluğu bulunan veya ağır psikiyatrik bozukluk öyküsü olan hastalar:*

Ağır psikiyatrik bozukluğu veya ağır psikiyatrik bozukluk 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.



- Ağır psikiyatrik bozukluk öyküsü olan çocuk ve adolesanlarda REBETOL ve interferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2b kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

*Madde kullanımı/kötüye kullanımı olan hastalar:*

HCV ile enfekte ve aynı zamanda madde kullanım bozuklukları da (alkol, kanabis) olan hastalar, alfa interferon ile tedavi edildikleri dönemde psikiyatrik bozuklukların gelişmesi veya mevcut psikiyatrik bozukluk semptomlarının şiddetlenmesi riski artmaktadır. Bu hastalarda alfa interferon tedavisinin gerekli olduğuna karar verilirse, eş zamanlı psikiyatrik bozuklukların varlığı ve diğer maddelerin kullanılma potansiyeli tedaviye başlanmadan önce dikkatle değerlendirilmeli ve uygun şekilde müdahale yapılmalıdır. Gerekirse, hastayı değerlendirmek, tedavi etmek ve izlemek için bir akıl sağlığı uzmanı veya madde bağımlılığı uzmanını içeren disiplinlerarası bir yaklaşım düşünülmelidir. Hastalar tedavi süresince ve hatta tedavi kesildikten sonra da yakından takip edilmelidir. Psikiyatrik bozuklukların ve madde kullanımının tekrarlaması veya gelişmesi durumunda erken girişim önerilir.

**Büyüme ve gelişme (çocuklar ve adolesanlar)**

3 ila 17 yaş aralığındaki hastalarda 48 haftaya kadar süren interferon (standart ve pegile)/ribavirin tedavi kürü sırasında, kilo kaybı ve büyüme inhibisyonu yaygın olarak görülmüştür. Pegile interferon/ribavirin ile kombinasyon tedavisi uygulanan çocuklara ait uzun süreli veriler, önemli düzeyde gelişme geriliği olduğunu göstermektedir. Hastaların yüzde otuz ikisi (30/94), tedavinin tamamlanmasından 5 yıl sonra boy-yaş persantili açısından > 15 persantil azalma göstermiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). Standart interferon/ribavirin ile kombinasyon tedavisi gören çocuklarda mevcut uzun vadeli veriler de, 5 yıldan uzun süredir tedavi görmemelerine rağmen çocukların % 21'inde (n=20) önemli bir büyüme geriliğini (başlangıca göre boy yüzdesinde yüzde >15 azalma) göstermektedir. Bu çocukların 14'ünde nihai yetişkin boyu bilgisi elde edilmiştir ve bu bilgi, çocukların 12'sinde, tedavinin bitiminden 10-12 yıl sonraya kadar > 15 persantillerde boy kısalığı olmaya devam ettiğini göstermektedir.

*Çocuklarda vaka bazında fayda/risk:*

Tedavinin beklenen faydası, klinik çalışmalarda çocuklar ve adolesanlar için gözlenen güvenilirlik bulguları ile dikkatli bir şekilde tartılarak değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

- Kombinasyon tedavisinin, bazı hastaların kısa boylu kalmasıyla sonuçlanan büyüme inhibisyonunu indüklediğini akılda bulundurmak önemlidir.
- Hastalık progresyonunun kanıtı (önemli fibrozis), hastalık progresyonunu negatif olarak etkileyebilecek ko-morbiditeler (HIV ko-enfeksiyonu gibi) ve prognostik yanıt faktörleri (HCV genotipi ve viral yük) gibi bu risk, çocuğun hastalık özelliklerine karşı tartılarak değerlendirilmelidir.

Mümkün olduğunda, çocuk pubertal gelişim atağından sonra tedavi edilmeli ve böylece büyüme inhibisyonu riski azaltılmalıdır. Her ne kadar veriler kısıtlı olsa da, 5 yıllık gözlem takip çalışmasında, cinsel olgunluk üzerinde uzun süreli etkileri olduğuna dair kanıt görülmemiştir. Cinsel olgunlaşma üzerindeki uzun vadeli etkilere ilişkin veriler mevcut değildir.

Klinik çalışmaların sonuçlarına göre ribavirin monoterapi olarak etkili değildir ve REBETOL tek başına kullanılmamalıdır. Kombinasyon tedavisinin güvenilirliği ve etkililiği sadece ribavirinin peginterferon alfa-2b veya interferon alfa-2b enjeksiyonluk solüsyonunun birlikte kullanımıyla gösterilmiştir.

Seçilmiş 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.

**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 hemogloblin 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. bölüm 4.3). Tedaviye başlanmadan 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.

**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.

**Gözdeki değişiklikler:** Ribavirin, alfa interferonlarla kombinasyon tedavisi olarak kullanılmıştır. Bu kombinasyonun kullanıldığı hastalarda retina kanamaları, 'atılmış pamuk' görünümündeki benekler, papilla ödemi, optik nöropati ve görme fonksiyonunun kaybıyla sonuçlanabilecek retina arteri veya veni obstrüksiyonları nadir olarak bildirilmiştir. Tüm hastalar tedavi başlangıcında göz muayenesinden geçirilmelidir. Görme fonksiyonunun azaldığından veya kaybolduğundan şikayet eden herhangi bir hastada hemen tam bir göz muayenesi yapılmalıdır. Daha önceden göz hastalıkları (örneğin diyabetik veya hipertansif retinopatisi) olan hastalar, alfa interferonlarla kombinasyon tedavisi sırasında periyodik olarak göz muayenelerinden geçirilmelidir. Yeni bir oftalmolojik bozukluk gelişen veya mevcut bir oftalmolojik bozukluğu kötüleşen hastalarda, alfa interferonlarla kombinasyon tedavisine devam edilmemelidir.

