

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebetol 40 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione orale contiene 40 mg di ribavirina.

Eccipiente(i) con effetti noti

Rebetol contiene 0,5 mg di alcol benzilico (E 1519) per mL.

Rebetol contiene 100,3 mg di propilene glicole (E 1520) per mL.

Rebetol contiene 1,4 mg di sodio per mL.

Rebetol contiene 1 mg di sodio benzoato (E 211) per mL.

Rebetol contiene 142 mg di sorbitolo (E 420) per mL.

Rebetol contiene 300 mg di saccarosio per mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Soluzione orale limpida, incolore o di colore giallo pallido o chiaro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebetol è indicato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (CHC) in pazienti pediatrici (bambini da 3 anni in su e adolescenti) non trattati in precedenza e senza scompenso epatico (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da un medico esperto nella terapia dell'epatite C cronica.

Posologia

Rebetol deve essere usato in terapia di associazione come descritto nel paragrafo 4.1.

Fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali usati in associazione con Rebetol per maggiori informazioni di prescrizione specifiche per il prodotto e per ulteriori raccomandazioni relative al dosaggio sulla co-somministrazione con Rebetol.

Rebetol soluzione orale è fornito nella concentrazione 40 mg/mL.

Rebetol soluzione orale deve essere somministrata oralmente suddivisa in due dosi (mattino e sera) da assumere con i pasti.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili nei bambini al di sotto di 3 anni di età.

La dose di Rebetol per pazienti bambini e adolescenti è determinata secondo il peso corporeo del paziente. Per esempio, nella **Tabella 1** viene mostrato il dosaggio usato in combinazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b basato sul peso corporeo. Fare riferimento al

corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol in quanto alcuni regimi di associazione non aderiscono alle linee guida per il dosaggio di Rebetol fornite nella **Tabella 1**.

Negli studi clinici effettuati in questa popolazione, Rebetol era utilizzato ad una dose di 15 mg/kg al giorno (**Tabella 1**).

Tabella 1 Rebetol soluzione orale - Dose in bambini e adolescenti per somministrazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Peso corporeo (kg)	Dose calcolata (Mattino / Sera)
10-12	2 mL / 2 mL
13-14	3 mL / 2 mL
15-17	3 mL / 3 mL
18-20	4 mL / 3 mL
21-22	4 mL / 4 mL
23-25	5 mL / 4 mL
26-28	5 mL / 5 mL
29-31	6 mL / 5 mL
32-33	6 mL / 6 mL
34-36	7 mL / 6 mL
37-39	7 mL / 7 mL
40-41	8 mL / 7 mL
42-44	8 mL / 8 mL
45-47	9 mL / 8 mL

I pazienti di peso > 47 kg ed in grado di inghiottire capsule possono assumere la dose equivalente di ribavirina capsule da 200 mg suddivisa in due dosi separate (si prega di leggere il RCP di Rebetol capsule).

Aggiustamento posologico per reazioni avverse

La riduzione della dose di Rebetol dipende dalla posologia iniziale di Rebetol, che dipende dal medicinale usato in associazione con Rebetol.

Se un paziente manifesta una grave reazione avversa potenzialmente correlata a Rebetol, la dose di Rebetol deve essere modificata o la somministrazione interrotta, se necessario, fino alla risoluzione della reazione avversa o alla riduzione del suo grado di severità.

La **Tabella 2** fornisce le linee guida per gli aggiustamenti posologici e l'interruzione del trattamento sulla base della concentrazione di emoglobina e di bilirubina indiretta del paziente.

Non sono disponibili dati relativi ai pazienti pediatrici con patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2 Gestione delle reazioni avverse		
Valori di laboratorio	Ridurre la dose di Rebetol* se:	Interrompere Rebetol se:
Emoglobina in pazienti senza malattia cardiaca	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Bilirubina indiretta	-	> 5 mg/dL (per > 4 settimane) (bambini e adolescenti trattati con interferone alfa-2b), oppure > 4 mg/dL (per > 4 settimane) (bambini e adolescenti trattati con peginterferone alfa-2b)

* Nei pazienti bambini e adolescenti trattati con Rebetol più peginterferone alfa-2b, la 1^a riduzione della dose di Rebetol è a 12 mg/kg/die, la 2^a riduzione di Rebetol è a 8 mg/kg/die.

Nei pazienti bambini e adolescenti trattati con Rebetol più interferone alfa-2b, ridurre la dose di Rebetol a 7,5 mg/kg/die.

In caso di gravi reazioni avverse potenzialmente correlate ai medicinali usati in associazione con Rebetol, fare riferimento al RCP di tali medicinali in quanto alcuni regimi di associazione non aderiscono alle linee guida per l'aggiustamento posologico e/o l'interruzione del trattamento con Rebetol descritte nella **Tabella 2**.

Popolazioni speciali

Pazienti pediatrici (bambini da 3 anni in su e adolescenti)

Rebetol può essere usato in associazione con peginterferone alfa-2b o con interferone alfa-2b (vedere paragrafo 4.4). La scelta della formulazione di Rebetol si basa sulle caratteristiche individuali del paziente.

La sicurezza e l'efficacia di ribavirina usata con antivirali ad azione diretta in questi pazienti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol per ulteriori raccomandazioni sul dosaggio in co-somministrazione.

Compromissione renale

La farmacocinetica di Rebetol risulta modificata nei pazienti con disfunzione renale a causa della riduzione della clearance della creatinina apparente in tali pazienti (vedere paragrafo 5.2). Pertanto si raccomanda di valutare la funzione renale di tutti i pazienti prima di cominciare la terapia con Rebetol. I pazienti adulti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina di 30-50 mL/minuto) devono essere trattati alternando dosi giornaliere di 200 mg e 400 mg. I pazienti adulti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/minuto) e i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) o in emodialisi devono essere trattati con Rebetol 200 mg/die. Nella **Tabella 3** sono riportate le linee guida per l'aggiustamento posologico nei pazienti con disfunzione renale. I pazienti con insufficienza renale devono essere più attentamente osservati per quanto riguarda l'insorgenza di anemia. Non sono disponibili dati sull'aggiustamento posologico per i pazienti pediatrici con compromissione renale.

Tabella 3 Aggiustamento posologico per compromissione renale in Pazienti Adulti	
Clearance della creatinina	Dose di Rebetol (giornaliera)
Da 30 a 50 mL/min	Alternare le dosi, 200 mg e 400 mg a giorni alterni
Meno di 30 mL/min	200 mg al giorno
Emodialisi (ESRD)	200 mg al giorno

Compromissione epatica

Non sembra esserci interazione farmacocinetica fra Rebetol e la funzione epatica (vedere paragrafo 5.2). Per l'uso in pazienti con cirrosi scompensata vedere il RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol.

