

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebetol 200 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 200 mg ribavirin.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 40 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel)

Hvite, opake og stemplet med blått blekk.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Rebetol er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Rebetol er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos pediatriske pasienter (barn fra 3 år og ungdom) som tidligere ikke er behandlet og som ikke har leverdekompenasjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av kronisk hepatitt C.

#### Dosering

Rebetol må brukes i kombinasjonsbehandling som beskrevet i pkt. 4.1.

Se korresponderende preparatomtale (SPC) for legemidlet brukt i kombinasjon med Rebetol for ytterligere informasjon om forskrivning av det produktet og for ytterligere doseringsanbefalinger ved samtidig bruk av Rebetol.

Rebetol-kapsler skal gis peroralt hver dag fordelt på to doser (morgen og kveld) samtidig med mat.

#### *Voksne*

Anbefalt dose og varighet av Rebetol er basert på pasientens vekt og legemiddel brukt i kombinasjon. Se korresponderende SPC for legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol.

I tilfeller hvor ingen spesifikk doseanbefaling er gitt, bør følgende dosering brukes:

Pasientvekt: < 75 kg = 1000 mg og > 75 kg = 1200 mg.

#### *Pediatrisk populasjon*

Ingen data er tilgjengelige for barn under 3 år.

Merk: For pasienter som veier < 47 kg, eller som ikke kan svelge kapsler, se SPC for Rebetol 40 mg/ml mikstur, oppløsning.

Dosering av Rebetol til barn og ungdom bestemmes ut ifra pasientens kroppsvekt. Som eksempel er dosering basert på kroppsvekt ved bruk sammen med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b vist i **tabell 1**. Se korresponderende SPC for produktene som brukes i kombinasjon med Rebetol da noen kombinasjonsregimer ikke følger doseringsanbefalingen for Rebetol gitt i **tabell 1**.

<b>Tabell 1</b> Rebetol-dose basert på kroppsvekt ved bruk i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos pediatrike pasienter.		
Pasientens vekt (kg)	Daglig Rebetol-dose	Antall 200 mg kapsler
47 – 49	600 mg	3 kapsler <sup>a</sup>
50 – 65	800 mg	4 kapsler <sup>b</sup>
> 65	Se doseanbefalinger for voksne	

<sup>a</sup>1 morgen 2 kveld

<sup>b</sup>2 morgen, 2 kveld

### *Dosejustering ved bivirkninger*

#### *Dosejustering hos voksne*

Dosereduksjon av Rebetol avhenger av startdosen med Rebetol, som er avhengig av legemidlet som brukes i kombinasjon med Rebetol.

Dersom en pasient opplever en alvorlig bivirkning potensielt relatert til Rebetol, bør Rebetoldosen justeres eller seponeres inntil bivirkningen avtar eller reduseres i alvorlighetsgrad, dersom dette er hensiktsmessig.

**Tabell 2** gir retningslinjer for dosejustering og seponering basert på pasientens hemoglobinkonsentrasjon, hjertestatus og indirekte bilirubinkonsentrasjon.

<b>Tabell 2</b> Håndtering av bivirkninger		
Laboratorieverdier	Reduser Rebetol-dose* dersom:	Seponer Rebetol dersom:
Hemoglobin hos pasienter uten hjertesykdom	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin: Pasienter med stabil hjertesykdom i anamnesen	≥ 2 g/dl reduksjon i hemoglobin i løpet av enhver 4 ukersperiode under behandlingen (permanent dosereduksjon)	< 12 g/dl selv etter 4 uker med dosereduksjon
Bilirubin – indirekte	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (voksne)

\* For pasienter som får en dose på 1000 mg (< 75 kg) eller 1200 mg (> 75 kg), bør Rebetol-dosen reduseres til 600 mg/dag (gitt som én 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om kvelden). Hvis abnormaliteten reverseres, kan Rebetol startes opp igjen med 600 mg daglig, og videre økes til 800 mg daglig etter vurdering av den behandlende legen.

Tilbakevending til høyere doser er imidlertid ikke anbefalt.

For pasienter som får en dose på 800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65–80 kg), 1200 mg (81–105 kg) eller 1400 mg (> 105 kg), er første dosereduksjon av Rebetol på 200 mg/dag (utenom hos pasienter som får 1400 mg, der dosereduksjonen bør være på 400 mg/dag). Dersom det er nødvendig, er andre dosereduksjon av Rebetol på ytterligere 200 mg/dag. Pasienter med Rebetol-dose redusert til 600 mg daglig skal ta én 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om kvelden.

I tilfeller med alvorlige bivirkninger potensielt relatert til legemidler brukt i kombinasjon med Rebetol, se korresponderende SPC for disse legemidlene ettersom noen kombinasjonsregimer ikke følger dosejusteringen og/eller retningslinjene for seponering av Rebetol som beskrevet i **tabell 2**.

#### *Dosejustering hos pediatrike pasienter*

Dosereduksjon hos barn uten hjertesykdom følger de samme retningslinjene som for voksne pasienter uten hjertesykdom vedrørende hemoglobinnivåer (**tabell 2**).

Det finnes ingen data for pediatriske pasienter med hjertesykdom (se pkt. 4.4).

**Tabell 3** gir retningslinjer for seponering basert på pasientens indirekte bilirubinkonsentrasjon.

<b>Tabell 3</b> Håndtering av bivirkninger	
Laboratorieverdier	Seponer Rebetol dersom:
Bilirubin – indirekte	> 5 mg/dl (i > 4 uker) (barn og ungdom behandlet med interferon alfa-2b), eller > 4 mg/dl (i > 4 uker) (barn og ungdom behandlet med peginterferon alfa-2b)

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre (≥ 65 år)*

Det synes ikke å være noen signifikant aldersrelatert effekt på farmakokinetikken til Rebetol. Som hos yngre pasienter må imidlertid nyrefunksjonen undersøkes før administrering av Rebetol (se pkt. 5.2).

#### *Pediatriske pasienter (barn fra 3 år og ungdom)*

Rebetol kan brukes i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b (se pkt. 4.4).

Valget av Rebetol-formulering er basert på individuelle pasientkarakteristika.

Sikkerhet og effekt av ribavirin brukt sammen med direktevirkende antivirale legemidler hos disse pasientene har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Se korresponderende SPC for legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol for ytterligere doseringsanbefalinger ved samtidig administrering.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til Rebetol er endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pga. reduksjon i tilsynelatende kreatininclearance hos disse pasientene (se pkt. 5.2). Det anbefales derfor at nyrefunksjonen undersøkes hos alle pasienter før behandling med Rebetol initieres. Voksne pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30–50 ml/minutt) bør gis vekselvise daglige doser på 200 mg og 400 mg. Voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) og pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) eller som behandles med hemodialyse bør gis Rebetol 200 mg/dag. **Tabell 4** viser retningslinjer for dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med svekket nyrefunksjon bør kontrolleres nøye når det gjelder utvikling av anemi. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende dosejustering hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

<b>Tabell 4</b> Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon hos voksne pasienter	
<b>Kreatininclearance</b>	<b>Rebetol-dose (daglig)</b>
30 til 50 ml/minutt	Vekselvise doser, 200 mg og 400 mg annenhver dag
Mindre enn 30 ml/minutt	200 mg daglig
Hemodialyse (ESRD)	200 mg daglig

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen farmakokinetisk påvirkning på leverfunksjonen er sett med Rebetol (se pkt. 5.2). For bruk hos pasienter med dekompensert cirrhose, se korresponderende SPC for legemidlene brukt i kombinasjon med Rebetol.

### Administrasjonsmåte

Rebetol skal administreres peroralt med mat.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Graviditet (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3). Hos kvinner i fertil alder må behandling med Rebetol ikke påbegynnes før det foreligger en negativ graviditetstest like før behandlingsstart.
- Amming.
- Tidligere alvorlig hjertesykdom, inkludert ustabil eller ukontrollerbar hjertesykdom de siste seks månedene (se pkt. 4.4).
- Hemoglobinopatii (f.eks. talassemi, sigdcelleanemi).

For kontraindikasjoner som er spesifikke for disse produktene, se korresponderende SPC for legemidler som brukes samtidig med Rebetol.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Rebetol skal brukes i kombinasjon med andre legemidler (se pkt. 5.1).

For detaljer vedrørende anbefalinger om overvåkning og håndtering av bivirkningene oppført nedenfor, og andre forsiktighetsregler i forbindelse med (peg)interferon alfa, se SPC for (peg)interferon alfa før behandlingsstart.

Det er flere alvorlige bivirkninger assosiert med kombinasjonsbehandling med Rebetol og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Alvorlige psykiatriske effekter og effekter på sentralnervesystemet (f.eks. depresjon, selvmordstanker, selvmordsforsøk og aggressiv atferd, osv.)
- Veksthemming hos barn og ungdom, som kan være irreversibel hos noen pasienter
- Økt tyreoidestimulerende hormon (TSH) hos barn og ungdom
- Alvorlige øyelidelser
- Dentale og periodontale lidelser.

#### Pediatrisk populasjon

Ved bestemmelse om ikke å utsette kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b til voksen alder, er det viktig å overveie at induert veksthemming som følge av kombinasjonsbehandling kan være irreversibel hos noen pasienter. Bestemmelsen om å behandle må tas fra sak til sak.

#### Hemolyse

En reduksjon av hemoglobinnivåer til < 10 g/dl ble observert hos inntil 14 % av voksne pasienter og 7 % av barn og ungdom behandlet med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske studier. Selv om Rebetol ikke har noen direkte kardiovaskulære effekter, kan utvikling av anemi assosiert med Rebetol føre til svekket hjertefunksjon og/eller forverring av symptomer på koronar sykdom. Rebetol skal derfor gis med forsiktighet til pasienter med tidligere hjertesykdom (se pkt. 4.3). Hjertestatus skal vurderes før innledende behandling og overvåkes klinisk underveis. Dersom forverring oppstår, skal behandlingen avbrytes (se pkt. 4.2).

#### Kardiovaskulært

Voksne pasienter med tidligere hjertesvikt, hjerteinfarkt og/eller tidligere eller nåværende arytmisykdom i anamnesen skal overvåkes nøye. Det anbefales at EKG utføres før og under behandling hos pasienter med tidligere hjerteabnormaliteter. Hjertearytmier (primært supraventrikulære) vil vanligvis respondere på konvensjonell behandling, men kan kreve at behandlingen må avbrytes. Det foreligger ingen data hos barn eller ungdom som tidligere har hatt hjertesykdom.

#### Teratogen risiko

Før initiering av behandling med Rebetol må legen informere både mannlige og kvinnelige pasienter grundig om den teratogene risikoen til Rebetol, nødvendigheten av effektiv og kontinuerlig

antikonsepsjon, muligheten for at kontraseptive metoder kan svikte og mulige konsekvenser av graviditet hvis det skulle oppstå under eller etter behandling med Rebetol (se pkt. 4.6). For laboratorieovervåking for mulig graviditet, se ”Laboratorietester”.

### Akutt overfølsomhet

Ved en akutt overfølsomhetsreaksjon (f.eks. urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylakse) må behandlingen med Rebetol avbrytes umiddelbart og nødvendig medisinsk behandling gis. Forbigående utslett behøver ikke resultere i at behandlingen avbrytes.

### Leverfunksjon

Enhver pasient som utvikler signifikant unormal leverfunksjon i løpet av behandlingen, skal overvåkes nøye. Se korresponderende SPC for legemidlene brukt i kombinasjon med Rebetol for anbefaling vedrørende seponering eller dosejustering.

### Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til Rebetol endres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pga. reduksjon i tilsynelatende clearance hos disse pasientene. Det anbefales derfor at nyrefunksjonen undersøkes hos alle pasienter før initiering av Rebetol. Som følge av betydelige økninger i plasmakonsentrasjonen av ribavirin hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon anbefales dosejustering av Rebetol hos voksne pasienter med kreatininclearance < 50 ml/minutt. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende dosejustering hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Hemoglobinkonsentrasjoner bør overvåkes nøye under behandlingen og korrigerende tiltak iverksettes etter behov (se avsnitt 4.2).

### Potensialet til å forverre immunsuppresjon

Pancytopeni og benmargssuppresjon er rapportert i litteraturen til å forekomme innen 3 til 7 uker etter administrering av peginterferon og Rebetol sammen med azatioprin. Denne myelotoksisiteten var reversibel innen 4 til 6 uker etter seponering av antiviral HCV-behandling inkludert azatioprin, og gjentok seg ikke ved gjeninnføring av hver behandling alene (se pkt. 4.5).

### Samtidig HCV- og HIV-infeksjon

Mitokondriell toksisitet og laktacidose:

Det bør utvises forsiktighet hos HIV-positive pasienter som i tillegg har hepatitt C-virusinfeksjon, og som behandles med nukleosidreverstranskriptasehemmere (NRTI, spesielt ddI og d4T) i tillegg til behandling med interferon alfa / ribavirin. I den HIV-positive populasjonen som får NRTI-behandling, bør leger nøye monitorere markører på mitokondrietoksitet og laktacidose når Rebetol administreres. Se pkt. 4.5 for ytterligere detaljer.

### *Leverdekompensasjon hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon med langt fremskreden cirrhose*

Pasienter med samtidig infeksjon med langt fremskreden cirrhose som får antiretroviral kombinasjonsbehandling (cART), kan ha økt risiko for leverdekompensasjon og død. Andre faktorer hos pasienter med samtidig infeksjon som kan være forbundet med en høyere risiko for leverdekompensasjon, inkluderer behandling med didanosin og forhøyet bilirubinkonsentrasjon i serum.

Pasienter med samtidig infeksjon som får både antiretroviral- (ARV) og antihepatittbehandling, skal undersøkes nøye. Child-Pugh-grad skal vurderes under behandling. Se korresponderende SPC for legemidlene brukt i kombinasjon med Rebetol for anbefaling vedrørende seponering eller dosejustering. Pasienter som får leverdekompensasjon, skal umiddelbart avslutte sin antihepatittbehandling, og ARV-behandlingen skal revurderes.

### *Unormale hematologiske tilstander hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon*

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon behandlet med peginterferon alfa-2b / ribavirin og cART kan ha en økt risiko for å utvikle unormale hematologiske tilstander (som nøytropeni, trombocytopeni og anemi) sammenlignet med pasienter kun infisert med HCV. Selv om flertallet kunne håndteres med dosereduksjon, bør hematologiske parametre overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.2, "Laborrietester" nedenfor og pkt. 4.8).

Pasienter behandlet med Rebetol og zidovudin har en økt risiko for å utvikle anemi. Samtidig bruk av Rebetol og zidovudin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

### *Pasienter med lave CD4-tall*

Begrensede effekt- og sikkerhetsdata (N = 25) er tilgjengelige hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon med CD4-tall mindre enn 200 celler/ $\mu$ l. Forsiktighet er derfor nødvendig ved behandling av pasienter med lave CD4-tall.

Se korresponderende SPC til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt, og potensialet for overlappende toksisitet med Rebetol.

### Laborrietester

Standard hematologiske og kjemiske tester i blod (fullstendig blodtelling [CBC] og differensialtelling, trombocytall, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunksjonstester, urinsyre) og graviditetstester må utføres på alle pasienter før initiering av behandlingen. Akseptable utgangsverdier som kan betraktes som retningslinjer før innledning av Rebetol-behandling, er:

- Hemoglobin  
Voksne:  $\geq 12$  g/dl (kvinner),  $\geq 13$  g/dl (menn)  
Barn og ungdom:  $\geq 11$  g/dl (jenter),  $\geq 12$  g/dl (gutter)

Laboratorieundersøkelsene skal utføres i uke 2 og 4 under behandling, og deretter periodisk ifølge klinisk vurdering. HCV-RNA bør måles periodevis under behandling (se pkt. 4.2).

Urinsyre kan øke på grunn av hemolyse ved bruk av Rebetol. Muligheten for å utvikle urinsyregikt må derfor overvåkes nøye hos predisponerte pasienter.

### Informasjon om hjelpestoffer

Hver Rebetol-kapsel inneholder 40 mg laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Resultater fra *in vitro*-studier der en mikrosomtilberedning av både human- og rottelever ble anvendt, tyder ikke på noen cytokrom-P450-enzymmediert metabolisme av Rebetol. Rebetol hemmer ikke cytokrom P450-enzymmer. Ut fra toksisitetsstudier finnes det ingen tegn på at Rebetol induserer leverenzymmer. Den potensielle risikoen for P450-enzymbaserte interaksjoner er derfor minimal.

Rebetol kan, ved dens hemmende effekt på inosinmonofosfatdehydrogenase, interferere med metabolismen av azatioprin og muligens gi akkumulasjon av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), som har vært assosiert med myelotoksitet hos pasienter behandlet med azatioprin. Bruk av pegylerte alfainterferoner og Rebetol samtidig med azatioprin bør unngås. I enkelte tilfeller, der nytten av samtidig behandling med Rebetol og azatioprin oppveier en mulig risiko, anbefales nøye hematologisk overvåking ved samtidig bruk av azatioprin for å identifisere tegn på myelotoksitet, og behandling med disse legemidlene skal da avsluttes (se pkt. 4.4).

Ingen interaksjonsstudier er utført med Rebetol og andre legemidler, bortsett fra peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b og antacida.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble oppdaget mellom Rebetol og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i en flerdosefarmakokinetikkstudie.

#### *Antacida*

Biotilgjengeligheten av Rebetol 600 mg ble redusert ved samtidig administrering av et antacidum inneholdende magnesium, aluminium og simetikon;  $AUC_{0-12}$  minsket med 14 %. Det er mulig den reduserte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av en forsinket passasje av Rebetol eller modifisert pH. Denne interaksjonen regnes ikke som klinisk relevant.

#### *Nukleosidanaloger*

Bruk av nukleosidanaloger, alene eller i kombinasjon med andre nukleosider har resultert i laktacidose. Farmakologisk sett øker Rebetol antall fosforylerte metabolitter av purinnukleosider *in vitro*. Denne aktiviteten kan potensere risikoen for laktacidose induert av purinnukleosidanaloger (f.eks. didanosin eller abacavir). Samtidig administrasjon av Rebetol og didanosin er ikke anbefalt. Mitokondriell toksisitet, spesielt laktacidose og pankreatitt, noen av dem fatale, er blitt rapportert (se pkt. 4.4).

En forverring av anemi forårsaket av Rebetol er rapportert når zidovudin er en del av regimet brukt til HIV-behandling, selv om den eksakte mekanismen må undersøkes nærmere. Samtidig bruk av Rebetol og zidovudin er ikke anbefalt pga. økt risiko for anemi (se pkt. 4.4). Man bør vurdere å erstatte zidovudin i et kombinert antiretroviralt behandlingsregime (ART) dersom dette allerede er etablert. Dette er spesielt viktig hos pasienter med zidovudinindusert anemi i anamnesen.

På grunn av den lange halveringstiden kan muligheten for interaksjoner vedvare i inntil to måneder (fem halveringstider for Rebetol) etter avsluttet Rebetol-behandling (se pkt. 5.2).

Det finnes ingen tegn på at Rebetol interagerer med ikke-nukleosidreverstranskriptasehemmere eller proteasehemmere.

Motstridende funn er rapportert i litteraturen ved samtidig administrering av abacavir og Rebetol. Noen data viser til at pasienter med samtidig HIV-/HCV-infeksjon som får abacavirinneholdende ART, kan ha en risiko for lavere responsrate på behandling med pegylert interferon / Rebetol. Forsiktighet bør utvises når begge legemiddel gis samtidig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

#### *Kvinnelige pasienter*

Rebetol må ikke brukes av kvinner som er gravide (se pkt. 4.3 og 5.3). Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter (se pkt. 5.3). Rebetol-behandling må ikke initieres før en rapport på negativ graviditetstest foreligger rett før behandlingsstart. Fruktbare kvinner må bruke effektivt prevensjonsmiddel under behandlingen og i fire måneder etter at behandlingen er avsluttet; rutinemessige månedlige graviditetstester må tas i løpet av denne tiden. Dersom graviditet oppstår under behandlingen eller innen fire måneder etter avsluttet behandling, skal pasienten opplyses om Rebetols teratogene risiko for fosteret (se pkt. 4.4).

#### *Mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere*

Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos partnere av mannlige pasienter som bruker Rebetol (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3). Rebetol akkumuleres intracellulært og elimineres veldig langsomt fra kroppen. Det er ikke kjent om Rebetol i spermene vil utøve sine potensielle teratogene og gentoksiske effekter på det humane embryoet/fosteret. Selv om data fra cirka 300 graviditeter fulgt prospektivt, der far har vært eksponert for Rebetol, ikke har vist noen økt risiko for misdannelser sammenlignet med den generelle populasjonen og heller ingen spesifikke mønstre for misdannelse, må mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere i fruktbar alder rådes til å bruke et effektivt prevensjonsmiddel under



behandling med Rebetol og i syv måneder etter at behandlingen er avsluttet. Rutinemessige månedlige graviditetstester må foretas i løpet av denne tiden. Menn med gravide partnere må instrueres til å bruke kondom for å minimalisere risikoen for overføring av Rebetol til partneren.

### Graviditet

Rebetol er kontraindisert ved graviditet. Rebetol har i prekliniske studier vist seg å være teratogent og gentoksisisk (se pkt. 4.4 og 5.3).

### Amming

Det er ukjent om Rebetol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensialet for bivirkninger hos barn som ammes, må amming avsluttes før behandlingen settes i gang.

### Fertilitet

#### *Prekliniske data*

- Fertilitet: I dyrestudier medførte Rebetol reversible effekter på spermatogenesisen (se pkt. 5.3)
- Teratogenisitet: Signifikant teratogent og/eller embryocidalt potensiale som oppstår ved doser så lave som én tyvendedel av den anbefalte humane dosen, er vist for Rebetol i alle dyrearter der hvor adekvate studier er gjennomført (se pkt. 5.3).
- Gentoksisitet: Rebetol induserer gentoksisitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Rebetol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Andre legemidler brukt i kombinasjon med Rebetol kan imidlertid ha en slik effekt. Pasienter som blir trøtte, søvnige eller forvirret under behandlingen, bør advares mot å kjøre bil eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hemolytisk anemi som oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, er den mest fremtredende sikkerhetsutfordringen med Rebetol. Hemolytisk anemi assosiert med Rebetol kan føre til reduksjon av hjertefunksjon og/eller forverring av eksisterende hjertesykdom. Økning i urinsyre og indirekte bilirubinnivåer assosiert med hemolyse ble også observert hos noen pasienter.

Bivirkningene nevnt i dette avsnittet er i hovedsak hentet fra kliniske studier og/eller bivirkninger mottatt etter markedsføring da Rebetol ble brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.

Se korresponderende SPC for legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol for ytterligere bivirkninger rapportert for disse produktene.

### *Voksne*

#### *Kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b*

Sikkerheten til Rebetol-kapsler er vurdert ut ifra data fra fire kliniske studier hos pasienter som ikke tidligere har brukt interferon (interferonnaive pasienter): To studier undersøkte Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b, og to studier undersøkte Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b.

Pasienter som behandles med interferon alfa-2b og Rebetol etter tidligere tilbakefall fra interferonbehandling, eller som blir behandlet for en kortere periode, har sannsynligvis en bedre sikkerhetsprofil enn det som er beskrevet under.