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

**İmmün supresyonun alevlenme potansiyeli:** Literatürde, bir peginterferon ve ribavirin 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).

#### Tiroidin İzlenmesi:

REBETOL ve interferon alfa-2b (pegile veya pegile olmayan) ile tedavi edilen çocukların yaklaşık %12-21'inde 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) 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 riski açısından, REBETOL ve didanozinin birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).
- Örtüşen mitokondriyal toksisite riskini sınırlandırmak için, REBETOL ve stavudinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

HCV ve HIV ile koenfekte olan ilerlemiş sirozlu hastalarda karaciğer dekompanasyonu:

İlerlemiş sirozu olan ve Yüksek Aktiviteli Anti-Retroviral Tedavi alan koenfekte hastalar karaciğer dekompanasyonu 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 dekompanasyon 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 dekompanasyonu 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/ribavirin tedavisi ve Yüksek Aktiviteli Anti-Retroviral Tedavi uygulanan hastalarda; nötropeni, trombositopeni ve anemi gibi hematolojik anormalliklerin görülme riski, yalnızca HCV ile koenfekte hastalara kıyasla artmış olabilir. Bu hematolojik anormalliklerin büyük bölümü doz azaltılarak tedavi edilebilir ama söz konusu hasta popülasyonunda hematolojik parametreler yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve "Laboratuvar testleri" ve bölüm 4.8). Ribavirin ve zidovudin ile tedavi edilen hastalarda anemi gelişme riski artmış olduğundan zidovudinin ribavirinle birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

CD4 sayısı düşük olan hastalar:

HCV ve HIV ile koenfekte olan, CD4 sayıları < 200 hücre/ $\mu$ l hastalardaki etkililik 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 Bilgisinebakınız.

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 : $\geq 12$ g/dl (kadınlar), $\geq 13$ g/dl (erkekler)
	Pediyatrik ve adolesan : $\geq 11$ g/dl (kadınlar), $\geq 12$ g/dl (erkekler)
Trombositler	$\geq 100.000/\text{mm}^3$
Nötrofil Sayısı	$\geq 1.500/\text{mm}^3$

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

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.bölüm 4.6).

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 laktaz 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**

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

*In vitro* çalışmaların sonuçları insan karaciğer mikrozom preparatlarında ribavirin metabolizmasında sitokrom P450 enzimlerinin rolü olmadığını göstermiştir. Ribavirin

sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmez. Toksikite çalışmaları ribavirinin karaciğer enzimlerini indüklediğini göstermiştir. Bu sebeple P450 enzimleri bazında etkileşim potansiyeli minimumdur.

Ribavirin, inozin monofosfat dehidrogenaz üzerinde inhibitör bir etki göstererek azatiyoprin metabolizmasını etkileyebilir; bu durum, azatiyoprin ile tedavi edilmiş hastalarda miyelotoksisite ile ilişkilendirilmiş bir 6-metiltiyoinozin monofosfat birikimine yol açabilir. Pegile alfa interferonların ve ribavirinin azatiyoprin ile eşzamanlı olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır. Eşzamanlı ribavirin ve azatiyoprin uygulanmasının yararının potansiyel riskten ağır bastığı bireysel vakalarda, miyelotoksisite işaretlerinin belirlenmesi amacıyla eşzamanlı 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.

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, alüminyum ve simetikon içeren bir antasit ile birlikte verilmesi, ribavirinin biyoyararlanımını azaltır, EAA<sub>tr</sub> %14 oranında azalır. Bu çalışmadaki biyoyararlanımdaki azalma muhtemelen ribavirinin 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, 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. bölüm 4.4).

HIV tedavi rejiminin bir bölümü olarak zidovudin verilen hastalarda aneminin, mekanizmasının henüz tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen alevlendiği bildirilmiştir. Ribavirin ve zidovudin birlikte kullanılması, anemi riskinin artması nedeniyle önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4). Böyle bir kombinasyona başlanırsa bile kombinasyon tedavisindeki zidovudin 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).

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

Eşzamanlı abakavir ve ribavirin 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/ribavirin 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:** 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 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. 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. bölüm 4.3 ve 5.3). 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 herhangi bir spesifik malformasyon göstermemiş olsa da, erkek hastalara ve eşlerine ve her biri 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.

##### **Gebelik dönemi**

REBETOL'ün gebelik sırasında kullanımı kontrendikedir.

##### **Laktasyon dönemi**

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

##### **Üreme yeteneği / Fertilité**

*Klinik öncesi veriler:*

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

#### 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 araç ya da makina kullanmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Üçlü tedavi:

Boceprevir'in kısa ürün bilgilerine bakınız.

İkili tedavi:

REBETOL'ün güvenliliği 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 güvenlilik profiline sahiptirler.

**Tablo 4'**te verilen istenmeyen etkiler; 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 açıklanan, ancak ribavirinle kombinasyon şeklindeki hepatit C tedavisi sırasında bildirilmiş olan belirli sayıda advers reaksiyonun listesi de, referans oluşturmak üzere **Tablo 4'**te verilmiştir. İnterferon monoterapisiyle açıklanabilen advers olaylar için, peginterferon alfa-2b ve interferon alfa-2b Kısa Ürün Bilgilerine de bakınız.