Modo di somministrazione

Rebetol deve essere somministrato per via orale con il cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.3). Nelle donne in età fertile, Rebetol non deve essere iniziato fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia.
- Allattamento.
- Anamnesi di severa malattia cardiaca pre-esistente, inclusa malattia cardiaca instabile o non controllata, nei sei mesi precedenti (vedere paragrafo 4.4).

- Emoglobinopatie (ad esempio talassemia, anemia falciforme).

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol per informazioni sulle controindicazioni specifiche per tali prodotti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rebetol deve essere usato in associazione con altri medicinali (vedere paragrafo 5.1).

Fare riferimento al RCP di (peg)interferone alfa per maggiori informazioni sulle raccomandazioni relative al monitoraggio e alla gestione delle reazioni avverse elencate di seguito prima di iniziare la terapia e sulle altre precauzioni associate a (peg)interferone alfa.

La terapia di associazione di Rebetol con (peg)interferone alfa è associata a varie reazioni avverse gravi. Queste comprendono:

- Severi effetti psichiatrici e sul sistema nervoso centrale (come depressione, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e comportamento aggressivo, ecc.)
- Inibizione della crescita in bambini e adolescenti che può essere irreversibile in alcuni pazienti
- Incremento dei livelli dell'ormone che stimola la tiroide (*thyroid stimulating hormone*, TSH) in bambini e adolescenti
- Severe patologie oculari
- Patologie dentali e periodontali.

Popolazione pediatrica

Qualora si decida di non attendere l'età adulta per il trattamento di associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, è importante considerare che tale terapia di associazione ha indotto un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti può essere irreversibile. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso.

Emolisi

Negli studi clinici è stato osservato un calo del livello di emoglobina a < 10 g/dL nel 14 % circa dei pazienti adulti e nel 7 % dei bambini e adolescenti in trattamento con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b. Sebbene Rebetol non abbia effetti cardiovascolari diretti, l'anemia associata a Rebetol può portare ad un deterioramento della funzione cardiaca o esacerbazione dei sintomi della malattia coronarica o entrambi. Pertanto, Rebetol deve essere somministrato con cautela in pazienti con malattia cardiaca pre-esistente (vedere paragrafo 4.3). Le condizioni cardiache devono essere valutate prima dell'inizio della terapia e controllate clinicamente durante il trattamento; se si verifica un qualsiasi peggioramento il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Cardiovascolare

I pazienti adulti con anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto devono essere attentamente controllati. Nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache devono essere eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Rischio teratogeno

Prima di iniziare il trattamento con Rebetol il medico deve informare in maniera accurata i pazienti di entrambi i sessi sul rischio teratogeno di Rebetol, sulla necessità di adottare in maniera continuativa misure di contraccezione efficaci, sulla possibilità che i metodi di contraccezione non funzionino e sulle possibili conseguenze di un'eventuale gravidanza durante o dopo il trattamento con Rebetol

(vedere paragrafo 4.6). Per informazioni sul monitoraggio della gravidanza con esami di laboratorio, fare riferimento al paragrafo Esami di laboratorio.

Ipersensibilità acuta

Se si sviluppa una reazione acuta di ipersensibilità (ad esempio orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi), Rebetol deve essere sospeso immediatamente e istituita un'appropriate terapia medica. Eruzioni cutanee transitorie non necessitano di interruzione del trattamento.

Funzione epatica

Ogni paziente che durante il trattamento sviluppi alterazioni significative della funzione epatica deve essere strettamente controllato. Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol per raccomandazioni relative alla interruzione del trattamento o all'aggiustamento posologico.

Compromissione renale

La farmacocinetica di Rebetol risulta alterata nei pazienti con disfunzione renale a causa della riduzione della clearance apparente in tali pazienti. Si raccomanda pertanto di valutare la funzione renale in tutti i pazienti prima di cominciare la terapia con Rebetol. A causa dei sostanziali incrementi delle concentrazioni plasmatiche di ribavirina nei pazienti con compromissione renale moderata e severa, si raccomanda di aggiustare la dose di Rebetol nei pazienti adulti con una clearance della creatinina <50 mL/minuto. Non sono disponibili dati sull'aggiustamento posologico per i pazienti pediatrici con compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Le concentrazioni di emoglobina devono essere tenute sotto stretto monitoraggio durante il trattamento e vanno adottate misure correttive come necessario (vedere paragrafo 4.2).

Potenziale esacerbazione dell'immunosoppressione

In letteratura sono stati riportati casi di pancitopenia e di soppressione midollare entro 3-7 settimane dopo la somministrazione di peginterferone e Rebetol in associazione ad azatioprina. Tale mielotossicità è risultata reversibile entro 4-6 settimane dalla sospensione della terapia antivirale anti-HCV associata ad azatioprina e non si è ripresentata dopo la reintroduzione di entrambe le terapie singolarmente (vedere paragrafo 4.5).

Co-infezione da HCV/HIV

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica:

Deve essere posta attenzione a soggetti HIV positivi coinfezati con HCV che ricevono un trattamento con un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) (soprattutto ddI e d4T) a cui viene associato il trattamento interferone alfa/ribavirina. Nella popolazione HIV-positiva che riceve un regime di trattamento con NRTI, il medico deve monitorare attentamente i marker di tossicità mitocondriale e di acidosi lattica qualora sia somministrato Rebetol. Per maggiori informazioni vedere paragrafo 4.5.

Scompenso epatico in pazienti coinfezati con HCV/HIV con cirrosi avanzata

I pazienti coinfezati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia antiretrovirale di combinazione (*combined anti-retroviral therapy*, cART) possono presentare un rischio maggiore di scompenso epatico e morte. Altri fattori basali nei pazienti coinfezati che possono essere associati ad un più alto rischio di scompenso epatico comprendono un trattamento con didanosina ed un'elevata concentrazione sierica di bilirubina.

I pazienti coinfezati che ricevono sia una terapia antiretrovirale (ARV) sia un trattamento anti-epatite devono essere strettamente monitorati, valutando il loro punteggio Child-Pugh durante il trattamento. Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali usati in associazione con Rebetol per raccomandazioni relative all' interruzione del trattamento o all'aggiustamento posologico. Se i

pazienti progrediscono fino ad uno scompenso epatico, la terapia anti-epatite deve essere immediatamente sospesa e il trattamento ARV deve essere rivalutato.