## Bivirkninger hos voksne i tabellform

Bivirkningene oppført i **tabell 5** er basert på erfaring fra kliniske studier hos voksne naive pasienter behandlet i ett år og bruk etter markedsføring. Et visst antall bivirkninger som generelt tilskrives interferonbehandling, men som er rapportert i sammenheng med hepatitt C-behandling (i kombinasjon med Rebetol) er også oppført for referanse i **tabell 5**. I tillegg henvises det til preparatomtalene til peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b for bivirkninger som kan tilskrives monoterapi med interferoner. Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupperinger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) eller ikke kjent. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Tabell 5</b> Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Rebetol og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Virusinfeksjon, faryngitt
Vanlige:	Bakterieinfeksjon (inkludert sepsis), soppinfeksjon, influensa, luftveisinfeksjon, bronkitt, herpes simplex, sinusitt, otitis media, rhinitt, urinveisinfeksjon
Mindre vanlige:	Nedre luftveisinfeksjon
Sjeldne:	Lungebetennelse*
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Vanlige:	Uspesifisert neoplasme
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige:	Anemi, nøytropeni
Vanlige:	Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Svært sjeldne:	Aplastisk anemi*
Ikke kjent:	Ren erytroaplasi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Mindre vanlige:	Hypersensitivitet overfor legemidlet
Sjeldne:	Sarkoidose*, revmatoid artritt (ny eller forverret)
Ikke kjent:	Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom, systemisk lupus erytematosus, vaskulitt, akutte hypersensitivitetsreaksjoner inkludert urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylaksi
<b>Endokrine sykdommer</b>	
Vanlige:	Hypotyreoidisme, hypertyreoidisme
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalsemi, dehydrering, økt appetitt
Mindre vanlige:	Diabets mellitus, hypertriglyseridemi*
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Svært vanlige:	Depresjon, angst, emosjonell labilitet, insomni
Vanlige:	Selvordstanker, psykoser, aggressiv adferd, forvirring, agitasjon, sinne, endret sinnstemning, unormal adferd, nervøsitet, søvnforstyrrelse, nedsatt libido, apati, unormale drømmer, gråt
Mindre vanlige:	Selvordsforsøk, panikkanfall, hallusinasjon
Sjeldne:	Bipolare sykdommer*
Svært sjeldne:	Selvord*
Ikke kjent:	Drapstanker*, mani*, endring av mental tilstand

<b>Tabell 5</b> Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Rebetol og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet, munntørrehet, nedsatt konsentrasjon
Vanlige:	Amnesi, svekket hukommelse, synkope, migrene, ataksi, parestesi, dysfoni, smakstap, hypoestesi, hyperestesi, hypertoni, somnolens, redusert oppmerksomhet, tremor, dysgeusi
Mindre vanlige:	Nevropati, perifer nevropati
Sjeldne:	Anfall (kramper)*
Svært sjeldne:	Cerebrovaskulær blødning*, cerebrovaskulær iskemi*, encefalopati*, polyneuropati*
Ikke kjent:	Lammelse i ansikt, mononeuropatier
<b>Øyesykdommer</b>	
Vanlige:	Synsforstyrrelse, tåkesyn, konjunktivitt, øyeirritasjon, øyesmerter, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse, tørre øyne
Sjeldne:	Retinalblødninger*, retinopati (inkludert maculaødem)*, retinal arterieokklusjon*, retinal veneokklusjon*, optisk nevritt*, papillødem*, tap av synsskarphet eller synsfelt*, retinale eksudater*
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Vanlige:	Vertigo, nedsatt hørsel / hørselstap, tinnitus, øresmerter
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige:	Palpitasjon, takykardi
Mindre vanlige:	Hjerteinfarkt
Sjeldne:	Kardiomyopati, arytmi*
Svært sjeldne:	Hjerteiskemi*
Ikke kjent:	Perikardvæske*, perikarditt*
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige:	Hypotensjon, hypertensjon, rødme
Sjeldne:	Vaskulitt
Svært sjeldne:	Perifer iskemi*
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Svært vanlige:	Dyspné, hoste
Vanlige:	Epistakse, respiratorisk forstyrrelse, tetthet i luftveiene, tetthet i bihulene, nesetetthet, rhinoré, økt sekresjon i øvre luftveier, smerte i svelg og strupehode, tørrhoste
Svært sjeldne:	Lungeinfiltrater*, lungebetennelse*, interstitiell lungebetennelse*
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter
Vanlige:	Ulcerøs stomatitt, stomatitt, munnsår, kolitt, smerte i øvre høyre kvadrant, dyspepsi, gastroøsofageal refluks*, glossitt, keilitt, abdominal oppblåsthet, gingivalblødning, gingivitt, løs avføring, tannforstyrrelse, forstoppelse, flatulens
Mindre vanlige:	Pankreatitt, oral smerte
Sjeldne:	Iskemisk kolitt
Svært sjeldne:	Ulcerøs kolitt*
Ikke kjent:	Periodontale forstyrrelser, tannforstyrrelser, pigmentering av tungen
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige:	Leverforstørrelse, gulsott, hyperbilirubinemi*
Svært sjeldne:	Hepatotoksisitet (inkludert dødsfall)*

<b>Tabell 5</b> Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Rebetol og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige:	Alopesi, pruritus, tørr hud, utslett
Vanlige:	Psoriasis, forverret psoriasis, eksem, fotosensitivitetsreaksjoner, makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, nattsvette, hyperhidrose, dermatitt, akne, furunkel, erytem, urtikaria, hudforstyrrelse, blåmerke, økt svetting, unormal hårstruktur, neglforstyrrelse*
Sjeldne:	Kutan sarkoidose
Svært sjeldne:	Stevens-Johnsons syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme*
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, smerte i muskel og skjelett
Vanlige:	Artritt, ryggsmerte, muskelspasme, smerte i ekstremiteter
Mindre vanlige:	Skjelettsmerte, muskelsvakhet
Sjeldne:	Rabdomyolyse*, myositt*
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige:	Endret urineringsfrekvens, polyuri, unormal urin
Sjeldne:	Nyresvikt, nyreinsuffisiens*
Svært sjeldne:	Nefrotisk syndrom*
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Vanlige:	<u>Kvinner</u> : amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, dysmenoré, brystsmerte, ovarieforstyrrelse, vaginalforstyrrelse. <u>Menn</u> : impotens, prostatitt, erektil dysfunksjon. Seksuell dysfunksjon (ikke spesifisert)*
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige:	Fatigue, stivhet, pyreksi, influensalignende sykdom, asteni, irritabilitet
Vanlige:	Brystsmerte, ubehag i brystet, perifert ødem, sykdomsfølelse, føle seg unormal, tørste
Mindre vanlige:	Ansiktsødem,
<b>Undersøkelser</b>	
Svært vanlige:	Vekttap
Vanlige:	Bilyd i hjertet

\* Ettersom Rebetol alltid har blitt forskrevet sammen med et alfainterferonprodukt og de oppførte bivirkningene som er inkludert gjenspeiler erfaring etter markedsføring, er det ikke mulig å kvantifisere frekvensen eksakt. Frekvensen rapportert over er fra kliniske studier med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b (pegylert eller ikke-pegylert).

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon på > 4 g/dl ble sett hos 30 % av pasientene som ble behandlet med Rebetol og peginterferon alfa-2b, og hos 37 % av pasientene behandlet med Rebetol og interferon alfa-2b. Hemoglobinnivåer falt under 10 g/dl hos opptil 14 % av voksne pasienter og 7 % av barn og ungdom behandlet med Rebetol i kombinasjon med enten peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b.

De fleste tilfellene av anemi, nøytropeni og trombocytopeni var milde (WHO-grad 1 eller 2). Det var noen tilfeller av mer alvorlig nøytropeni hos pasienter som ble behandlet med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b (WHO-grad 3: 39 av 186 [21 %] og WHO-grad 4: 13 av 186 [7 %]). WHO-grad 3 av leukopeni ble også rapportert hos 7 % av denne behandlingsgruppen.

En økning i nivåer av urinsyre og indirekte bilirubin assosiert med hemolyse ble observert hos noen pasienter som ble behandlet med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske forsøk, men verdiene gikk tilbake til utgangsnivået fire uker etter avsluttet

behandling. Hos pasienter med forhøyede urinsyrenivåer utviklet svært få pasienter behandlet med kombinasjonen, klinisk urinsyregikt. Dette krevde ikke modifisering eller avslutning av behandlingen hos noen av pasientene.

#### *Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon*

Andre bivirkninger som er blitt rapportert med en frekvens på > 5 % i studier for pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon (som ikke ble rapportert hos pasienter med én infeksjon), og som fikk Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b, var: oral candidose (14 %), ervervet lipodystrofi (13 %), reduksjon i CD4-lymfocytter (8 %), redusert appetitt (8 %), økt gammaglutamyltransferase (9 %), ryggsmerte (5 %), økt amylase i blodet (6 %), økt melkesyre i blodet (5 %), cytolytisk hepatitt (6 %), økt lipase (6 %), smerte i armer og ben (6 %).

#### *Mitokondriell toksisitet*

Mitokondriell toksisitet og laktacidose er blitt rapportert hos HIV-positive pasienter som fikk NRTI-behandling og Rebetol for samtidig HCV-infeksjon (se pkt. 4.4).

#### *Laboratorieverdier for pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon*

Selv om hematologisk toksisitet av nøytropeni, trombocytopeni og anemi forekom oftere hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon, kunne flertallet håndteres med doseendring og krevde sjeldent tidlig seponering av behandling (se pkt. 4.4). Unormale hematologiske tilstander ble oftere rapportert hos pasienter som fikk Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b, sammenlignet med pasienter som fikk Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b. I Studie 1 (se pkt. 5.1) ble en reduksjon i absolutt nøytrofilitall under 500 celler/mm<sup>3</sup> sett hos 4 % (8/194) av pasientene og en reduksjon i blodplater under 50 000/mm<sup>3</sup> sett hos 4 % (8/194) av pasientene som fikk Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b. Anemi (hemoglobin < 9,4 g/dl) ble rapportert hos 12 % (23/194) av pasientene behandlet med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b.

#### *Reduksjon i CD4-lymfocytter*

Behandling med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b ble forbundet med en reduksjon i absolutt CD4+-celletall innen de første 4 ukene uten en reduksjon i prosentandel av CD4+-celler. Reduksjonen i CD4+-celletall var reversibel ved dosereduksjon eller behandlingsstopp. Bruken av Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b hadde ingen synlig negativ effekt på kontrollen av HIV-viremi under behandling eller oppfølging. Begrensede sikkerhetsdata (N = 25) er tilgjengelige hos pasienter med samtidig infeksjon med CD4+-celletall < 200/μl (se pkt. 4.4).

Se korresponderende SPC til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt og potensialet for overlappende toksisitet med Rebetol i kombinasjon med andre legemidler.

#### Pediatrik populasjon

##### *I kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

I en klinisk studie med 107 barn og ungdommer (3–17 år) som fikk kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b og Rebetol, var dosejusteringer nødvendig hos 25 % av pasientene, mest vanlig på grunn av anemi, nøytropeni og vekttap. Generelt var bivirkningsprofilen hos barn og ungdom lik den sett hos voksne, men veksthemming er spesifikt for barn. Under kombinasjonsbehandling med pegylert interferon alfa-2b og Rebetol i 48 uker ble veksthemming sett som resulterte i redusert høyde hos noen pasienter (se pkt. 4.4). Vekttap og veksthemming var svært vanlig under behandling (gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler på henholdsvis 15 persentiler og 8 persentiler ved slutten av behandlingen), og veksthastigheten var hemmet (< 3. persentil hos 70 % av pasientene).