Organ sistem sınıflarındaki advers olaylar sıklıklarına göre, şu kategoriler altında bildirilmiştir; 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 4:** Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası kullanımda REBETOL ile birlikte pegile interferon alfa-2b veya interferon alfa 2-b verilen hastalarda bildirilmiş olan istenmeyen etkiler

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>İstenmeyen Etkiler</b>
<b>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</b>	
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:	Enjeksiyon yerinde enfeksiyon, alt solunum yolu enfeksiyonu
Seyrek:	Pnömoni*
<b>Benign, malign ve belirtilmemiş neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)</b>	
Yaygın:	Spesifiye edilmemiş neoplazmalar
<b>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları</b>	
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
<b>Bağışıklık sistemi bozuklukları</b>	
Yaygın olmayan:	İlaç aşırı duyarlılığı
Seyrek:	Sarkoidoz*, romatoid artrit (yeni veya şiddetlenmiş)
Bilinmiyor:	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, sistemik lupus eritematosus, vaskülit, ürtiker, anjiyoödem, bronkonstriksiyon, anafilaksi dahil akut aşırı duyarlılık reaksiyonları
<b>Endokrin bozukluklar</b>	
Yaygın:	Hipotiroidizm, hipertiroidizm
<b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b>	
Çok yaygın:	Anoreksi
Yaygın:	Hiperglisemi, hiperürisemi, hipokalsemi, dehidrasyon, iştah artışı
Yaygın olmayan:	Hipertrigliseridemi*, diyabet
<b>Psikiyatrik bozukluklar</b>	
Çok yaygın:	Depresyon, uykusuzluk, anksiyete, duygusal labilite
Yaygın:	İntihar düşünceleri, psikoz, agresif davranış, konfüzyon, ajitasyon, kızgınlık, sinirlilik, uyku bozukluğu, anormal davranış, anormal rüyalar, ağlama, apati, libido azalması
Yaygın olmayan:	İntihar girişimleri, panik atak, hallüsinasyon
Seyrek:	Bipolar bozukluk*
Çok seyrek:	İntihar girişimi*
Bilinmiyor:	Mental durum değişikliği, mani*, cinai fikirler*
<b>Sinir sistemi bozuklukları</b>	
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, nöropatiler (mononöropatiler dahil)



<b>Göz bozuklukları</b>	
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
<b>Kulak ve labirent bozuklukları</b>	
Yaygın:	Baş dönmesi, işitme bozukluğu/kaybı, kulak çınlaması, kulak ağrısı
<b>Kardiyak bozukluklar</b>	
Yaygın:	Çarpıntı, taşikardi
Yaygın olmayan:	Miyokard enfarktüsü
Seyrek:	Kardiyomiyopati, aritmi*
Çok seyrek:	Kardiyak iskemi*
Bilinmiyor:	Perikardiyal efüzyon*, perikardit*
<b>Vasküler bozukluklar</b>	
Yaygın:	Hipotansiyon, hipertansiyon, sıcak basması
Seyrek:	Vaskülit
Çok seyrek:	Periferik iskemi*
<b>Solunum, toraks ve mediasten bozuklukları</b>	
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*
<b>Gastro-intestinal bozukluklar</b>	
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 şişlik, dişeti kanaması, gevşek dışkı, kabızlık, bağırsaklarda aşırı gaz, gingivit, diş bozuklukları
Yaygın olmayan:	Pankreatit, oral ağrı
Seyrek:	İskemik kolit
Çok seyrek:	Ülseratif kolit*
Bilinmiyor:	Periodontal bozukluk, dental bozukluk, dil pigmentasyonu
<b>Hepatobiliyer bozukluklar</b>	
Yaygın:	Hepatomegali, sarılık, hiperbilirübinemi *
Çok seyrek:	Hepatotoksisite (ölümle sonuçlananlar dahil)*
<b>Deri ve deri-altı dokusu bozuklukları</b>	
Çok yaygın:	Alopesi, kaşıntı, deride kuruma, deri döküntüleri
Yaygın:	Psöriyazis şiddetlenmiş psöriyazis, egzema, ışığa duyarlılık reaksiyonu, makülopapüler deri döküntüsü, eritematöz deri döküntüsü, gece terlemesi, aşırı terleme, dermatit, akne, fönküloz*, eritem, ürtiker, deri bozuklukları, çürük, terlemede artış, saç dokusu anormallığı, tırnak bozukluğu *
Seyrek:	Kutanöz sarkoidoz
Çok seyrek:	Stevens Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz*, erythema multiforme*
<b>Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları</b>	
Çok yaygın:	Eklem ağrıları, kas ağrıları, kas-iskelet ağrıları
Yaygın:	Artrit, kas spazmı, sırt ağrısı, kol ve bacak ağrısı
Yaygın olmayan:	Kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü

Seyrek:	Rabdomiyoliz*, miyosit*
<b>Renal ve üriner bozukluklar</b>	
Yaygın:	İdrara sık çıkma, poliüri, idrar anormalliği
Seyrek:	Böbrek yetersizliği*, böbrek yetmezliği
Çok seyrek:	Nefrotik sendrom*
<b>Üreme sistemi ve meme bozuklukları</b>	
Yaygın:	Kadınlarda: amenore, menoraji, menstruasyon bozukluğu, dismenore, meme ağrısı, over bozukluğu, vaginal bozukluk. Erkeklerde: İktidarsızlık, prostatit, sertleşme bozukluğu, cinsel disfonksiyon (belirtilmemiş)*
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yerinde gelişen sorunlar</b>	
Çok yaygın:	Enjeksiyon yerinde iltihaplanma, enjeksiyon yeri reaksiyonu, bitkinlik, rigor, ateş, grip-benzeri semptomlar, asteni, irritabilite
Yaygın:	Göğüs ağrısı, göğüste rahatsızlık, periferik ödem, kırıklık, enjeksiyon yerinde ağrı, anormal hissetme, susuzluk hissi
Yaygın olmayan:	Yüz ödemi
Seyrek:	Enjeksiyon yerinde nekroz
<b>Laboratuvar bulguları</b>	
Çok yaygın:	Kilo kaybı
Yaygın:	Kalpde üfürüm

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

REBETOL ve peginterferon alfa-2b ile tedavi edilen hastaların %30'unda ve REBETOL ve interferon alfa-2b ile tedavi edilen hastaların %37'sinde hemogloblin 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 hemogloblin düzeyleri 10g/dl'nin altına düşmüştür.

Anemi, nötropeni ve trombositopeni olaylarının çoğu hafiftir (Dünya Sağlık Örgütü, Evre 1 veya 2). REBETOL ve 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 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.

#### **HCV/HIV ile koenfekte hastalar**

HCV/HIV ile koenfekte olan ve peginterferon alfa-2b + 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-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:*

NRTI 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 ama bu toksisitelerin çok büyük bölümü, doz değişikliği yapılarak düzeltilebilmiş 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 hastalardan daha sık bildirilmiştir. Çalışma 1’de (bkz. bölüm 5.1), mutlak nötrofil sayısının milimetreküpte 500’in 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 (hemoglobin 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 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. bölüm 4.4).

Her ürün için spesifik toksisitelerin ve peginterferon alfa-2b / REBETOL tedavisiyle örtüşen potansiyel toksisitelerin fark edilmesi ve tedavisi için, HCV tedavisiyle birlikte kullanılacak olan antiretroviral tedavilerin kısa ürün bilgilerine bakınız.

**Pediyatrik popülasyon (sadece ikili tedavi)**

***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 gözlenen 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 bazı hastalarda boy kısalması ile sonuçlanan büyüme inhibisyonu gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). Tedavi sırasında kilo kaybı ve büyüme inhibisyonu çok yaygın olup (tedavinin sonunda kilo ve boy persantillerinde başlangıca göre meydana gelen 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 meydana gelen ortalama azalma halen sırasıyla 3 ve 7 persantil olup, çocukların %

20'sinde büyüme inhibisyonu devam etmiştir (büyüme hızı <3. persantil). 107 çocuğun doksan yedisi 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 takibe kadar, 24 veya 48 hafta süreyle tedavi uygulanan çocuklar arasında, boy-yaş persantilleri sırasıyla 1.3 ve 9.0 persantil düşmüştür. 24 hafta tedavi uygulanan çocukların yüzde yirmi dördünde (11/46) ve 48 hafta tedavi uygulanan çocukların %40'ında (19/48), tedavi öncesi başlangıç persantillerine kıyasla, tedavi öncesinden 5 yıllık uzun süreli takibe kadar > 15 persantillik bir boy-yaş azalması görülmüştür. 24 hafta tedavi uygulanan çocukların yüzde on birinde (5/46) ve 48 hafta tedavi uygulanan çocukların %13'ünde (6/48), tedavi öncesi başlangıçtaki boy-yaş persantillerinden 5 yıllık uzun süreli takibin sonuna kadar > 30'luk bir boy-yaş azalması görülmüştür. Vücut ağırlığı (kilo) için, tedavi öncesinden uzun süreli takibe kadar, 24 hafta veya 48 hafta tedavi uygulanan çocuklar arasında, kilo-yaş persentilleri sırasıyla 1,3 ve 5,5 persantil düşmüştür. VKİ (vücut kitle indeksi) için, tedavi öncesinden uzun süreli takibe kadar, 24 hafta veya 48 hafta tedavi uygulanan çocuklar arasında, VKİ-yaş 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 skorları, 48 haftalık terapiyle tedavi uygulanan çocuklarda, uzun süreli takip döneminin sonunda tamamen iyileşmemiştir (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 enfeksiyon bölgesi eritemidir (% 29). Sadece 1 gönüllü advers reaksiyon sonucunda (trombositopeni) tedaviyi bırakmıştır. Çalışmada bildirilen advers olayların çoğunluğu hafif ila orta şiddettedir. Tüm gönüllülerin % 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 gönüllü hipotiroidizm/artmış TSH için levotiroksin tedavisi görmüştür.

#### ***REBETOL'ün Interferon alfa-2b ile kombinasyonu:***

Yaşları 3 ile 16 yaş arasında olan 118 çocuk veya adolesanın % 6'sı advers olaylar nedeniyle tedaviyi kesmiştir. Genel olarak, çalışma yapılan sınırlı pediatrik popülasyondaki advers olay profili, erişkinlerde gözlenen benzer olmakla birlikte, boy (büyüme hızında ortalama 9 persantil azalma) ve vücut ağırlığı (ortalama 13 persantil azalma) persantillerinde azalma olarak gözlemlenen büyümenin 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 persantillerde boy kısalığı olmaya devam ettiğini göstermiştir. Interferon alfa-2b ile REBETOL kombinasyonunun 48 haftaya kadar uygulandığı tedavide bazı hastalarda son boyda kısalma 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.