Anomalie ematologiche in pazienti coinfectati con HCV/HIV

I pazienti coinfectati con HCV/HIV in trattamento con peginterferone alfa-2b/ribavirina e cART possono presentare un rischio maggiore di sviluppare alterazioni ematologiche (come neutropenia, trombocitopenia e anemia) rispetto ai pazienti infettati solo da HCV. Sebbene la maggior parte di queste potrebbe essere risolta con una riduzione di dose, in questa popolazione di pazienti deve essere garantito uno stretto monitoraggio dei parametri ematologici (vedere paragrafo 4.2 e più sotto “Esami di laboratorio” e paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con Rebetol e zidovudina presentano un rischio maggiore di sviluppare anemia; pertanto, l'uso concomitante di Rebetol e zidovudina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con bassa conta CD4

In pazienti coinfectati con HCV/HIV, sono disponibili limitati dati di efficacia e sicurezza (N = 25) in soggetti con conta CD4 inferiore a 200 cell/μL. Per questo motivo è necessaria cautela nel trattamento dei pazienti con bassa conta CD4.

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun medicinale e il potenziale sovrapporsi di tossicità con Rebetol.

Esami di laboratorio

Gli esami ematologici standard, gli esami ematochimici (esame emocromocitometrico completo e con formula leucocitaria, conta delle piastrine, dosaggio di elettroliti, creatinina sierica, test di funzione epatica, acido urico) e i test di gravidanza devono essere effettuati in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia. I valori basali accettabili che possono essere considerati come una linea guida prima di iniziare il trattamento con Rebetol in bambini e adolescenti:

- Emoglobina ≥ 11 g/dL (femmine); ≥ 12 g/dL (maschi)

Le valutazioni di laboratorio devono essere eseguite alle settimane 2 e 4 di trattamento e periodicamente se clinicamente indicato. HCV-RNA deve essere misurato periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

L'acido urico può aumentare con Rebetol a causa dell'emolisi, pertanto deve essere attentamente valutata la possibilità di sviluppo di gotta nei pazienti predisposti.

Alcol benzilico

Alcol benzilico può causare reazioni anafilattoidi.

Grandi quantità di alcol benzilico possono causare l'acidosi metabolica. Quando si prescrive Rebetol a pazienti con malattie epatiche o renali devono essere prese precauzioni particolari.

Sodio

Questo medicinale contiene fino a 23,8 mg di sodio per dose giornaliera (vedere paragrafo 4.2, Tabella 1), equivalente a 1,19 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Sorbitolo

Sorbitolo può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati. Sorbitolo è una fonte di fruttosio, i/pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere/non deve essere somministrato questo medicinale.

Saccarosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Il saccarosio può essere dannoso per i denti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

I risultati di studi *in vitro* in cui sono state utilizzate preparazioni di microsomi epatici sia umani che di ratto non hanno indicato nessun metabolismo di Rebetol mediato dall'enzima citocromo P450. Rebetol non inibisce gli enzimi del citocromo P450. Non c'è riscontro negli studi di tossicità che Rebetol provochi induzione degli enzimi epatici. Pertanto la possibilità di interazioni basate sull'enzima P450 è minima.

Rebetol, essendo dotato di un effetto inibitorio sull'inosina monofosfato deidrogenasi, può interferire con il metabolismo dell'azatioprina comportando possibilmente un accumulo di 6-metiliosina monofosfato (*6-methylthioinosine monophosphate*, 6-MTIMP), che è stato associato a mielotossicità in pazienti trattati con azatioprina. L'utilizzo di interferoni alfa pegilati e Rebetol in associazione ad azatioprina deve essere evitato. In casi singoli, dove il beneficio della somministrazione contemporanea di Rebetol e azatioprina supera i rischi potenziali, è raccomandato che venga effettuato uno stretto monitoraggio ematologico durante l'uso concomitante di azatioprina, per identificare i segni di mielotossicità; in questo caso il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati effettuati studi di interazione di Rebetol con altri prodotti medicinali fatta eccezione per l'interferone alfa-2b e gli antiacidi.

In uno studio di farmacocinetica a dosi multiple non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche tra Rebetol e interferone alfa-2b.

Antiacidi

La somministrazione contemporanea di 600 mg di Rebetol con un antiacido contenente magnesio, alluminio e simeticone ne diminuiva la biodisponibilità; l'AUC_{0-t} diminuiva del 14 %. È possibile che il calo di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato di Rebetol o al pH modificato. Questa interazione non è considerata clinicamente rilevante.

Analoghi nucleosidici

L'uso di analoghi nucleosidici, in monoterapia o in associazione con altri nucleosidi, ha condotto ad acidosi lattica. Dal punto di vista farmacologico, *in vitro* Rebetol aumenta i metaboliti fosforilati dei nucleosidi purinici. Questa attività potrebbe potenziare il rischio di acidosi lattica indotta da analoghi nucleosidici delle purine (ad esempio didanosina o abacavir). La somministrazione concomitante di Rebetol e didanosina non è raccomandata. Sono stati riportati casi di tossicità mitocondriale, in particolare acidosi lattica e pancreatite, di cui alcuni fatali (vedere paragrafo 4.4).

Esacerbazione di anemia dovuta a Rebetol è stata riportata quando nel regime terapeutico per il trattamento di infezione da HIV era compresa anche la zidovudina, sebbene l'esatto meccanismo sia ancora da chiarire. L'uso concomitante di Rebetol e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Deve essere considerata la possibilità di sostituire la zidovudina in un regime terapeutico antiretrovirale combinato (*anti-retroviral treatment*, ART) già stabilito. Questo sarebbe particolarmente importante per quei pazienti con un'anamnesi nota di anemia indotta da zidovudina.

Ogni potenziale di interazione può persistere fino a due mesi (cinque emivite per Rebetol) dopo sospensione della terapia con Rebetol a causa della prolungata emivita (vedere paragrafo 5.2).