Ved slutten av oppfølgingsperioden på 24 uker var gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler fortsatt på henholdsvis 3 persentiler og 7 persentiler, og 20 % av barna hadde fortsatt hemmet vekst (veksthastighet < 3. persentil). 94 av 107 barn ble med i en 5-årig oppfølgingsstudie. Effektene på vekst var mindre hos de barna som ble behandlet i 24 uker enn hos de som ble behandlet i 48 uker. Fra før behandling og til slutten av langtidsoppfølgingen blant barna

behandlet i 24 eller 48 uker, ble høyde-for-alderpersentilen redusert med henholdsvis 1,3 og 9,0 persentiler. 24 % av barna (11/46) behandlet i 24 uker og 40 % (19/48) av barna behandlet i 48 uker, hadde en reduksjon på >15 persentiler i høyde-for-alder fra før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien sammenlignet med baselinepersentiler før behandling. 11 % av barna (5/46) behandlet i 24 uker og 13 % av barna (6/48) behandlet i 48 uker, viste en reduksjon på > 30 persentiler i høyde-for-alder fra baseline før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien. Før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien var det for vekt en reduksjon på 1,3 og 5,5 i vekt-for-alder persentiler hos barn behandlet i henholdsvis 24 eller 48 uker. Før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien var det for BMI en reduksjon på 1,8 og 7,5 i vekt-for-alder persentiler hos barn behandlet i henholdsvis 24 eller 48 uker. Reduksjonen i gjennomsnittlig høydepersentil ved ett år av langtidsoppfølgingen var spesielt fremtredende hos barn i prepubertal alder. Reduksjon i høyde, vekt og BMI Z-verdi som ble observert under behandlingsfasen sammenlignet med en normativ populasjon, ble ikke fullstendig reversert ved slutten av langtidsoppfølgingsstudien av barn behandlet i 48 uker (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene i behandlingsfasen av denne studien hos alle pasienter var pyreksi (80 %), hodepine (62 %), nøyropeni (33 %), tretthet (30 %), anoreksi (29 %) og erytem på injeksjonsstedet (29 %). Kun 1 pasient avsluttet behandling som følge av en bivirkning (trombocytopeni). De fleste bivirkningene rapportert i denne studien, var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 7 % (8/107) av alle pasientene og inkluderte smerte på injeksjonsstedet (1 %), smerte i ekstremiteter (1 %), hodepine (1 %), nøyropeni (1 %) og pyreksi (4 %). Viktige behandlingsrelaterte bivirkninger som oppstod i denne pasientpopulasjonen, var nervøsitet (8 %), aggresjon (3 %), sinne (2 %), depresjon/depressivt humør (4 %) og hypotyreoidisme (3 %), og 5 pasienter fikk levotyroxinbehandling for hypotyreoidisme / forhøyet TSH.

#### *Kombinasjonsbehandling med interferon alfa-2b*

I kliniske undersøkelser med 118 barn og ungdommer i alderen 3 til 16 år behandlet med interferon alfa-2b og Rebetol i kombinasjonsbehandling, avsluttet 6 % behandlingen på grunn av bivirkninger. Generelt var bivirkningsprofilen hos den begrensede barne- og ungdomspopulasjonen som ble undersøkt, tilsvarende den som ble sett hos voksne. Dette var på tross av en bekymring spesifikk for barn vedrørende veksthemming, som reduksjon i høydepersentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 9 persentil) og vektpersentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 13 persentil) sett under behandling. Innen den 5 år lange oppfølgingsfasen hadde barna en gjennomsnittlig høyde på 44. persentil, som var lavere enn medianen i normalbefolkningen og lavere enn den gjennomsnittlige høyden ved utgangspunktet (48. persentil). 20 av 97 barn (21 %) hadde en reduksjon i høydepersentil som var > 15. Av disse hadde 10 av de 20 barna en reduksjon i sin høydepersentil som var > 30 fra starten av behandlingen til slutten av den lange oppfølgingsperioden (opp til 5 år). Data for endelig høyde ved voksen alder som var tilgjengelig for 14 av barna, viste at 12 av disse fortsatt hadde et høydeavvik på > 15 persentiler 10 til 12 år etter avsluttet behandling. I løpet av kombinasjonsbehandlingen med interferon alfa-2b og Rebetol i opp til 48 uker ble det observert vekstreduksjon som resulterte i redusert endelig høyde hos noen pasienter. Reduksjonen i gjennomsnittlig persentilhøyde fra utgangspunktet til slutten av oppfølgingsperioden var mest fremtredende hos prepubertale barn (se pkt. 4.4).

Videre ble selvmordstanker eller -forsøk hyppigere rapportert sammenlignet med voksne pasienter (2,4 % versus 1 %) under behandling og i løpet av 6 måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Som hos voksne pasienter opplevde også barn og ungdom andre psykiatriske bivirkninger (f.eks. depresjon, emosjonell labilitet og somnolens) (se pkt. 4.4). I tillegg forekom reaksjoner på injeksjonsstedet, pyreksi, anoreksi, oppkast og emosjonell labilitet hyppigere hos barn og ungdom sammenlignet med voksne. Dosejusteringer var nødvendig hos 30 % av pasientene, vanligst grunnet anemi og nøyropeni.

#### Bivirkninger i pediatrik populasjon i tabellform

Rapporterte bivirkninger oppført i **tabell 6** er basert på erfaring fra de to kliniske multisenterstudiene med barn og ungdom som bruker Rebetol med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Innenfor hvert organsystem er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupperinger:

svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Tabell 6</b> Bivirkninger rapportert som svært vanlige, vanlige og mindre vanlige i kliniske studier med barn og ungdom med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.	
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Virusinfeksjon, faryngitt
Vanlige:	Soppinfeksjon, bakterieinfeksjon, lungeinfeksjon, nasofaryngitt, streptokokkfaryngitt, otitis media, sinusitt, tannabscesser, influensa, oral herpes, herpes simplex, urinveisinfeksjon, vaginitt, gastroenteritt
Mindre vanlige:	Pneumoni, askaridose, enterobidose, herpes zoster, cellulitt
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Vanlige:	Uspesifisert neoplasme
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige:	Anemi, nøyтроpeni
Vanlige:	Trombocytopeni, lymfadenopati
<b>Endokrine sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Hypotyreoidisme
Vanlige:	Hypertyreoidisme, virilisme
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Anoreksi, økt appetitt, redusert appetitt
Vanlige:	Hypertriglyseridemi, hyperurikemi
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Svært vanlige:	Depresjon, insomni, emosjonell labilitet
Vanlige:	Selvordstanker, aggresjon, forvirring, følelsesmessig ustabil, forstyrrelse i oppførsel, agitasjon, somnambulisme, angst, humørforandring, rastløshet, nervøsitet, søvnforstyrrelse, unormale drømmer, apati
Mindre vanlige:	Unormal oppførsel, depressivt humør, følelsesmessig forstyrrelse, frykt, mareritt
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet
Vanlige:	Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, nedsatt konsentrasjon, somnolens, nedsatt konsentrasjon, dårlig søvnkvalitet
Mindre vanlige:	Nevralgi, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet
<b>Øyesykdommer</b>	
Vanlige:	Konjunktivitt, øyesmerter, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse
Mindre vanlige:	Konjunktival hemoragi, øyepruritus, keratitt, tåkesyn, fotofobi
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Vanlige:	Vertigo
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige:	Takykardi, palpitasjon
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige:	Blekhet, rødme
Mindre vanlige:	Hypotensjon
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Vanlige:	Dyspné, takypné, epistakse, hoste, nesetetthet, irritasjon i nese, rhinoré, nysing, smerte i svelg og strupehode
Mindre vanlige:	Pipende pust, ubehag i nesen

<b>Tabell 6</b> Bivirkninger rapportert som svært vanlige, vanlige og mindre vanlige i kliniske studier med barn og ungdom med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.	
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Abdominalsmerte, øvre abdominalsmerte, oppkast, diaré, kvalme
Vanlige:	Munnsår, ulcerøs stomatitt, stomatitt, aftøs stomatitt, dyspepsi, keilose, glossitt, gastroøsofageal refluks, rektalforstyrrelse, gastrointestinal forstyrrelse, forstoppelse, løs avføring, tannsmerte, tannforstyrrelse, ubehag i magen, smerte i munnen
Mindre vanlige:	Gingivitt
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige:	Unormal leverfunksjon
Mindre vanlige:	Leverforstørrelse
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige:	Alopeci, utslett
Vanlige:	Pruritus, fotosensitivitetsreaksjon, makulopapuløst utslett, eksem, hyperhidrose, akne, hudforstyrrelse, neglforstyrrelse, hudmisfarging, tørr hud, erytem, blåmerke
Mindre vanlige:	Pigmenteringsforstyrrelse, atopisk dermatitt, hudavflassing
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, smerte i muskel og skjelett
Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, ryggsmerte, muskelkontraksjon
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige:	Enurese, urineringsforstyrrelse, urininkontinens, proteinuri
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Vanlige:	<u>Jenter</u> : amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, vaginalforstyrrelse. <u>Gutter</u> : testikkelsmerte
Mindre vanlige:	<u>Jenter</u> : dysmenoré
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige:	Fatigue, stivhet, pyreksi, influensalignende sykdom, asteni, sykdomsfølelse, irritabilitet
Vanlige:	Brystsmerte, ødem, smerte, føle seg kald
Mindre vanlige:	Ubehag i brystet, ansiktssmerte
<b>Undersøkelser</b>	
Svært vanlige:	Redusert veksthastighet (reduert høyde og/eller vekt for alderen)
Vanlige:	Økning av tyreoidestimulerende hormon i blod, økning av tyreoglobulin
Mindre vanlige:	Positiv for antityreoidantistoff
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>	
Vanlige:	Hudflerrer
Mindre vanlige:	Kontusjon

De fleste endringene i laboratorieverdiene i kliniske studier med Rebetol / peginterferon alfa-2b var milde eller moderate. Redusert hemoglobin, hvite blodceller, blodplater, nøytrofile og økning i bilirubin kan kreve dosereduksjon eller seponering (se pkt. 4.2). Under en klinisk studie med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b ble det sett endringer i laboratorieverdier hos noen pasienter, som returnerte til utgangsnivåer innen få uker etter behandlingsslutt.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å



melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

I kliniske studier med Rebetol brukt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b, var den maksimale overdosen som ble rapportert, 10 g Rebetol (50 x 200 mg kapsler) og 39 MIE interferon alfa-2b (13 subkutane injeksjoner på 3 MIE hver) tatt på en dag av en pasient ved et selvmordsforsøk. Pasienten lå til observasjon i to dager på overvåkingen, og i løpet av denne tiden ble det ikke observert bivirkninger etter overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, nukleosider og nukleotider eksklusive reverstranskriptasehemmere, ATC-kode: J05A B04.

#### Virkningsmekanisme

Ribavirin (Rebetol) er en syntetisk nukleosidanalogue som har vist aktivitet *in vitro* mot visse RNA- og DNA-virus. Mekanismen for hvordan Rebetol i kombinasjon med andre legemidler utøver sin effekt ved hepatitt C, er ukjent. Orale formuleringer av Rebetol-monoterapi har blitt undersøkt som behandling ved kronisk hepatitt C i flere kliniske studier. Resultatet av disse undersøkelsene viste at Rebetol-monoterapi ikke hadde noen effekt på eliminasjonen av hepatittvirus (HCV-RNA) eller på forbedring av leverhistologi etter 6 til 12 måneders behandling og 6 måneders oppfølging.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Rebetol i kombinasjon med direktevirkende antivirale legemidler (DAA):

Se SPC for korresponderende DAA for en fullstendig beskrivelse av de kliniske dataene ved en slik kombinasjon.