**Tablo 5'**de listelenen rapor edilmiş advers reaksiyonlar REBETOL ile interferon alfa-2b veya peginterferon alfa-2b kullanılan çocuklarda ve adolesanlarda yürütülen iki çok-merkezli çalışmadaki deneyime dayanmaktadır. Organ sistem sınıflarındaki advers olaylar 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.

<b>Tablo 5:</b> 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	
<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>İstenmeyen Etkiler</b>
<b>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</b>	
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
<b>Benign, malign ve belirtilmemiş neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)</b>	
Yaygın:	Spesifiye edilmemiş neoplazmalar
<b>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları</b>	
Çok yaygın:	Anemi, nötropeni
Yaygın:	Trombositopeni, lenfadenopati
<b>Endokrin bozukluklar</b>	
Çok yaygın:	Hipotiroidizm
Yaygın:	Hipertiroidizm, virilizm
<b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b>	
Çok yaygın:	İştahsızlık, iştah artışı, iştah kaybı
Yaygın:	Hipertrigliseridemi, hiperürisemi
<b>Psikiyatrik bozukluklar</b>	
Çok yaygın:	Depresyon, uykusuzluk, duygusal labilite
Yaygın:	İntihar düşünceleri, agresif reaksiyon, konfüzyon, kararsız duygulanım, 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
<b>Sinir sistemi bozuklukları</b>	
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
<b>Göz bozuklukları</b>	
Yaygın:	Konjunktivit, göz ağrısı, anormal görme, gözyaşı bezi bozukluğu
Yaygın olmayan:	Konjunktival hemoraj, gözde kaşıntı, kornea iltihabı, bulanık görme, fotofobi
<b>Kulak ve labirent bozuklukları</b>	
Yaygın:	Vertigo
<b>Kardiyak bozukluklar</b>	
Yaygın:	Taşikardi, çarpıntı
<b>Vasküler bozukluklar</b>	
Yaygın:	Cilt renginin soluklaşması, sıcak basması
Yaygın olmayan:	Düşük tansiyon
<b>Solunum, toraks ve mediasten bozuklukları</b>	
Yaygın:	Dispne, takipne, burun kanaması, öksürük, burun tıkanıklığı, burunda iritasyon, rinore, hapşırma, faringolaringeal ağrı
Yaygın olmayan:	Hırıltı, burunda rahatsızlık
<b>Gastro-intestinal bozukluklar</b>	
Çok yaygın:	İshal, kusma, bulantı, karın ağrısı, üst karın ağrısı
Yaygın:	Ağız ülserasyonu, ülseratif stomatit, stomatit, aftöz stomatit, dispepsi, kilozis, glossit, gastroözofageal reflü, rektal bozukluklar, gastrointestinal bozukluk, midede rahatsızlık, kabızlık, gevşek dışkı, diş ağrısı, diş bozukluğu, oral ağrı
Yaygın olmayan:	Diş eti iltihabı
<b>Hepatobiliyer bozukluklar</b>	
Yaygın:	Karaciğer fonksiyon anormallığı
Yaygın olmayan:	Hepatomegali
<b>Deri ve deri-altı bozuklukları</b>	
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
<b>Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları</b>	
Çok yaygın:	Eklemler ağrıları, kas ağrıları, kas-iskelet ağrıları
Yaygın:	Kol ve bacaklarda ağrı, sırt ağrısı, kas çekilmesi
<b>Renal ve üriner bozukluklar</b>	
Yaygın:	İdrar tutamama, idrara çıkma bozukluğu, idrar kaçırma, proteinuri
<b>Üreme sistemi ve meme bozuklukları</b>	
Yaygın:	Kadınlarda: amenore, menoraji, adet bozukluğu, vajinal bozukluk, Erkeklerde: testis ağrısı
Yaygın olmayan:	Kadınlarda: Dismenore
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yeri sorunları</b>	
Çok yaygın:	Enjeksiyon yerinde iltihaplanma, enjeksiyon yerinde reaksiyon, enjeksiyon yerinde kızarıklık, enjeksiyon yerinde ağrı, bitkinlik, halsizlik, rigor, ateş, gribe-benzer semptomlar, kırıklık, iritabilite
Yaygın:	Göğüs ağrısı, ödem, ağrı, enjeksiyon yerinde kaşıntı, enjeksiyon yerinde döküntü, enjeksiyon yerinde kuruluk, üşüme hissi
Yaygın olmayan:	Göğüste rahatsızlık, yüz ağrısı, enjeksiyon yerinde sertleşme

<b>Laboratuvar bulguları</b>	
Çok yaygın:	Büyümenin yavaşlaması (kilonun ve/veya boy uzunluğunun, yaşa göre azalması)
Yaygın:	Kan tiroid stimülasyon hormonunda artma, tiroglobülin artışı
Yaygın olmayan:	Anti-tiroid antikor pozitifliği
<b>Yaralanma, zehirlenme ve prosedür komplikasyonları</b>	
Yaygın:	Deri laserasyonu
Yaygın olmayan:	Kontüzyon