Non è stato dimostrato che Rebetol interagisca con gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa o con gli inibitori della proteasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in maschi e femmine

Pazienti di sesso femminile

Rebetol non deve essere utilizzato in corso di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Le pazienti devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere paragrafo 5.3). La terapia con Rebetol non deve essere iniziata fino a che non si sia ottenuto il risultato negativo di un test di gravidanza immediatamente prima dell'inizio della terapia. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei nove mesi dopo il termine del trattamento; in questo periodo, vanno eseguiti test di gravidanza mensili di routine. Se dovesse verificarsi una gravidanza durante il trattamento o nei nove mesi successivi all'interruzione del trattamento, la paziente deve essere avvisata del significativo rischio teratogeno di Rebetol per il feto (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti di sesso maschile e loro partner di sesso femminile

Le partner di uomini in trattamento con Rebetol devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.3). Rebetol si accumula nelle cellule ed è eliminato molto lentamente dall'organismo. Non è noto se il Rebetol contenuto nello sperma sia in grado di esercitare i suoi potenziali effetti teratogeni o genotossici sull'embrione/feto umano. Sebbene i dati su circa 300 gravidanze seguite prospetticamente con esposizione paterna a Rebetol non abbiano mostrato un aumentato rischio di malformazioni rispetto alla popolazione in generale, né alcun tipo specifico di malformazione, si devono avvisare i pazienti di sesso maschile o le loro partner in età fertile di ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento con Rebetol e per sei mesi dopo la conclusione del trattamento. In questo periodo vanno eseguiti test di gravidanza mensili di routine. Agli uomini le cui partner sono in gravidanza deve essere raccomandato l'utilizzo del preservativo per ridurre al minimo il rischio di trasferimento di Rebetol alla partner.

Gravidanza

L'uso di Rebetol è controindicato durante la gravidanza. In studi preclinici, Rebetol si è dimostrato teratogeno e genotossico (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se Rebetol sia escreto nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento deve essere sospeso prima dell'inizio del trattamento.

Fertilità

Dati preclinici

- Fertilità: negli studi su animali, Rebetol ha determinato effetti reversibili sulla spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3).
- Teratogenicità: in tutte le specie animali in cui sono stati condotti studi appropriati, è stato dimostrato un significativo potenziale teratogeno e/o embriocida di Rebetol, a dosi pari ad un ventesimo della dose raccomandata nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).
- Genotossicità: Rebetol induce genotossicità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rebetol non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari; tuttavia, l'uso in associazione con altri medicinali può avere un effetto. Pertanto, i pazienti che avvertono sonnolenza, sonnolenza o confusione durante il trattamento devono essere avvertiti di evitare di guidare veicoli ed utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La problematica di sicurezza di maggior rilievo associata a Rebetol è l'anemia emolitica che si verifica nelle prime settimane di terapia. L'anemia emolitica associata al trattamento con Rebetol può portare a un deterioramento della funzione cardiaca e/o a un peggioramento della malattia cardiaca preesistente. In alcuni pazienti è stato inoltre osservato un aumento dei valori di acido urico e bilirubina indiretta associato a emolisi.

Le reazioni avverse elencate in questo paragrafo sono principalmente derivate da studi clinici e/o come reazioni avverse da farmaco in segnalazioni spontanee quando Rebetol è stato usato in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b.

Fare riferimento al corrispondente RCP dei medicinali che vengono usati in associazione con Rebetol per informazioni sugli ulteriori effetti indesiderati segnalati con questi prodotti.

Popolazione pediatrica

In associazione con peginterferone alfa-2b

In uno studio clinico condotto in 107 bambini e adolescenti (da 3 a 17 anni di età) trattati con la terapia di associazione peginterferone alfa-2b e Rebetol, modifiche della dose sono state necessarie nel 25 % dei pazienti più comunemente a causa di anemia, neutropenia e perdita di peso. In generale il profilo delle reazioni avverse nei bambini e adolescenti è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una preoccupazione specifica per i bambini che riguarda l'inibizione della crescita. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b pegilato e Rebetol è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura (vedere paragrafo 4.4). La perdita di peso e l'inibizione della crescita sono risultate molto comuni durante il trattamento (alla fine del trattamento, il decremento medio rispetto al basale dei percentili di peso e altezza è stato di 15 percentili e 8 percentili rispettivamente), e la velocità di crescita è risultata inibita (< 3° percentile nel 70 % dei pazienti).

Alla fine della settimana 24 di follow-up dopo il trattamento, il decremento medio rispetto al basale nei percentili di peso e altezza è risultato ancora di 3 percentili e 7 percentili rispettivamente, e il 20 % dei bambini ha continuato ad avere inibizione della crescita (velocità di crescita < 3 percentile). Novantaquattro dei 107 bambini sono stati arruolati in uno studio di follow-up a lungo termine di 5 anni. Gli effetti sulla crescita sono stati minori in quei bambini trattati per 24 settimane rispetto a quelli trattati per 48 settimane. Dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine tra i bambini trattati per 24 o 48 settimane, il decremento percentile in altezza per età è stato rispettivamente di 1,3 e 9,0 percentili. Il ventiquattro per cento dei bambini (11/46) trattato per 24 settimane e il 40 % dei bambini (19/48) trattato per 48 settimane hanno avuto un decremento percentile in altezza per età > 15 dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni rispetto ai percentili basali pre-trattamento. L'undici per cento dei bambini (5/46) trattati per 24 settimane e il 13 % dei bambini (6/48) trattati per 48 settimane hanno mostrato un decremento in altezza per età > 30 percentili dal pre-trattamento basale alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni. Per quanto riguarda il peso, dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine, il decremento percentile in peso per età è stato rispettivamente di 1,3 e 5,5 percentili tra i bambini trattati per 24 settimane o 48 settimane. Per quanto riguarda l'Indice di Massa Corporea (IMC), dal pre-trattamento alla fine del follow-up a lungo termine, il decremento percentile in IMC per età è stato rispettivamente di 1,8 e 7,5 percentili tra i bambini trattati per 24 settimane o 48 settimane. La diminuzione percentile media in altezza nel 1° anno del periodo di follow-up a lungo termine è stata più importante nei bambini in età prepuberale. La diminuzione di altezza, peso e IMC z-score osservata durante la fase di trattamento rispetto alla popolazione normale non è stata completamente recuperata alla fine del periodo di follow-up a lungo termine per i bambini trattati con 48 settimane di terapia (vedere paragrafo 4.4).

Nella fase di trattamento di questo studio le reazioni avverse più frequenti in tutti i soggetti sono state piressia (80 %), mal di testa (62 %), neutropenia (33 %), stanchezza (30 %), anoressia (29 %) e eritema al sito di iniezione (29 %). Solo 1 soggetto ha interrotto la terapia a seguito di una reazione avversa (trombocitopenia). La maggioranza delle reazioni avverse riportate nello studio erano lievi o moderate. Reazioni avverse severe sono state riportate nel 7 % (8/107) di tutti i soggetti e includevano dolore al sito di iniezione (1 %), dolore alle estremità (1 %), mal di testa (1 %), neutropenia (1 %) e piressia (4 %). Importanti reazioni avverse correlate al trattamento riportate in questa popolazione di pazienti sono state nervosismo (8 %), aggressività (3 %), rabbia (2 %), umore depresso/depressione (4 %) e ipotiroidismo (3 %) e 5 soggetti sono stati trattati con levotiroxina per presenza di ipotiroidismo/TSH elevato.