Kun beskrivelse av bruken av Rebetol fra den opprinnelige utviklingen med (peg)interferon alfa-2b er omtalt i denne SPC-en.

Kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b:

Bruken av Rebetol i kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b ble undersøkt i flere kliniske studier. Inkluderte pasienter til disse studiene hadde kronisk hepatitt C bekreftet ved positiv HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR)-test (> 30 IE/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose av kronisk hepatitt uten noen annen kjent årsak til kronisk hepatitt og unormal ALAT i serum.

#### *Naive pasienter*

Tre studier undersøkte bruken av interferon hos naive pasienter, to med Rebetol + interferon alfa-2b (C95-132 og I95-143) og en med Rebetol + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). I alle studiene varte behandlingen i ett år etterfulgt av seks måneders oppfølging. Den vedvarende behandlingsresponsen på slutten av oppfølgingsperioden var signifikant økt når Rebetol ble gitt i tillegg til interferon alfa-2b (41 % vs. 16 %,  $p < 0,001$ ).

I de kliniske studiene C95-132 og I95-143, viste Rebetol + interferon alfa-2b kombinasjonsbehandling seg å være signifikant mer effektivt enn interferon alfa-2b monoterapi (fordobling i vedvarende respons). Kombinasjonsbehandling reduserte også andelen som fikk tilbakefall. Dette gjaldt alle hepatitt C-genotyper, spesielt genotype 1, hvor andelen som fikk tilbakefall, ble redusert med 30 % sammenlignet med interferon alfa-2b-monoterapi.

I den kliniske studien C/I98-580 ble 1530 naive pasienter behandlet i ett år med et av de følgende kombinasjonsregimene:

- Rebetol (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) (n = 511).
- Rebetol (1000/1200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke i en måned etterfulgt av 0,5 mikrogram/kg/uke i 11 måneder) (n = 514).
- Rebetol (1000/1200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE tre ganger i uken) (n = 505).

I denne studien var kombinasjonen av Rebetol og peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) signifikant mer effektiv enn kombinasjonen av Rebetol og interferon alfa-2b, spesielt hos pasienter infisert med genotype 1. Vedvarende behandlingsrespons ble vurdert ut fra responsraten seks måneder etter avsluttet behandling.

Hepatitt C-genotype og utgangsverdien av virusmengde er prognostiske faktorer, som det er kjent at påvirker responsraten. Responsraten i denne studien viste seg imidlertid også å være avhengig av Rebetol-dosen som ble gitt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. For de pasienter som fikk > 10,6 mg/kg Rebetol (800 mg dose til en normalpasient på 75 kg), uavhengig av genotype eller virusmengde, viste det seg at responsraten var signifikant høyere enn hos de pasientene som fikk ≤ 10,6 mg/kg Rebetol (**tabell 7**), mens responsraten hos pasienter som fikk > 13,2 mg/kg Rebetol, var enda høyere.

<b>Tabell 7</b> Vedvarende responsrater av Rebetol + peginterferon alfa-2b (med hensyn på Rebetol-dose [mg/kg], genotype og virusmengde)				
<b>HCV-genotype</b>	<b>Rebetol-dose (mg/kg)</b>	<b>P 1,5/R</b>	<b>P 0,5/R</b>	<b>I/R</b>
<b>Alle genotyper</b>	<b>Alle</b>	<b>54 %</b>	<b>47 %</b>	<b>47 %</b>
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
<b>Genotype 1</b>	<b>Alle</b>	<b>42 %</b>	<b>34 %</b>	<b>33 %</b>
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotype 1 ≤ 600 000 IE/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600 000 IE/ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
<b>Genotype 2/3</b>	<b>Alle</b>	<b>82 %</b>	<b>80 %</b>	<b>79 %</b>
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Rebetol (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg)

P0,5/R Rebetol (1000/1200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 til 0,5 mikrogram/kg)

I/R Rebetol (1000/1200 mg) + interferon alfa-2b (3 MIE)

I en separat studie fikk 224 pasienter med genotype 2 eller 3 peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg subkutant en gang i uken i kombinasjon med ribavirin 800 mg–1400 mg peroralt i 6 måneder (basert på kroppsvekt fikk kun tre pasienter som veide > 105 kg, dosen på 1400 mg) (**tabell 8**). Tjuefire % hadde brodannende fibrose eller cirrhose (Knodell 3/4).

<b>Tabell 8.</b> Virologisk respons ved behandlingsslutt, vedvarende virologisk respons og tilbakefall i forhold til Hepatitt C-genotype og virusmengde*			
	Rebetol 800–1400 mg/dag pluss peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg én gang i uken		
	Behandlingsslutt Respons	Vedvarende virologisk respons	Tilbakefall
<b>Alle pasienter</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 IE/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IE/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
<b>HCV 3</b>	<b>93 % (169/182)</b>	<b>79 % (143/182)</b>	<b>14 % (24/166)</b>
≤ 600 000 IE/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IE/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

\* Enhver pasient med et ikke-detekterbart HCV-RNA-nivå ved oppfølgingsbesøket i uke 12, og manglende data ved oppfølgingsbesøket i uke 24 ble ansett som en vedvarende responder. Enhver pasient med manglende data ved og etter oppfølgingsbesøket i uke 12 ble ansett å være en ikke-responder ved oppfølgingsbesøket i uke 24.

Behandlingen med 6 måneders varighet i denne studien ble bedre tolerert enn ettårsbehandlingen i den pivotale kombinasjonsstudien; for behandlingsavbrudd 5 % mot 14 %, og doseendring 18 % mot 49 %.

I en ikke-komparativ studie fikk 235 pasienter med genotype 1 og lav virusmengde (< 600 000 IE/ml) peginterferon alfa-2b, 1,5 mikrogram/kg subkutant, en gang i uken, i kombinasjon med vektjustert Rebetol. Total vedvarende responsrate etter 24 ukers behandlingsvarighet var 50 %. Førtien prosent av pasientene (97/235) hadde ikke-detekterbare plasma-HCV-RNA-nivåer i uke 4 og uke 24 av behandlingen. I denne undergruppen var det en vedvarende virologisk responsrate på 92 % (89/97). Den høye vedvarende responsraten i denne undergruppen av pasienter ble sett i en interimanalyse (n = 49) og er bekreftet prospektivt (n = 48).

Begrensede historiske data indikerer at behandling i 48 uker kan være forbundet med en høyere vedvarende responsrate (11/11) og med en lavere risiko for tilbakefall (0/11 sammenlignet med 7/96 etter 24 ukers behandling).

En stor randomisert studie sammenlignet sikkerhet og effekt av behandling i 48 uker med to peginterferon alfa-2b / Rebetol-regimer (peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg og 1,0 mikrogram/kg subkutant en gang ukentlig, begge i kombinasjon med Rebetol 800 til 1400 mg peroralt daglig [delt på to doser]) og peginterferon alfa-2a 180 mikrogram subkutant en gang ukentlig med ribavirin 1000 til 1200 mg peroralt daglig (delt på to doser) hos 3070 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitt C-genotype 1. Behandlingsrespons ble målt som vedvarende virologisk respons (SVR), som defineres som ikke-detekterbar HCV-RNA ved uke 24 etter behandling (se **tabell 9**).

**Tabell 9** Virologisk respons ved behandlingssuke 12, respons ved behandlingsslutt, tilbakefallsrate\* og vedvarende virologisk respons (SVR)

Behandlingsgruppe	% (antall) pasienter		
	peginterferon alfa-2b 1,5 mikrog./kg + Rebetol	peginterferon alfa-2b 1,0 mikrog./kg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 mikrog. + ribavirin
Ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingssuke 12	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Respons ved behandlingsslutt*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)

Tilbakefall*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR hos pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsuke 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

\*HCV-RNA PCR analyse med en nedre kvantitetsgrense på 27 IE/ml

Manglende tidlig virologisk respons ved behandlingsuke 12 (detekterbar HCV-RNA med en  $< 2 \log_{10}$  reduksjon fra utgangspunktet) var et kriterium for seponering av behandling.

I alle tre behandlingsgruppene var vedvarende virologiske responsrater like. Hos pasienter med afrikansk-amerikansk opprinnelse (som er kjent for å være en dårlig prognostisk faktor for å bli kvitt HCV) resulterte behandling med peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg) / Rebetol i kombinasjonsbehandling i en høyere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med peginterferon alfa-2b 1,0 mikrogram/kg dose. Med peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg pluss Rebetol-dose var vedvarende virologiske responsrater lavere hos pasienter med cirrhose, hos pasienter med normale ALAT-nivåer, hos pasienter med virusmengde  $> 600\,000$  IE/ml før behandling og hos pasienter  $> 40$  år. Kaukasiske pasienter hadde en høyere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med de afrikansk-amerikanske. Blant pasientene med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt var tilbakefallsraten 24 %.

#### *Forutsigbarhet av vedvarende virologisk respons hos naive pasienter*

Virologisk respons ved uke 12 er definert som en reduksjon i virusmengde på minimum 2-log eller ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA. Virologisk respons ved uke 4 er definert som en reduksjon i virusmengde på minimum 1-log eller ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA. Disse tidspunktene (behandlingsuke 4 og behandlingsuke 12) har vist seg å være gode indikatorer på vedvarende respons (**tabell 10**).

<b>Tabell 10</b> Forventet verdi av virologisk respons under behandling med peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg / Rebetol 800–1400 mg i kombinasjonsbehandling.						
	Negativ			Positiv		
	Ingen respons ved behandlings-uke	Ingen vedvarende respons	Forventet verdi	Respons ved behandlings-uke	Vedvarende respons	Forventet verdi
<b>Genotype 1*</b>						
<b>Ved uke 4*** (n = 950)</b>						
negativ HCV-RNA	834	539	<b>65 %</b> (539/834)	116	107	<b>92 %</b> (107/116)
negativ HCV-RNA eller $\geq 1$ log reduksjon i virusmengde	220	210	<b>95 %</b> (210/220)	730	392	<b>54 %</b> (392/730)
<b>Ved uke 12*** (n = 915)</b>						
negativ HCV-RNA	508	433	<b>85 %</b> (433/508)	407	328	<b>81 %</b> (328/407)

negativ HCV-RNA eller $\geq 2$ log reduksjon i virusmengde	206	205	N/A <sup>†</sup>	709	402	<b>57 %</b> (402/709)
<b>Genotype 2, 3**</b>						
<b>Ved uke 12 (n = 215)</b>						
negativ HCV-RNA eller $\geq 2$ log reduksjon i virusmengde	2	1	<b>50 %</b> (1/2)	213	177	<b>83 %</b> (177/213)

\* Genotype 1 behandles i 48 uker.

\*\* Genotype 2, 3 behandles i 24 uker.

\*\*\* De presenterte resultatene er fra et bestemt tidspunkt. Pasientens resultat for uke 4 eller uke 12 kan være manglende eller annerledes.

<sup>†</sup> Disse kriteriene ble brukt i protokollen: Dersom HCV-RNA er positiv ved uke 12 og  $< 2\log_{10}$  reduksjon fra utgangspunktet, seponeres pasientens behandling. Dersom HCV-RNA er positiv ved uke 12 og  $> 2\log_{10}$  reduksjon fra utgangspunktet, re-testes HCV-RNA ved uke 24 og dersom positiv, seponeres pasientens behandling.

#### Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

To studier er blitt utført hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon. Behandlingsresponsen i begge disse studiene er presentert i **tabell 11**. Studie 1 (RIBAVIRIC, P01017) var en randomisert, multisenterstudie som inkluderte 412 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten Rebetol (800 mg/dag) pluss peginterferon alfa-2b (1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{uke}$ ) eller Rebetol (800 mg/dag) pluss interferon alfa-2b (3MIU TIW) i 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder. Studie 2 (P02080) var en randomisert, enkeltcenterstudie som inkluderte 95 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten Rebetol (800–1200 mg/dag basert på vekt) pluss peginterferon alfa-2b (100 eller 150  $\mu\text{g}/\text{uke}$ , basert på vekt) eller Rebetol (800–1200 mg/dag, basert på vekt) pluss interferon alfa-2b (3 MIE TIW). Behandlingsvarigheten var 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder, unntatt for pasienter infisert med genotype 2 eller 3 og virusmengde  $< 800\,000$  IE/ml (Amplicor), som ble behandlet i 24 uker med en 6 måneders oppfølgingsperiode.

<b>Tabell 11</b> Vedvarende virologisk respons basert på genotype etter Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon						
	Studie 1 <sup>1</sup>			Studie 2 <sup>2</sup>		
	Rebetol (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrog./kg/uke)	Rebetol (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-verdi <sup>a</sup>	Rebetol (800–1200 mg/dag) <sup>d</sup> + peginterferon alfa-2b (100 eller 150 <sup>c</sup> mikrog./uke)	Rebetol (800–1200 mg) <sup>d</sup> + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-verdi <sup>b</sup>
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = millioner internasjonale enheter, TIW = tre ganger i uken.

a: p-verdi basert på Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-verdi basert på chi-square-test.

c: pasienter  $< 75$  kg fikk 100 mikrog./uke peginterferon alfa 2-b og pasienter  $\geq 75$  kg fikk 150 mikrog./uke peginterferon

alfa 2-b.

d: Rebetol-dose var 800 mg for pasienter < 60 kg, 1000 mg for pasienter 60–75 kg, og 1200 mg for pasienter > 75 kg.

<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.

### Histologisk respons

Leverbiopsier ble tatt før og etter behandling i Studie 1 og var tilgjengelig for 210 av de 412 pasientene (51 %). Både Metavir-skåren og Ishak-graden ble redusert blant pasientene behandlet med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b. Denne nedgangen var signifikant blant respondere (-0,3 for Metavir og -1,2 for Ishak) og stabil (-0,1 for Metavir og -0,2 for Ishak) blant ikke-respondere. Når det gjelder aktivitet, viste ca. en tredjedel av pasientene med vedvarende respons en bedring, og ingen ble dårligere. I denne studien ble det ikke sett noen bedring av fibrose. Steatose ble signifikant bedre hos pasienter infisert med HCV-genotype 3.

### Tidligere behandlede pasienter

- Rebehandling av pasienter med tidligere behandlingssvikt (pasienter med tilbakefall og ikke-respons) med peginterferon alfa-2b i kombinasjon med Rebetol:

I en ikke-komparativ studie ble 2293 pasienter med moderat til alvorlig fibrose, med tidligere behandlingssvikt med kombinasjonen alfainterferon/ribavirin, rebehandlet med 1,5 mikrogram/kg peginterferon alfa-2b subkutant én gang i uken, i kombinasjon med vektjustert Rebetol. Tidligere behandlingssvikt ble definert som tilbakefall eller ikke-respons (positiv HCV-RNA i slutten av minst 12 ukers behandling).

Pasienter som var HCV-RNA-negative i behandlingsuke 12 fortsatte behandling i 48 uker og ble fulgt opp i 24 uker etter behandling. Respons uke 12 ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA etter 12 uker med behandling. Vedvarende virologisk respons (SVR) er definert som ikke-detekterbar HCV-RNA 24 uker etter behandling (**tabell 12**).

**Tabell 12** Responsfrekvens på rebehandling hos pasienter med tidligere behandlingssvikt

	Pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA i behandlingsuke 12 og SVR ved rebehandling				Total populasjon*
	interferon alfa / ribavirin		peginterferon alfa / ribavirin		
	Respons uke 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% KI	Respons uke 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% KI	SVR % (n/N) 99 % KI
Totalt	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Tidligere respons					
Tilbakefall	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
Genotype 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
Genotype 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
NR	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 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotype 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 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotype 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
Genotype					

1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 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
META VIR Fibrose-grad					
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
Utgangsverdi virusmengde					
HVL (>600 000 IE/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 (239/1441) 14,1; 19,1
LVL (≤600 000 IE/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

NR: Ikke-responder definert som positiv serum/plasma-HCV-RNA ved slutten av minst 12 ukers behandling.

Plasma-HCV-RNA måles med en forskningsbasert kvantitativ polymerase chain reaction assay ved et sentralt laboratorium

\*Intent to treat-populasjonen inkluderer 7 pasienter hvor minimum 12 uker av tidligere behandling ikke kunne verifiseres.

Totalt hadde ca. 36 % (821/2286) av pasientene ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA i plasma i uke 12 av behandlingen, målt ved bruk av en forskningsbasert test (deteksjonsgrense 125 IE/ml). I denne undergruppen var vedvarende virologisk responsrate 56 % (463/823). For pasienter med tidligere behandlingssvikt med ikke-pegylert interferon eller pegylert interferon og som var negative i uke 12, var vedvarende responsrate henholdsvis 59 % og 50 %. Av 480 pasienter med > 2 log virusreduksjon, men med detekterbart virus i uke 12, fortsatte totalt 188 pasienter med behandling. Hos disse pasientene var vedvarende virologisk respons (SVR) 12 %.

Det var lavere sannsynlighet for at ikke-respondere på tidligere behandling med pegylert interferon-alfa/ribavirin oppnådde en uke 12-respons på rebehandling, sammenlignet med ikke-respondere på ikke-pegylert interferon-alfa/ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Hvis en uke 12-respons ble oppnådd, var det likevel liten forskjell i SVR uavhengig av tidligere behandling eller tidligere respons.

- Rebehandling av pasienter med tilbakefall etter kombinasjonsbehandling med Rebetol og interferon alfa-2b

To studier undersøkte bruken av Rebetol + interferon alfa-2b kombinasjonsbehandling hos pasienter med tilbakefall (C95-144 og I95-145); 345 pasienter med kronisk hepatitt som fikk tilbakefall etter forrige interferonbehandling, ble behandlet i seks måneder etterfulgt av seks måneders oppfølging. Kombinasjonsbehandling med Rebetol + interferon alfa-2b resulterte i en vedvarende virologisk respons som var ti ganger høyere enn den med interferon alfa-2b alene (49 % vs 5 %,  $p < 0,0001$ ). Denne fordelingen ble oppnådd uavhengig av standardmarkører for responsen på interferon alfa-2b, som for eksempel virusnivå, hepatitt C-genotype og histologisk fase.

#### Effektdata over lengre tid – Voksne

To store langtidsoppfølgingsstudier inkluderte 1071 pasienter og 567 pasienter etter behandling i tidligere studier med henholdsvis ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten Rebetol) og pegylert interferon alfa-2b (med eller uten Rebetol). Hensikten med studiene var å evaluere varighet av vedvarende virologisk respons og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater. Minst 5 års langtidsoppfølging var fullført etter behandling hos henholdsvis 462 pasienter og

327 pasienter. Henholdsvis tolv av 492 vedvarende respondere og kun 3 av 366 vedvarende respondere fikk tilbakefall i disse studiene.

Kaplan-Meier-estimatet for fortsatt vedvarende respons over 5 år er 97 % (95 % KI: 95–99 %) for pasienter som får ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten Rebetol), og 99 % (95 % KI: 98–100 %) for pasienter som får pegylert interferon alfa-2b (med eller uten Rebetol).

Vedvarende virologisk respons etter behandling av kronisk HCV med interferon alfa-2b (pegylert og ikke-pegylert, med eller uten Rebetol) resulterer i langvarig fravær av viruset hvilket medfører sanering av den hepatiske infeksjonen og klinisk "helbredelse" av kronisk HCV. Dette utelukker imidlertid ikke forekomsten av hepatiske tilfeller hos pasienter med cirrhose (inklusive hepatokarsinom).

### Pediatrik populasjon

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

Barn og ungdom fra 3 til 17 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbar HCV-RNA ble inkludert i en multisenterstudie og fikk Rebetol 15 mg/kg per dag pluss pegylert interferon alfa-2b 60 mikrogram/m<sup>2</sup> en gang ukentlig i 24 eller 48 uker, basert på HCV-genotype og virusmengde ved utgangspunktet. Alle pasientene skulle følges i 24 uker etter behandlingsslutt. Totalt 107 pasienter fikk behandling, derav 52 % jenter, 89 % kaukasiere, 67 % med HCV-genotype 1 og 63 % < 12 år. Studiepopulasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. På grunn av manglende data hos barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensial for bivirkninger må nytte/risiko ved kombinasjonen av Rebetol og peginterferon alfa-2b vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Studieresultatene er oppsummert i **tabell 13**.

<b>Tabell 13</b> Vedvarende virologiske responsrater (n <sup>a,b</sup> (%)) hos tidligere ubehandlede barn og ungdom etter genotype og behandlingsvarighet – Alle pasienter n = 107		
	<b>24 uker</b>	<b>48 uker</b>
Alle Genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Behandlingsrespons ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA 24 uke etter behandling, nederste deteksjonsgrense = 125 IE/ml.

b: n = antall respondere / antall pasienter med en gitt genotype og bestemt behandlingsvarighet.

c: Pasienter med genotype 3 og lav virusmengde (< 600 000 IE/ml) ble behandlet i 24 uker, mens de med genotype 3 og høy virusmengde (≥ 600 000 IE/ml) ble behandlet i 48 uker.

##### *Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b*

Barn og ungdom fra 3 til 16 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbart HCV-RNA (målt ved et sentralt laboratorium med en forskningsbasert RT-PCR-analyse) ble inkludert i to multisenterundersøkelser og fikk Rebetol 15 mg/kg per dag pluss interferon alfa-2b 3 MIE/m<sup>2</sup> tre ganger per uke i ett år, etterfulgt av 6 måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Totalt 118 pasienter ble inkludert: 57 % gutter, 80 % kaukasiere og 78 % genotype 1, 64 % ≤ 12 år. Den inkluderte populasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. I de to multisenterstudiene var de vedvarende virologiske responsratene hos barn og ungdom tilsvarende ratene hos voksne. På grunn av mangel på data i disse to multisenterstudiene med barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensial for bivirkninger må nytte/risiko av kombinasjonen av Rebetol og interferon alfa-2b vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Studieresultatene er oppsummert i **tabell 14**.



<b>Tabell 14</b> Vedvarende virologisk respons hos tidligere ubehandlede barn og ungdom	
	<b>Rebetol 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 ganger i uken</b>
Total respons <sup>a</sup> (n = 118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

\*Antall (%) pasienter

<sup>a</sup>Definert som HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense til en forskningsbasert RT-PCR-analyse ved behandlingsslutt og under oppfølgingsperioden.

### Effektdata over lengre tid

#### *Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

En femårig langtids-, observasjons- og oppfølgingsstudie inkluderte 94 pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C i en multisenterstudie etter behandling. Av disse var 63 vedvarende respondere. Hensikten med studien var å evaluere årlig varighet av vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater hos pasienter som var vedvarende respondere 24 uker etter den 24 eller 48 uker lange behandlingen med peginterferon alfa-2b og ribavirin. Etter 5 år fullførte 85 % (80/94) av alle de inkluderte barna og 86 % (54/63) av de vedvarende responderne hele studien. Ingen av de pediatriske pasientene med SVR fikk tilbakefall under den 5-årige oppfølgingsstudien.