Ribavirin/peginterferon alfa-2b klinik çalışmasında laboratuvar değerlerindeki değişikliklerin çoğu hafif ila orta şiddettedir. Hemoglobün, lökositler, trombositler, nötrofillerdeki azalmalar ve bilirubinindeki artış doz modifikasyonu veya tedavinin kalıcı olarak bırakılmasını gerektirebilir (bkz. bölüm 4.2). Klinik çalışmada peginterferon alfa-2b ile kombinasyon halinde kullanılan Ribavirin ile tedavi edilen bazı hastalarda laboratuvar değerlerinde değişiklikler gözlenirken, 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](http://www.titck.gov.tr); e- posta:[tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **Doz aşımı ve tedavisi**

##### *Üçlü tedavi*

Boceprevir'in Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

##### *İkili tedavi*

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 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 odasında iki gün süreyle gözetim altında tutulmuş, bu süre içinde aşırı doza bağlı bir advers olay saptanmamıştır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Doğrudan etkili antiviraller, Ters transkriptaz inhibitörleri dışındaki nükleozid ve nükleotidler

ATC kodu: J05A B04

#### Etki mekanizması

Ribavirin (REBETOL), bazı RNA ve DNA virüslerine karşı in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiş, sentetik bir nükleozit analogudur. 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 üzerine ya da hepatik histolojiyi düzeltmede herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

### **Erişkinlerde etkililik ve güvenlilik klinik çalışmaları:**

Üçlü tedavi:

Boceprevir'in Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

İkili tedavi:

Çok sayıda klinik çalışmada REBETOL'un 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 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'un 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 genotipler 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, 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 (tipik 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 anlamlı olarak daha yüksek yanıt gelişmiştir (**Tablo 6**). >13,2 mg/kg dozda REBETOL kullanan hastalarda ise diğerlerine göre daha da fazla yanıt elde edilmiştir.



**Tablo 6 REBETOL ve peginterferon alfa-2b ile kalıcı yanıt oranları**

<b>(REBETOL dozu [mg/kg], genotip ve viral yüke göre)</b>				
<b>HCV Genotipi</b>	<b>REBETOL dozu (mg/kg)</b>	<b>P 1,5/R</b>	<b>P 0,5/R</b>	<b>I/R</b>
<b>Tüm Genotipler</b>	<b>Hepsi</b>	<b>%54</b>	<b>%47</b>	<b>%47</b>
	≤10,6	%50	%41	%27
	>10,6	%61	%48	%47
<b>Genotip 1</b>	<b>Hepsi</b>	<b>%42</b>	<b>%34</b>	<b>%33</b>
	≤10,6	%38	%25	%20
	>10,6	%48	%34	%34
<b>Genotip 1</b> ≤ 600.000 IU/ml	<b>Hepsi</b>	<b>%73</b>	<b>%51</b>	<b>%45</b>
	≤10,6	%74	%25	%33
	>10,6	%71	%52	%45
<b>Genotip 1</b> > 600.000 IU/ml	<b>Hepsi</b>	<b>%30</b>	<b>%27</b>	<b>%29</b>
	≤10,6	%27	%25	%17
	>10,6	%37	%27	%29
<b>Genotip 2/3</b>	<b>Hepsi</b>	<b>%82</b>	<b>%80</b>	<b>%79</b>
	≤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 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 verilmiştir (Tablo 7). 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 mevcuttur (Knodell 3/4).

**Tablo 7 Tedavinin sonunda virolojik yanıt, kalıcı virolojik yanıt ve nüks -HCV genotipi ve viral yüke göre\***

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

\* 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 % 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 seviyelerdedir. 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 günde iki kısma bölünmüş olarak alınan 800 – 1400 mg oral ribavirinle birlikte kombinasyon tedavisi olarak haftada bir defa 1.5 µg/kg ve 1 µg/kg subkutan peginterferon alfa-2b) ile yine iki kısma bölünmüş olarak günde 1000 – 1200 mg oral ribavirinle birlikte haftada bir defa 180 µg subkutan yolla verilen peginterferon alfa-2a tedavisinin güvenilirlik ve etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Tedaviye alınan yanıt, tedaviden 24 hafta sonra ölçülebilir HCV-RNA düzeylerinin saptanmaması şeklinde tanımlanan kalıcı virolojik yanıtla (KVY) ölçülmüştür (bkz. Tablo 8).

**Tablo 8 Tedavinin 12. haftasındaki virolojik yanıt, tedavi sonunda elde edilen yanıt, relaps oranı\* ve KVV (kalıcı virolojik yanıt)**

Tedavi grubu	Hasta yüzdesi (sayısı)		
	peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + REBETOL	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + REBETOL	peginterferon alfa-2a 180 µg + 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)
KVV*	40 (406/1,019)	38 (386/1,016)	41 (423/1,035)
12. tedavi haftasında saptanmayan HCV-RNA'lı hastalarda KVV	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\*HCV-RNA PCR testi, alt ölçüm limiti 27 IU/ml

Tedavinin 12. haftasında erken virolojik yanıt alınmamış (HCV-RNA düzeyleri saptanabilir ve tedavi başlangıcına göre <2 log<sub>10</sub> düşük) olması, tedavinin bırakılması için bir kriterdir.

KVV, 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 µg/kg)/REBETOL kombine tedavisi 1 µg/kg dozunda kullanılan peginterferon alfa-2b ile karşılaştırıldığında daha yüksek kalıcı virolojik yanıt oranı sağlamıştır. Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/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 KVV 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 9).