In associazione con interferone alfa-2b

In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti di età compresa fra 3 e 16 anni, trattati con la terapia di associazione interferone alfa-2b e Rebetol, il 6 % ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse. In generale, il profilo delle reazioni avverse nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento percentile in altezza (decremento medio percentile di 9 percentili) e percentile in peso (decremento medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44° percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione percentile in altezza > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione percentile nella loro altezza > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). La statura definitiva in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e mostrava che 12 continuavano ad avere deficit di statura > 15 percentili, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con interferone alfa-2b e Rebetol, è stata osservata un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura definitiva in età adulta. In particolare un decremento percentile medio in altezza dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, ideazione suicidaria o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono state segnalate altre reazioni avverse psichiatriche (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Tabella delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 4** sono basate sull'esperienza nei bambini e negli adolescenti derivante da due studi clinici multicentrici che hanno utilizzato Rebetol con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4 Reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici con Rebetol in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite

Tabella 4 Reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici con Rebetol in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Comune:	Infezione fungina, infezione batterica, infezione polmonare, nasofaringite, faringite streptococcica, otite media, sinusite, ascesso dentale, influenza, herpes orale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Non comune:	Polmonite, ascaridiasi, enterobiasi, herpes zoster, cellulite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia non specificata
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine	
Molto comune:	Ipotiroidismo
Comune:	Iperitiroidismo, virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia, aumento dell'appetito, diminuzione dell'appetito
Comune:	Ipertrigliceridemia, iperuricemia
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, insomnia, labilità emotiva
Comune:	Ideazione suicidaria, aggressione, confusione, labilità affettiva, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, alterazioni dell'umore, irrequietezza, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Non comune:	Anomalie del comportamento, umore depresso, disturbi emotivi, paura, incubo
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, vertigini
Comune:	Ipercinesia, tremore, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza, disturbo dell'attenzione, scarsa qualità del sonno
Non comune:	Nevralgia, letargia, iperattività psicomotoria
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Non comune:	Emorragia congiuntivale, prurito oculare, cheratite, visione offuscata, fotofobia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini
Patologie cardiache	
Comune:	Tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari	
Comune:	Pallore, vampate di calore
Non comune:	Ipotensione
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	
Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione e irritazione nasale, rinorrea, starnuti, dolore faringolaringeo
Non comune:	Sibilo, disturbi nasali
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Dolore addominale, dolore addominale superiore, vomito, diarrea, nausea

Tabella 4 Reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici con Rebetol in associazione con interferone alfa-2b o peginterferone alfa-2b	
Comune:	Ulcerazioni della bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, stomatite aftosa, dispepsia, cheilosi, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi rettali, disturbi gastrointestinali, costipazione, perdita di feci, odontalgia, disturbi dentali, fastidio allo stomaco, dolore orale
Non comune:	Gengivite
Patologie epatobiliari	
Comune:	Funzione epatica anormale
Non comune:	Epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, rash
Comune:	Prurito, reazioni di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, iperidrosi, acne, disturbi della pelle, disordini delle unghie, scolorimento della cute, secchezza cutanea, eritema, ematomi
Non comune:	Disturbo della pigmentazione, dermatite atopica, esfoliazione della pelle
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Dolore alle estremità, dolore alla schiena, contrattura muscolare
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria, proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali. <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli
Non comune:	<u>Donne</u> : dismenorrea
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, rigidità, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, malessere irritabilità
Comune:	Dolore toracico, edema, dolore, sensazione di freddo
Non comune:	Fastidio al torace, dolore facciale
Esami diagnostici	
Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età)
Comune:	Aumento nel sangue dell'ormone stimolante la tiroide, aumentata tiroglobulina
Non comune:	Anticorpo anti-tiroide positivo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lacerazione della cute
Non comune:	Contusione

Molte delle variazioni nei valori di laboratorio osservate negli studi clinici con Rebetol/peginterferone alfa-2b sono state lievi o moderate. Diminuzioni nei valori di emoglobina, globuli bianchi, piastrine, neutrofili e aumenti nei valori di bilirubina possono richiedere riduzioni della dose o interruzione permanente della terapia (vedere paragrafo 4.2). Sebbene cambiamenti nei valori di laboratorio siano stati osservati in alcuni pazienti trattati con Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b nello studio clinico, entro poche settimane dal termine della terapia i valori ritornavano ai livelli basali.

Adulti

Le reazioni avverse riportate con incidenza > 10 % in pazienti adulti trattati per un anno con Rebetol capsule in associazione con interferone alfa-2b o interferone pegilato alfa-2b sono state riportate anche

nei bambini e adolescenti. Il profilo degli effetti indesiderati si è dimostrato ugualmente simile alle più basse incidenze.

Uso di ribavirina in associazione ad agenti antivirali ad azione diretta (Direct Antiviral Agent, DAA)

Sulla base della revisione dei dati di sicurezza derivanti da studi clinici su adulti con DAA in associazione a ribavirina, le reazioni avverse più frequenti identificate come associate a ribavirina sono state anemia, nausea, vomito, astenia, stanchezza, insonnia, tosse, dispnea, prurito ed eruzione cutanea. Ad eccezione dell'anemia, la maggior parte di queste reazioni avverse non sono state gravi e si sono risolte senza interruzione del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse per gli adulti

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 5** sono basate sull'esperienza derivante dagli studi clinici in pazienti adulti naïve trattati per 1 anno e dall'uso post-commercializzazione. Nella **Tabella 5** è inoltre elencato per riferimento un certo numero di reazioni avverse, generalmente attribuite alla terapia con interferone ma che sono state osservate nel contesto della terapia dell'epatite C (in associazione con Rebetol). Inoltre, fare riferimento al RCP di peginterferone alfa-2b e interferone alfa-2b per le reazioni avverse attribuibili alla monoterapia con interferoni. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di Rebetol con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale, faringite
Comune:	Infezione batterica (inclusa sepsi), infezione fungina, influenza, infezione del tratto respiratorio, bronchite, herpes simplex, sinusite, otite media, rinite, infezione del tratto urinario
Non comune:	Infezione delle basse vie respiratorie
Raro:	Polmonite*
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Neoplasia non specificata
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia
Molto raro:	Anemia aplastica*
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Ipersensibilità al medicinale
Raro:	Sarcoidosi*, artrite reumatoide (nuova o peggiorata)
Non nota:	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematoso sistemico, vasculite, reazioni acute di ipersensibilità compresa orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia, iperuricemia, ipocalcemia, disidratazione, aumento dell'appetito