#### *Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

En femårig langtids-, observasjons- og oppfølgingsstudie inkluderte 97 barn med kronisk hepatitt C etter behandling i de to tidligere nevnte multisenterstudiene. 70 % (68/97) av alle inkluderte pasienter fullførte denne studien hvorav 75 % (42/56) var vedvarende respondere. Hensikten med studien var å årlig evaluere holdbarheten av vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater hos pasienter som var vedvarende respondere 24 uker etter den 48 uker lange behandlingen med interferon alfa-2b og ribavirin. Alle utenom ett av barna forble vedvarende virologiske respondere under langtidsoppfølging etter fullført behandling med interferon alfa-2b og ribavirin. Kaplan-Meier estimatet for fortsatt vedvarende respons over 5 år er 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] for barn behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. I tillegg beholdt 98 % (51/52) av de med normale ALAT-nivåer ved oppfølgingsuke 24 sine normale ALAT-nivåer ved siste besøk.

SVR etter behandling av kronisk HCV med ikke-pegylert interferon alfa-2b med Rebetol resulterte i langtidsjerning av viruset, fjerning av den hepatiske infeksjonen og klinisk ”helbredelse” av kronisk HCV. Dette utelukker imidlertid ikke forekomsten av hepatiske hendelser hos pasienter med cirrhose (inkludert hepatokarsinom).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

I en enkeltdose, crossover-studie av ribavirin hos friske voksne ble det fastslått at kapsel og oral formulering er bioekvivalente.

### Absorpsjon

Ribavirin absorberes raskt etter oral administrasjon av en enkeltdose (gjennomsnittlig  $T_{max} = 1,5$  timer), etterfulgt av en rask distribusjon og lang eliminasjonsfase (enkeltdosehalveringstid for absorpsjon, distribusjon og eliminasjon er henholdsvis 0,05; 3,73 og 79 timer). Absorpsjonen er omfattende, cirka 10 % av en radiomerket dose utskilles via feces. Den absolutte biotilgjengeligheten er imidlertid cirka 45 %–65 %, trolig pga. førstepassasjemetabolisme. Det er et lineært forhold mellom dose og  $AUC_{0-\infty}$  etter inntak av enkeltdoser på 200–1200 mg ribavirin. Distribusjonsvolumet er ca. 5000 liter. Ribavirin bindes ikke til plasmaproteiner.

## Distribusjon

Transport av ribavirin i ikke-plasmakompartiment er grundig undersøkt i røde blodceller og er påvist primært å skje via en  $e_s$ -lignende nukleosidlikevektstransportør. Denne typen transportører finnes på så å si alle celletyper og kan forklare det høye distribusjonsvolumet for ribavirin. Forholdet mellom ribavirinkonsentrasjonene i fullblod:plasma er ca. 60:1. Overskuddet av ribavirin i fullblod foreligger som ribavirinnukleotider inne i de røde blodlegemene.

## Biotransformasjon

Ribavirin har to ruter for metabolisme: 1) en reversibel fosforyleringsrute og 2) en nedbrytende vei som involverer deribosylering og amidhydrolyse som gir en triazolkarboksylsyremetabolitt. Både ribavirin og dens triazolkarboksamid- og triazolkarboksylsyremetabolitt utskilles via nyrene.

Ribavirin har vist seg å gi høy inter- og intraindividuell farmakokinetisk variabilitet etter orale enkeltdoser (intraindividuell variabilitet på ca. 30 % for både AUC og  $C_{max}$ ). Dette kan skyldes den høye førstepassasjemetabolismen og overføring innen og mellom blodkompartiment.

## Eliminasjon

Ved gjentatt dosering akkumuleres ribavirin i stor grad i plasma med seks ganger så stort AUC<sub>12 timer</sub> i forhold til etter en enkeltdose. Etter oralt inntak av 600 mg to ganger daglig ble steady state oppnådd etter cirka fire uker, med gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på 2200 ng/ml. Etter avsluttet dosering var halveringstiden ca. 298 timer, noe som trolig avspeiler langsom eliminering fra ikke-plasmakompartiment.

### *Overføring til sædvæsken*

Overføring av ribavirin til sæd er studert. Ribavirinkonsentrasjon i sædvæske er tilnærmet dobbelt så høy som i serum. Systemisk eksponering av ribavirin hos en kvinnelig partner etter samleie med en behandlet pasient er beregnet og holder seg ekstremt lav, sammenlignet med terapeutisk plasmakonsentrasjon av ribavirin.

### *Effekt av matinntak*

Biotilgjengeligheten av en oral enkeltdose ribavirin økte ved samtidig matinntak med høyt fettinnhold (AUC<sub>tf</sub> og  $C_{max}$  økte begge med 70 %). Det er mulig at den økte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av forsinket passasje av ribavirin eller modifisert pH. Den kliniske relevansen av resultatene fra denne endosestudien er ukjent. I den pivotale kliniske effektstudien ble pasientene informert om å ta ribavirin samtidig med måltid for å oppnå maksimal plasmakonsentrasjon av ribavirin.

### *Nyrefunksjon*

Basert på publiserte data var farmakokinetikken av ribavirin gitt som enkeltdose endret (økt AUC<sub>tf</sub> og  $C_{max}$ ) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med kontrollpersoner (kreatininclearance > 90 ml/min). Gjennomsnittlig AUC<sub>tf</sub> var tre ganger større hos personer med kreatininclearance mellom 10 og 30 ml/min sammenlignet med kontrollpersoner. Hos personer med kreatininclearance mellom 30 og 50 ml/min var AUC<sub>tf</sub> to ganger større sammenlignet med kontrollpersoner. Dette ser ut til å være forårsaket av en redusert clearance hos disse pasientene. Ribavirinkonsentrasjonene er stort sett uforandret ved hemodialyse.

### *Leverfunksjon*

Farmakokinetikken ved enkeltdoser av ribavirin hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-grad A, B eller C) ligner den som er sett hos normale kontroller.

### *Eldre (≥ 65 år)*

Spesifikke farmakokinetiske vurderinger hos eldre er ikke utført. I en populasjonsfarmakokinetisk studie var imidlertid ikke alder noen nøkkelfaktor for ribavirins kinetikk. Nyrefunksjonen var den bestemmende faktoren.

*Populasjonsfarmakokinetisk analyse* ble utført med spredte innsamlede serumkonsentrasjonsverdier fra fire kontrollerte kliniske studier. Den derfra utledede clearancemodellen viste at kroppsvekt, kjønn, alder og serumkreatinin var de viktigste variablene. Clearance var ca. 20 % høyere for menn enn for kvinner. Clearance økte som funksjon av kroppsvekt og sank fra og med 40 årsalderen. Effekter av disse variablene på ribavirinclearance ser ut til å være av begrenset klinisk betydning på grunn av den betydelige residualvariabiliteten som ikke forklares av modellen.

### Pediatrisk populasjon

#### *Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

Flerdosefarmakokinetiske egenskaper for Rebetol og peginterferon alfa-2b hos barn og ungdom med kronisk hepatitt C har blitt evaluert i en klinisk studie. Hos barn og ungdom som fikk kroppsoverflatetilpassede doser av peginterferon alfa-2b på 60 mikrogram/m<sup>2</sup>/uke, er det log-overført-ratio-estimatet på eksponering i doseringsintervallet forventet å være 58 % (90 % KI: 141–177 %) høyere enn sett hos voksne på 1,5 mikrogram/kg/uke. Farmakokinetikken til Rebetol (dosenormalisert) i denne studien var lik de rapportert i en tidligere studie med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b hos barn og ungdom, og hos voksne pasienter.

#### *Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b*

Flerdosefarmakokinetiske egenskaper for Rebetol-kapsler og interferon alfa-2b hos barn og ungdom mellom 5 og 16 år med kronisk hepatitt C er oppsummert i **tabell 15**. Farmakokinetikken til Rebetol og interferon alfa-2b (dosenormalisert) er tilsvarende hos voksne pasienter og barn eller ungdom.

<b>Tabell 15</b> Gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) flerdosefarmakokinetiske parametre for interferon alfa-2b og Rebetol-kapsler administrert til pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C.		
<b>PARAMETER</b>	<b>Rebetol</b> 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	<b>Interferon alfa-2b</b> 3 MIE/m <sup>2</sup> tre ganger per uke (n = 54)
T <sub>max</sub> (time)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Tilsynelatende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke undersøkt

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### *Ribavirin*

Ribavirin er vist å være embryotoksisk og/eller teratogent hos alle dyrearter hvor det er studert ved doser vesentlig lavere enn den anbefalte humane dosen. Misdannelser i skallen, ganen, øye, kjeven, ekstremitetene, skjelettet og mage-tarmkanalen er observert. Forekomsten og alvorlighetsgraden av de teratogene effektene økte med opptrapping av dosen. Overlevelsen hos fostre og avkom ble redusert.

I en toksisitetstudie på juvenile rotter fikk rotteunger dosert fra dag 7 til 63 etter fødselen med 10, 25 og 50 mg/kg ribavirin, en doserelatert reduksjon i totalvekst som senere viste seg som en liten reduksjon i kroppsvekt, lengde fra hode til rumpe (CRL) og benlengde. På slutten av rekonvalesensperioden var tibiale og femorale endringer minimale, men generelt statistisk signifikante sammenlignet med kontroller med hanrotter ved alle dosenivåer og hos hunrotter dosert med de to høyeste dosene sammenlignet med kontroller. Ingen histopatologiske effekter på ben ble sett. Ingen ribavirineffekter ble sett på nevrologisk adferdsutvikling eller reproduktiv utvikling. Plasmakonsentrasjoner oppnådd hos rotteunger var under humane plasmakonsentrasjoner ved terapeutisk dose.

Erytrocytter er et primært mål for toksisitet av ribavirin i dyrestudier. Anemi oppstår kort tid etter innledning av doseringen, men reverseres raskt etter at behandlingen avbrytes.

I 3- og 6-månedersstudier med mus for å undersøke ribavirininduserte effekter på testikler og spermier oppstod spermieabnormaliteter ved doser på 15 mg/kg og høyere. Disse dosene hos dyr gir systemisk eksponering vesentlig under det man oppnår hos mennesker ved terapeutiske doser. Etter at behandlingen ble avbrutt, inntraff fullstendig gjenoppretting av ribavirinindusert toksisitet i testiklene i de fleste tilfeller i løpet av en eller to spermatogenesykluser (se pkt. 4.6).

Gentoksisitetsstudier har vist at ribavirin utøver en viss gentoksisisk aktivitet. Ribavirin var aktivt i Balb/3T3-*in vitro*-transformasjonstester. Gentoksisisk aktivitet ble observert i muselymfomtester, og ved doser på 20–200 mg/kg i en mikronukleustest på mus. En dominant letal test på rotter var negativ, noe som tyder på at dersom mutasjoner oppstod hos rotter, ble de ikke overført via mannlige gameter.

Konvensjonelle karsinogenitetsstudier hos gnagere med lav eksponering sammenlignet med hos mennesker under terapeutiske forhold (faktor 0,1 hos rotter og 1 hos mus) viste ikke tumorfremkallende egenskaper hos ribavirin. Videre fremkalte ikke ribavirin tumorer ved den maksimalt tolererte dosen på 300 mg/kg (plasmaeksponeringsfaktor cirka 2,5 sammenlignet med human eksponering) i en 26-ukers karsinogenitetsstudie med den heterozygote p53 (+/-)-musemodellen. Disse studiene antyder at ribavirin lite sannsynlig er karsinogent hos mennesker.

#### *Ribavirin pluss interferon*

Administrasjon av ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b ga ingen effekter utenom de som tidligere er sett med de aktive substansene alene. Den viktigste behandlingsrelaterte forandringen var en reversibel mild til moderat anemi hvor alvorlighetsgraden var større enn den som ble sett med en av de aktive substansene alene.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose  
Laktosemonohydrat  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

#### Kapselskall

Gelatin  
Titandioksid

#### Kapseltrykk

Skjellakk  
Propylenglykol  
Ammoniumhydroksid  
Fargestoff (E132)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Rebetol-kapsler er pakket i blister som består av polyvinylklorid (PVC)/polyetylen (PE)/polyvinylidenklorid (PVdC).