Tablo 9 Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/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 yok	Öngörme değeri
<b>Genotip 1*</b>						
<b>4. haftada*** (n= 950)</b>						
HCV-RNA negatif	834	539	<b>%65</b> (539/834)	116	107	<b>%92</b> (107/116)

HCV-RNA negatif veya viral yükte $\geq 1$ log azalma	220	210	<b>%95</b> (210/220)	730	392	<b>%54</b> (392/730)
<b>12. haftada*** (n= 915)</b>						
HCV-RNA negatif	508	433	<b>%85</b> (433/508)	407	328	<b>%81</b> (328/407)
HCV-RNA negatif veya _Viral yükte $\geq 2$ log azalma	206	205	<b>N/A<sup>†</sup></b>	709	402	<b>%57</b> (402/709)
<b>Genotip 2, 3**</b>						
<b>12. hafta (n=215)</b>						
HCV-RNA negatif veya viral yükte $\geq 2$ log azalma	2	1	<b>%50</b> (1/2)	213	177	<b>%83</b> (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.

<sup>†</sup> Protokolde kullanılmış olan kriterler: 12. haftada HCV-RNA pozitif ve tedavi başlangıcına göre HCV-RNA düzeyi  $< 2$  log<sub>10</sub> azalmış olan hastalarda tedavi durdurulur. 12. haftada HCV-RNA pozitif ve tedavi başlangıcına göre HCV-RNA düzeyi  $> 2$  log<sub>10</sub> azalmış olan hastalarda HCV-RNA testi 24. haftada tekrarlanır ve sonuç pozitif bulunursa, hasta tedaviyi bırakır.

### **HCV/HIV koenfekte hastalarda**

Kronik hepatit C ve HIV koenfekte hastalarda iki çalışma yapılmıştır ve söz konusu iki çalışmada hastaların tedaviye verdikleri yanıt, **Tablo 10**'da 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 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, 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 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 48 hafta tedavi uygulanmış ve 6 ay izlenmiştir.

<b>Tablo 10</b> HCV/ HIV ile koenfekte olan ve peginterferon alfa-2b ile kombine olarak ribavirin kullanılarak tedavi edilen hastalarda genotipe göre kalıcı virolojik yanıt						
	<b>Çalışma 1<sup>1</sup></b>			<b>Çalışma 2<sup>2</sup></b>		
	REBETOL (800 mg/gün) + peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/hafta)	REBETOL (800 mg/gün) + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	p değeri <sup>a</sup>	REBETOL (800-1,200 mg/gün) <sup>d</sup> + peginterferon alfa-2b (100 or 150 <sup>c</sup> µg/hafta)	REBETOL (800-1,200 mg/gün) <sup>d</sup> + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	p değeri <sup>b</sup>
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 µg/week peginterferon alfa-2b ve ≥ 75 kg hastalar haftada 150 µg 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'dir.

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

<sup>2</sup>Laguno 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 biyopsi yapılmıştır (%51). Bu biopsiler değerlendirildiğinde; PegIntron + RREBETOL kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda hem Metavir puanının, hem de Ishak evresinin azaldığı görülmüştür. Bu değişiklikler tedaviye yanıt alınan hastalarda anlamlıyken (Metavir puanında 0.3, Ishak evresinde 1.2 azalma) tedaviye yanıt alınamayan hastalarda stabildi (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.

### **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 11).

**Tablo 11 Daha önceki tedavinin başarısız kaldığı hastalarda tekrar-tedaviye yanıt oranları**

12. tedavi haftasında HCV-RNA düzeyleri ölçülemeyecek değerde olan ve tekrar tedavi uygulandığında KVV elde edilen hastalar					
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Genel popülasyon*
	12. haftadaki yanıt yüzdesi (n/N)	KVV yüzdesi (n/N) %99 güven aralığı	12. haftadaki yanıt yüzdesi (n/N)	KVV yüzdesi (n/N) %99 güven aralığı	KVV 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
METAVİR 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 Virüs Yüğü					
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 alınmaması: 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 doğrulanmamış 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.

#### *Nükslü hastaların REBETOL + interferon alfa-2b kombinasyonu ile tekrar tedavisi*

İki araştırmada (C95-144 and I95-145), nükslü 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-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 yönelik 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 klerensi ve buna bağlı olarak hepatik enfeksiyonun ortadan kalkmasını ve kronik HCV'nin klinik yönden "tam iyileşmesini" sağlar. Ancak bu durum, hepatokarsinoma dahil sirozlu hastalarda hepatik olayların gelişimini engellemez.

#### **Klinik etkililik ve güvenilirlik-Pediyatrik hastalarda REBETOL klinik çalışmaları:**

##### *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 ribavirin + haftada bir defa 60 µg/m<sup>2</sup> 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, Rebetoil 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 12'de özetlenmektedir.

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

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; , 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 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 MIU/m<sup>2</sup> 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. Çocuklardaki ve adolesanlardaki kalıcı virolojik yanıt oranları erişkinlerdekine benzerdir. 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 13'de özetlenmektedir.



**Tablo 13. Daha önce tedavi edilmemiş çocuklarda ve adolesanlarda kalıcı virolojik yanıt oranları**

	<b>REBETOL 15 mg/kg/gün + interferon alfa-2b 3 MIU/m<sup>2</sup> haftada 3 kez</b>
Genel Yanıt <sup>a</sup> (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 araştırma bazlı bir RT-PCR tayini kullanılarak HCV RNA'nın saptama limitinin altında olması şeklinde tanımlanmıştır.