Tabella 5 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di Rebetol con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b	
Non comune:	Diabete mellito, ipertrigliceridemia*
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, ansia, labilità emotiva, insonnia
Comune:	Ideazione suicidaria, psicosi, comportamento aggressivo, confusione, agitazione, rabbia, umore alterato, disturbi del comportamento, nervosismo, disturbi del sonno, diminuzione della libido, apatia, sogni anormali, pianto
Non comune:	Tentativi di suicidio, attacchi di panico, allucinazioni
Raro:	Disturbi bipolari*
Molto raro:	Suicidio*
Non nota:	Ideazione omicida*, mania*, alterazione dello stato mentale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, capogiri, secchezza delle fauci, diminuzione della concentrazione
Comune:	Amnesia, compromissione della memoria, sincope, emicrania, atassia, parestesia, disfonia, perdita del gusto, ipoestesia, iperestesia, ipertonìa, sonnolenza, disturbi dell'attenzione, tremore, disgeusia
Non comune:	Neuropatia, neuropatia periferica
Raro:	Crisi epilettica (convulsione)*
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare*, ischemia cerebrovascolare*, encefalopatia*, polineuropatia*
Non nota:	Paralisi facciale, mononeuropatie
Patologie dell'occhio	
Comune:	Disturbi visivi, visione offuscata, congiuntivite, irritazione agli occhi, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, occhio secco
Raro:	Emorragie retiniche*, retinopatie (compreso edema maculare)*, occlusione arteriosa o venosa retinica*, nevrìte ottica*, papilledema*, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo*, essudati retinici*
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini, diminuzione/perdita dell'udito, tinnito, dolore all'orecchio
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni, tachicardia
Non comune:	Infarto del miocardio
Raro:	Cardiomiopatia, aritmia*
Molto raro:	Ischemia cardiaca*
Non nota:	Effusione pericardica*, pericardite*
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione, ipertensione, vampate di calore
Raro:	Vasculite
Molto raro:	Ischemia periferica*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Dispnea, tosse
Comune:	Epistassi, disturbi respiratori, congestione del tratto respiratorio, congestione dei seni, congestione nasale, rinorrea, aumento della secrezione delle alte vie, dolore faringolaringeo, tosse non produttiva
Molto raro:	Infiltrati polmonari*, polmonite*, polmonite interstiziale*
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale

Tabella 5 Reazioni avverse riportate durante gli studi clinici o a seguito della commercializzazione di Rebetol con interferone alfa-2b pegilato o interferone alfa-2b	
Comune:	Stomatite ulcerativa, stomatite, ulcerazioni della bocca, colite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, reflusso gastroesofageo*, glossite, cheilite, distensione addominale, gengive sanguinanti, gengivite, perdita di feci, disturbi dentali, costipazione, flatulenza
Non comune:	Pancreatite, dolore del cavo orale
Raro:	Colite ischemica
Molto raro:	Colite ulcerativa*
Non nota:	Disturbi periodontali, disturbi dentali, pigmentazione della lingua
Patologie epatobiliari	
Comune:	Epatomegalia, ittero, iperbilirubinemia*
Molto raro:	Epatotossicità (compresi eventi fatali)*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, prurito, secchezza della pelle, rash
Comune:	Psoriasi, peggioramento della psoriasi, eczema, reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, rash eritematoso, sudorazione notturna, iperidrosi, dermatite, acne, foruncoli, eritema, orticaria, disturbi della pelle, ematomi, aumento della sudorazione, alterazione della consistenza del capello, disturbi delle unghie*
Raro:	Sarcoidosi cutanea
Molto raro:	Sindrome di Stevens Johnson*, necrolisi epidermica tossica*, eritema multiforme*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Artrite, dolore alla schiena, spasmi muscolari, dolore alle estremità
Non comune:	Dolore alle ossa, debolezza muscolare
Raro:	Rabdomiolisi*, miosite*
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Minzione frequente, poliuria, anomalie urinarie
Raro:	Danno renale, insufficienza renale*
Molto raro:	Sindrome nefrotica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, dismenorrea, dolore al seno, disturbi ovarici, disturbi vaginali. <u>Uomini</u> : impotenza, prostatite, disfunzione erettile. Disfunzione sessuale (non specificata)*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, rigidità, piressia, malattia simil-influenzale, astenia, irritabilità
Comune:	Dolore toracico, fastidio al torace, edema periferico, malessere, sensazione di malessere, sete
Non comune:	Edema facciale
Esami diagnostici	
Molto comune:	Calo ponderale
Comune:	Soffio cardiaco

*Poiché Rebetol è sempre stato prescritto con un interferone alfa e le reazioni avverse elencate che riflettono l'esperienza post-commercializzazione non permettono una precisa quantificazione della frequenza, la frequenza riportata sopra deriva dagli studi clinici con Rebetol in associazione a interferone alfa-2b (pegilato o non pegilato).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Un incremento dei valori di acido urico e bilirubina indiretta associato a emolisi è stato osservato in alcuni pazienti trattati con Rebetol utilizzato in associazione con interferone alfa-2b in studi clinici, ma i valori sono ritornati ai livelli basali entro quattro settimane dalla fine della terapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici con Rebetol utilizzato in associazione con interferone alfa-2b, il massimo sovradosaggio riportato è stato una dose totale di 10 g di Rebetol (50 capsule x 200 mg) e 39 MUI di interferone alfa-2b (13 iniezioni sottocutanee da 3 MUI ciascuna) assunti in un giorno da un paziente che tentava il suicidio. Il paziente è stato osservato per due giorni in un reparto di medicina d'urgenza nel corso dei quali non è stata riscontrata alcuna reazione avversa da sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV, codice ATC: J05AP01.

Meccanismo d'azione

La ribavirina (Rebetol) è un analogo nucleosidico sintetico che *in vitro* esplica un'attività contro alcuni virus a RNA e DNA. Il meccanismo con cui Rebetol in associazione con altri medicinali esercita i suoi effetti contro l'HCV è sconosciuto. Le formulazioni orali di Rebetol in monoterapia sono state valutate per il trattamento dell'epatite C cronica in numerosi studi clinici. I risultati di questi studi hanno mostrato che Rebetol in monoterapia non ha alcun effetto nell'eliminare il virus dell'epatite (HCV-RNA) o nel migliorare l'istologia epatica dopo 6 o 12 mesi di terapia e 6 mesi di follow-up.

Efficacia e sicurezza clinica

Nel presente RCP viene descritto soltanto l'uso di Rebetol dallo sviluppo originario con (peg)interferone alfa-2b.

Popolazione pediatrica

Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b

Bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite C cronica compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati arruolati in uno studio multicentrico e hanno ricevuto Rebetol 15 mg/kg al giorno più interferone pegilato alfa-2b 60 µg MUI/m² 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con progressione severa della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di

Rebetol e interferone pegilato alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 6**.

Tabella 6 Percentuale di risposta virologica sostenuta (n ^{a,b} (%)) in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza per genotipo e durata del trattamento – Tutti i soggetti n = 107		
	24 settimane	48 settimane
Tutti Genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/mL.

b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per un dato genotipo, e durata di trattamento assegnato.

c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

Rebetol in associazione con interferone alfa-2b

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite C cronica compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto Rebetol 15 mg/kg al giorno più interferone alfa-2b 3 MUI/m² 3 volte la settimana per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. Nei due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti (vedere **Tabella 7**). A causa della mancanza di dati in bambini con progressione severa della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 7**.

Tabella 7 Risposta virologica sostenuta: bambini e adolescenti mai trattati in precedenza	
	Rebetol 15 mg/kg/die + interferone alfa-2b 3 MUI/m² 3 volte la settimana
Risposta generale ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti

a. Definita come HCV-RNA inferiore al limite di rilevabilità utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

Dati di efficacia a lungo termine

Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b

In uno studio di follow-up a lungo termine di cinque anni, osservazionale, sono stati arruolati 94 pazienti pediatriche con epatite C cronica dopo il trattamento in uno studio multicentrico. Sessantatré di questi pazienti avevano una risposta sostenuta. Lo scopo dello studio era di valutare annualmente la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e di valutare l'impatto della negatività virale prolungata sugli esiti clinici per i pazienti che avevano una risposta sostenuta 24 settimane dopo il trattamento con 24 o 48 settimane di trattamento con peginterferone alfa-2b e ribavirina. Alla fine dei

5 anni, 85 % (80/94) di tutti i soggetti arruolati e 86 % (54/63) dei pazienti con risposta sostenuta hanno completato lo studio. Nessun soggetto pediatrico con SVR ha avuto una recidiva durante i 5 anni di follow-up.

Rebetol in associazione con interferone alfa-2b

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite C cronica provenienti da due studi multicentrici sopra menzionati. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati ha completato questo studio, dei quali il 75 % (42/56) ha ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negatività virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta 24 settimane dopo il trattamento rispetto alle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre i 5 anni è del 98% [CI 95%: 95%, 100%] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98% (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e Rebetol produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e alla "guarigione" clinica dall'epatite C cronica. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio crossover a dose singola con ribavirina in soggetti adulti sani, le formulazioni capsule e soluzione orale sono risultate bioequivalenti.

Assorbimento

La ribavirina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale di una dose singola (T_{max} media = 1,5 ore), seguita da fasi di rapida distribuzione e prolungata eliminazione (le emivite di assorbimento, distribuzione ed eliminazione per dose singola sono rispettivamente 0,05, 3,73 e 79 ore). L'assorbimento è ampio con circa il 10 % di una dose marcata escreta nelle feci. Tuttavia, la biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 45 %-65 %, a causa del metabolismo di primo passaggio. Esiste una relazione lineare tra dose e AUC_{0-t} in seguito ad una dose singola di 200-1.200 mg di ribavirina. Il volume di distribuzione è di circa 5.000 L. La ribavirina non si lega alle proteine plasmatiche.

Distribuzione

Il trasporto della ribavirina nei compartimenti non plasmatici è stato studiato approfonditamente negli eritrociti, ed è stato identificato che avviene principalmente attraverso un trasportatore equilibrativo di nucleosidi di tipo e_s. Questo tipo di trasportatore è virtualmente presente in tutti i tipi di cellule e può essere responsabile dell'elevato volume di distribuzione della ribavirina. Il rapporto tra la concentrazione della ribavirina nel sangue intero e nel plasma è di circa 60:1; la ribavirina in eccesso nel sangue intero esiste come ribavirina nucleotide sequestrata negli eritrociti.

Biotrasformazione

La ribavirina segue due vie metaboliche: 1) una fosforilazione reversibile; 2) una degradazione che coinvolge deribosilazione ed idrolisi ammidica che porta al metabolita carbossiacido triazolico. Sia la ribavirina che i suoi metaboliti carbossamide triazolico e acido carbossilico triazolico sono escreti anche per via renale.

La ribavirina dopo dosi singole orali ha prodotto un'elevata variabilità farmacocinetica inter ed intrasoggettiva (variabilità intrasoggettiva pari a circa il 30 % sia per l'AUC che per la C_{max}), che può essere dovuta all'elevato metabolismo di primo passaggio e trasferimento dentro e oltre il compartimento plasmatico.

Eliminazione

In seguito a somministrazioni multiple la ribavirina si accumula ampiamente nel plasma con una AUC_{12ore} della dose multipla rispetto sei volte superiore a quella relativa ad una dose singola. Dopo somministrazione orale di 600 mg 2 volte al giorno lo steady-state è stato raggiunto in circa quattro settimane, con uno steady-state medio delle concentrazioni plasmatiche di circa 2.200 ng/mL. Dopo la sospensione della somministrazione la emivita era di circa 298 ore, che probabilmente riflette la lenta eliminazione dai compartimenti non plasmatici.

Trasferimento nel liquido seminale

È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner di sesso femminile dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

Effetto del cibo

Si è riscontrato un aumento della biodisponibilità di una dose singola orale di ribavirina quando la somministrazione è stata accompagnata da assunzione di un pasto ricco di grassi (AUC_{tf} e C_{max} aumentate del 70 %). È possibile che l'aumento di biodisponibilità in questo studio fosse dovuto al transito ritardato della ribavirina o al pH modificato. Non si conosce la rilevanza clinica di questi risultati dello studio di dose singola. Nello studio clinico *pivotal* di efficacia, i pazienti sono stati istruiti ad assumere la ribavirina con il cibo al fine di raggiungere la massima concentrazione plasmatica di ribavirina.

Funzione renale

Sulla base dei dati pubblicati, la farmacocinetica della ribavirina dopo somministrazione singola risulta alterata (AUC_{tf} e C_{max} aumentate) nei pazienti con disfunzione renale rispetto ai soggetti di controllo (clearance della creatinina > 90 mL/minuto). L' AUC_{tf} media è stata tre volte superiore nei soggetti con una clearance della creatinina compresa tra 10 e 30 mL/min rispetto ai controlli. Nei soggetti con una clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 mL/min, l' AUC_{tf} è stata due volte superiore rispetto ai controlli. Ciò sembra essere dovuto alla riduzione della clearance apparente in questi pazienti. Le concentrazioni di ribavirina sono essenzialmente inalterate dall'emodialisi.