#### Uzun dönemli etkililik verileri – Pediatrik popülasyon

##### *REBETOL'un peginterferon alfa-2b ile kombinasyonu*

94 pediatrik kronik hepatit C hastası, beş yıllık uzun süreli bir gözlem takip çalışmasına, çok merkezli bir çalışmada uygulanmış tedavinin ardından kaydedilmiştir. Bunların altmış üçü kalıcı yanıt veren hastadır. 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 hastalar için klinik sonuçlar üzerinde kalıcı viral negatifliğin etkisini değerlendirmektir. 5 yılın sonunda, kaydedilmiş hastaların tümünün %85'i (80/94) ve kalıcı yanıt verenlerin %86'sı (54/63) çalışmayı tamamlamıştır. 5 yıllık takip sırasında KVY'li pediatrik hastaların hiçbirinde hastalık nüksetmemiştir.

##### *REBETOL'un interferon alfa-2b ile kombinasyonu*

Daha önce açıklanan iki çok-merkezli çalışmada tedavi alan 97 pediatrik 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 pediatrik 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 pediatrik 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 klerensi ve buna bağlı olarak hepatik enfeksiyonun ortadan kalkmasını ve kronik HCV'nin klinik yönden "tam iyileşmesini" sağlar. Ancak bu durum, hepatokarsinoma dahil sirozlu hastalarda hepatik olayların gelişimini engellemez.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### 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). 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. Çoklu-dozlardan sonra ribavirin plazmada tek doz  $EAA_{12saat}$ '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.

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

### Dağılım:

Ribavirinin plazma dışındaki kompartmanlarda taşınması, kırmızı hücrelerde etraflıca incelenmiş 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. Dağılım hacmi ortalama 5.000 L'dir. Ribavirin plazma proteinlerine bağlanmaz.

**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.

### Biyotransformasyon:

Ribavirinin iki metabolik yolağı vardır: 1) reversibl fosforilasyon yolağı ve 2) deribozilasyon ve amid hidrolizi sonucu triazol karboksiasit metabolitin oluştuğu degradasyon yolağı.

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

### Eliminasyon:

Dozun kesilmesinden sonra yarılanma ömrü yaklaşık 298 saattir ve bu durum REBETOL'un plazma dışı kompartmanlardan yavaş elimine edildiğini gösterir. Emilimi yaygın olup radyoaktif işaretli dozun ortalama %10'u dışıyla atılır. Hem ribavirin hem de triazol karboksamid ve triazol karboksilik asit metabolitleri böbrek yoluyla atılırlar.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek Yetmezliği:

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). Bu durumun görünür klerensteki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Ribavirin konsantrasyonları hemodiyalizle değişmez.

#### Karaciğer Yetmezliği:

Ribavirin 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 belirleyici bir faktördür.

#### Pediyatrik popülasyon:

##### *REBETOL'un 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 µg/m<sup>2</sup>/hafta dozunu vücut yüzey alanına göre ayarlanmış olarak alan çocuklarda ve adolesanlarda, dozaj aralığı boyunca maruz kalımın logaritmik tabana dönüştürülmüş oranının haftada 1.5 µg/m<sup>2</sup> alan erişkinlerde gözlenenden %58 (%90 GA: %141-177) daha yüksek olacağı öngörülmektedir. Bu çalışmada REBETOL'un (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'un interferon alfa-2b ile kombinasyonu*

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 14**'de özetlenmiştir. REBETOL ve interferon alfa-2b'nin (dozu normalize edilmiştir) farmakokinetiği erişkinlerde ve çocuklarda veya adolesanlarda benzerdir.

**Tablo 14 Kronik hepatit C'li çocuklara ya da adolesanlara verildiğinde interferon alfa-2b ve REBETOL Kapsül için 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 <sup>2</sup> haftada 3 kez (n = 54)
T <sub>maks</sub> (saat)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>maks</sub> (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<sub>12</sub> (ng.saat/ml); interferon alfa-2b için EAA<sub>0-24</sub> (IU.saat/ml)

**Popülasyon farmakokinetik analizleri**, kontrollü dört klinik çalışmadan elde edilen serum konsantrasyon değerleri incelenerek yapılmıştır. Geliştirilen klerens modeli; 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.

### 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. Fetus ve yenidoğanın sağ kalma oranı 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. Ribavirin nörödavranışsal veya reproduktif gelişim üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Yavru sıçanlarda ulaşılan plazma konsantrasyonları terapötik dozda insanlarda ulaşılan plazma konsantrasyonlarından düşüktür.

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

Ribavirin 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 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 ribavirin bir ölçüde genotoksik aktivitesi olduğunu göstermiştir. Ribavirin 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 ölçümün negatif olması, sıçanlarda mutasyonlar oluşursa bunların erkek gametler aracılığıyla aktarılmadığını göstermektedir.

İnsanların terapötik şartlarda maruz kaldığından daha düşük derecede kemirgenlerin ilaca maruz bırakıldığı konvansiyonel karsinojenite çalışmalarında ( faktör sıçanlarda 0.1 ve farelerde 1) ribavirin tümörjenite 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 ribavirin 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 bağlı 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 içeriği:

Mikrokristalin Selüloz,  
Laktoz Monohidrat,  
Kroskarmelloz Sodyum,  
Magnezyum Stearat

Kapsül kabuğu:

Jelatin,  
Titanyum dioksit,

Kapsül baskısı:

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

### 6.2 Geçimsizlikleri

Geçerli değildir.

### 6.3 Raf ömrü

24 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında 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

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  
Fax: (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: 31.03.2005

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