Funzione epatica

La farmacocinetica della ribavirina dopo somministrazione singola in pazienti con alterata funzione epatica lieve, moderata o grave (classificazione di Child-Pugh A, B o C) è simile a quella dei controlli normali.

Popolazione pediatrica

Rebetol in associazione con peginterferone alfa-2b

Le proprietà farmacocinetiche di dosi multiple di Rebetol e peginterferone alfa-2b in pazienti bambini e adolescenti con epatite C cronica sono state valutate in uno studio clinico. In pazienti bambini e adolescenti che ricevevano una dose di peginterferone alfa-2b secondo la superficie corporea a 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{settimana}$, la stima dell'esposizione trasformata in scala logaritmica durante l'intervallo delle assunzioni è prevista del 58 % (90 % CI: 141-177 %) superiore a quella osservata negli adulti che ricevono 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{settimana}$. In questo studio la farmacocinetica di Rebetol (a dosi normalizzate) è stata simile a quella riportata nel precedente studio di Rebetol in associazione con interferone alfa-2b in pazienti bambini e adolescenti e in pazienti adulti.

Rebetol in associazione con interferone alfa-2b

Le proprietà farmacocinetiche di dosi multiple di Rebetol capsule e interferone alfa-2b in bambini e adolescenti fra 5 e 16 anni di età con epatite C cronica sono riassunte nella **Tabella 8**. La farmacocinetica di Rebetol e interferone alfa-2b (a dosi normalizzate) è simile in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

PARAMETRO	Rebetol 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	Interferone alfa-2b 3 MUI/m ² 3 volte la settimana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC₁₂ (ng.h/mL) per Rebetol; AUC₀₋₂₄ (UI.h/mL) per interferone alfa-2b

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ribavirina

La ribavirina è embriotossica o teratogena o entrambe in tutte le specie animali in cui sono stati condotti gli studi, a dosi ben inferiori la dose consigliata nell'uomo. Sono state riscontrate malformazioni del cranio, del palato, degli occhi, della mascella, degli arti, dello scheletro e del tratto gastrointestinale. L'incidenza e la severità degli effetti teratogeni aumentavano l'aumentare della dose. La sopravvivenza del feto e della prole era ridotta.

In uno studio di tossicità in ratti giovani, i neonati, trattati dal giorno 7 al giorno 63 dopo la nascita con 10, 25 e 50 mg/kg di ribavirina, hanno evidenziato una diminuzione dose dipendente nella crescita in generale che si è manifestata successivamente con una leggera diminuzione del peso corporeo, della lunghezza totale del corpo e delle ossa. Al termine del periodo di recupero, le variazioni a livello tibiale e femorale sono state minime anche se generalmente statisticamente significative rispetto ai controlli nei maschi a tutte le dosi e nelle femmine trattate con le due dosi più alte. Non sono stati osservati effetti istopatologici sulle ossa. Non sono stati rilevati effetti della ribavirina sullo sviluppo neurocomportamentale o riproduttivo. Le concentrazioni plasmatiche raggiunte nei ratti neonati sono risultate inferiori alle concentrazioni rilevate nel plasma umano dopo esposizione alle dosi terapeutiche.

Studi negli animali hanno evidenziato che gli eritrociti sono il bersaglio primario della tossicità della ribavirina. L'anemia si verifica subito dopo le prime somministrazioni, ma è rapidamente reversibile dopo la sospensione del trattamento.

Negli studi a 3 e 6 mesi condotti nei topi per indagare gli effetti indotti dalla ribavirina sui testicoli e sullo sperma, sono state riscontrate, a dosi di 15 mg/kg e superiori, anomalie nello sperma. Queste dosi negli animali producono esposizioni sistemiche ben al di sotto di quelle raggiunte nell'uomo a dosi terapeutiche. Dopo la sospensione del trattamento si verifica un recupero essenzialmente totale della tossicità testicolare indotta dalla ribavirina entro uno o due cicli di spermatogenesi (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi di genotossicità hanno dimostrato che la ribavirina esercita una certa attività genotossica. La ribavirina era attiva nel test di trasformazione Balb/3T3 *in vitro*. L'attività genotossica è stata osservata nel test del linfoma di topo, e nel test del micronucleo di topo a dosi di 20-200 mg/kg. Un test dominante letale nei ratti è stato negativo, indicando che se si verificano mutazioni nei ratti esse non sono trasmesse attraverso i gameti maschili.

Studi convenzionali sulla carcinogenicità nei roditori con un'esposizione bassa in confronto a quella nell'uomo in condizioni terapeutiche (fattore 0,1 nei ratti e 1 nei topi) non hanno rivelato oncogenesi della ribavirina. Inoltre, in uno studio di carcinogenicità della durata di 26 settimane utilizzando un

modello di topo eterozigote p53(+/-), la ribavirina non ha provocato tumori alla massima dose tollerata di 300 mg/kg (fattore di esposizione plasmatica circa 2,5 in confronto a quello nell'uomo). Questi studi suggeriscono che è improbabile un potenziale carcinogenico di ribavirina nell'uomo.

Ribavirina più interferone

Quando utilizzata in associazione a peginterferone alfa-2b o interferone alfa-2b, la ribavirina non induce alcun effetto non evidenziato in precedenza con la sostanza attiva da sola. La principale alterazione correlata al trattamento era un'anemia reversibile di grado da lieve a moderato, la severità della quale era maggiore rispetto a quella indotta da ciascuna delle due sostanze singolarmente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Acido citrico, anidro
Sodio benzoato (E 211)
Glicerolo
Saccarosio
Sorbitolo liquido (cristallizzato) (E 420)
Propilene glicole (E 1520)
Acqua depurata
Aromatizzante naturale e artificiale al gusto di gomma da masticare contenente alcol benzilico (E 1519) e propilene glicole

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato entro un mese.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Rebetol soluzione orale 100 mL è confezionata in flaconi di vetro ambrato da 118 mL (vetro colorato Tipo IV EP, Ph. Eur).

Il tappo di sicurezza a prova di bambino ha strati di polipropilene internamente ed esternamente.

La siringa dosatrice per uso orale da 10 mL è composta da un cilindro di polietilene naturale, con un pistoncino di polistirene bianco. Le tacche delle dosi sono tarate ad incrementi di 0,5 mL da 1,5 mL a 10 mL.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/107/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 gennaio 2005
Data del rinnovo più recente: 23 aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1 giugno 2021

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.