Pakker med 84, 112, 140 og 168 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/107/001	84 harde kapsler
EU/1/99/107/005	112 harde kapsler
EU/1/99/107/002	140 harde kapsler
EU/1/99/107/003	168 harde kapsler

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. mai 1999

Dato for siste fornyelse: 23. april 2009

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebetol 40 mg/ml mikstur, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 40 mg ribavirin.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Rebetol inneholder 142 mg sorbitol og 300 mg sukrose per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs til blek eller lys gul mikstur, oppløsning

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Rebetol er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos pediatriske pasienter (barn fra 3 år og ungdom) som tidligere ikke er behandlet og som ikke har leverdekompenasjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av kronisk hepatitt C.

#### Dosering

Rebetol må brukes i kombinasjonsbehandling som beskrevet i pkt. 4.1.

Se korresponderende preparatomtale (SPC) for legemidlet brukt i kombinasjon med Rebetol for ytterligere informasjon om forskrivning av det produktet og for ytterligere doseringsanbefalinger ved samtidig bruk av Rebetol.

Rebetol-mikstur, oppløsning leveres i en konsentrasjon på 40 mg/ml.

Rebetol-mikstur, oppløsning gis oralt samtidig med mat fordelt på to doser (morgen og kveld).

#### *Pediatrisk populasjon*

Ingen data er tilgjengelige for barn under 3 år.

Dosering av Rebetol til barn og ungdom bestemmes ut ifra pasientens kroppsvekt. Som eksempel er dosering basert på kroppsvekt ved bruk sammen med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b vist i **tabell 1**. Se korresponderende SPC for legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol, da noen kombinasjonsregimer ikke følger doseringsanbefalingen for Rebetol gitt i **tabell 1**.

I kliniske studier gjennomført i denne populasjonen ble Rebetol brukt i doser på 15 mg/kg/dag (**tabell 1**).

<b>Tabell 1</b> Rebetol-mikstur, oppløsning – barne- og ungdomsdosering administrert sammen med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b	
Kroppsvekt (kg)	Oppmålt dose (Morgen / Kveld)
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

Pasienter som veier > 47 kg, og som er i stand til å svelge kapsler, kan ta den tilsvarende dosen av ribavirin 200 mg kapsler fordelt på to doser (se SPC for Rebetol-kapsler).

#### *Dosejustering ved bivirkninger*

Dosereduksjon av Rebetol avhenger av startdosen med Rebetol, som er avhengig av legemidlet som brukes i kombinasjon med Rebetol.

Dersom en pasient opplever en alvorlig bivirkning potensielt relatert til Rebetol, bør Rebetol-dosen justeres eller seponeres inntil bivirkningen avtar eller reduseres i alvorlighetsgrad, dersom dette er hensiktsmessig.

**Tabell 2** gir retningslinjer for dosejustering og seponering basert på pasientens hemoglobinkonsentrasjon og indirekte bilirubinkonsentrasjon.

Det finnes ingen data for pediatriske pasienter med hjertesykdommer (se pkt. 4.4).

<b>Tabell 2</b> Håndtering av bivirkninger		
Laboratorieverdier	Reduser Rebetol-dosen* dersom:	Seponer Rebetol dersom:
Hemoglobin hos pasienter uten hjertesykdommer	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Bilirubin – indirekte	–	> 5 mg/dl (i > 4 uker) (barn og ungdom behandlet med interferon alfa-2b), eller > 4 mg/dl (i > 4 uker) (barn og ungdom behandlet med peginterferon alfa-2b)

\* Hos barn og ungdom behandlet med Rebetol og peginterferon alfa-2b skal første dosereduksjon av Rebetol være til 12 mg/kg/dag og andre dosereduksjon av Rebetol til 8 mg/kg/dag.

Hos barn og ungdom behandlet med Rebetol og interferon alfa-2b, reduser Rebetol-dosen til 7,5 mg/kg/dag.

I tilfeller med alvorlige bivirkninger potensielt relatert til legemidler brukt i kombinasjon med Rebetol, se korresponderende SPC for disse legemidlene ettersom noen kombinasjonsregimer ikke følger dosejusteringen og/eller retningslinjene for seponering av Rebetol som beskrevet i **tabell 2**.

## Spesielle populasjoner

### *Pediatrike pasienter (barn fra 3 år og ungdom)*

Rebetol kan brukes i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b (se pkt. 4.4). Valget av formulering er basert på individuelle pasientkarakteristika.

Sikkerhet og effekt av ribavirin brukt sammen med direktevirkende antivirale legemidler hos disse pasientene har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Se korresponderende SPC for legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol for ytterligere doseringsanbefalinger ved samtidig administrering.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til Rebetol er endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pga. reduksjon i tilsynelatende kreatininclearance hos disse pasientene (se pkt. 5.2). Det anbefales derfor at nyrefunksjonen undersøkes hos alle pasienter før behandling med Rebetol initieres. Voksne pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30–50 ml/minutt) bør gis vekselvise daglige doser på 200 mg og 400 mg. Voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) og pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) eller som behandles med hemodialyse, bør gis Rebetol 200 mg/dag. **Tabell 3** viser retningslinjer for dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med svekket nyrefunksjon bør kontrolleres nøye når det gjelder utvikling av anemi. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende dosejustering hos pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

<b>Table 3</b> Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon hos voksne pasienter	
<b>Kreatininclearance</b>	<b>Rebetol-dose (daglig)</b>
30 til 50 ml/minutt	Vekselvise doser, 200 mg og 400 mg annenhver dag
Mindre enn 30 ml/minutt	200 mg daglig
Hemodialyse (ESRD)	200 mg daglig

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen farmakokinetisk påvirkning på leverfunksjonen er sett med Rebetol (se pkt. 5.2). For bruk hos pasienter med dekompensert cirrhose, se korresponderende SPC for legemidlene brukt i kombinasjon med Rebetol.

## Administrasjonsmåte

Rebetol skal administreres peroralt med mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3). Hos kvinner i fertil alder må behandling med Rebetol ikke påbegynnes før det foreligger en negativ graviditetstest like før behandlingsstart.
- Amming.
- Tidligere alvorlig hjertesykdom, inkludert ustabil eller ukontrollerbar hjertesykdom de siste seks månedene (se pkt. 4.4).
- Hemoglobinopati (f.eks. talassemi, sigdcelleanemi).

For kontraindikasjoner som er spesifikke for disse produktene, se korresponderende SPC for legemidler som brukes samtidig med Rebetol.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Rebetol skal brukes i kombinasjon med andre legemidler (se pkt. 5.1).

For detaljer vedrørende anbefalinger om overvåkning og håndtering av bivirkningene oppført nedenfor, og andre forsiktighetsregler i forbindelse med (peg)interferon alfa, se SPC for (peg)interferon alfa før behandlingsstart.



Det er flere alvorlige bivirkninger assosiert med kombinasjonsbehandling med Rebetol og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Alvorlige psykiatriske effekter og effekter på sentralnervesystemet (f.eks. depresjon, selvmordstanker, selvmordsforsøk og aggressiv atferd, osv.)
- Veksthemming hos barn og ungdom, som kan være irreversibel hos noen pasienter
- Økt tyreoidestimulerende hormon (TSH) hos barn og ungdom
- Alvorlige øyelidelser
- Dentale og periodontale lidelser.

### Pediatrik populasjon

Ved bestemmelse om ikke å utsette kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b til voksen alder, er det viktig å overveie at induert veksthemming som følge av kombinasjonsbehandling kan være irreversibel hos noen pasienter. Bestemmelsen om å behandle må tas fra sak til sak.

### Hemolyse

En reduksjon av hemoglobinnivåer til < 10 g/dl ble observert hos inntil 14 % av voksne pasienter og 7 % av barn og ungdom behandlet med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske studier. Selv om Rebetol ikke har noen direkte kardiovaskulære effekter, kan utvikling av anemi assosiert med Rebetol føre til svekket hjertefunksjon og/eller forverring av symptomer på koronar sykdom. Rebetol skal derfor gis med forsiktighet til pasienter med tidligere hjertesykdom (se pkt. 4.3). Hjertestatus skal vurderes før innledende behandling og overvåkes klinisk underveis. Dersom forverring oppstår, skal behandlingen avbrytes (se pkt. 4.2).

### Kardiovaskulært

Voksne pasienter med tidligere hjertesvikt, hjerteinfarkt og/eller tidligere eller nåværende arytmi sykdom i anamnesen skal overvåkes nøye. Det anbefales at EKG utføres før og under behandling hos pasienter med tidligere hjerteabnormaliteter. Hjerterytmier (primært supraventrikulære) vil vanligvis respondere på konvensjonell behandling, men kan kreve at behandlingen må avbrytes. Det foreligger ingen data hos barn eller ungdom som tidligere har hatt hjertesykdom.

### Teratogen risiko

Før initiering av behandling med Rebetol må legen informere både mannlige og kvinnelige pasienter grundig om den teratogene risikoen til Rebetol, nødvendigheten av effektiv og kontinuerlig antikonsepsjon, muligheten for at kontraseptive metoder kan svikte og mulige konsekvenser av graviditet hvis det skulle oppstå under eller etter behandling med Rebetol (se pkt. 4.6). For laboratorieovervåkning for mulig graviditet, se "Laboratorietester".

### Akutt overfølsomhet

Dersom en akutt overfølsomhetsreaksjon (f.eks. urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylaksi) utvikles, må behandlingen med Rebetol avbrytes umiddelbart og nødvendig medisinsk behandling gis. Forbigående utslett behøver ikke resultere i at behandlingen avbrytes.

### Leverfunksjon

Enhver pasient som utvikler signifikant unormal leverfunksjon i løpet av behandlingen, skal overvåkes nøye. Se korresponderende SPC for legemidlene brukt i kombinasjon med Rebetol for anbefaling vedrørende seponering eller dosejustering.

## Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til Rebetol endres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pga. reduksjon i tilsynelatende clearance hos disse pasientene. Det anbefales derfor at nyrefunksjonen undersøkes hos alle pasienter før initiering av Rebetol. Som følge av betydelige økninger i plasmakonsentrasjonen av ribavirin hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon anbefales dosejustering av Rebetol hos voksne pasienter med kreatininclearance < 50 ml/minutt. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende dosejustering hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Hemoglobinkonsentrasjoner bør overvåkes nøye under behandlingen og korrigerende tiltak iverksettes etter behov (se avsnitt 4.2).

## Potensialet til å forverre immunsuppresjon

Pancytopeni og benmargssuppresjon er rapportert i litteraturen til å forekomme innen 3 til 7 uker etter administrering av peginterferon og Rebetol sammen med azatioprin. Denne myelotoksisiteten var reversibel innen 4 til 6 uker etter seponering av antiviral HCV-behandling inkludert azatioprin, og gjentok seg ikke ved gjeninnføring av hver behandling alene (se pkt. 4.5).

## Samtidig HCV- og HIV infeksjon

Mitokondriell toksisitet og laktacidose:

Det bør utvises forsiktighet hos HIV-positive pasienter som i tillegg har hepatitt C-virusinfeksjon, og som behandles med nukleosidreverstranskriptasehemmere (NRTI, spesielt ddI og d4T) i tillegg til behandling med interferon alfa / ribavirin. I den HIV-positive populasjonen som får NRTI-behandling, bør leger nøye monitorere markører på mitokondrietoksitet og laktacidose når Rebetol administreres. Se pkt. 4.5 for ytterligere detaljer.

### *Leverdekompensasjon hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon med langt fremskreden cirrhose*

Pasienter som har både HCV-infeksjon og HIV-infeksjon og i tillegg langt fremskreden cirrhose og får antiretroviral kombinasjonsbehandling (cART), kan ha økt risiko for leverdekompensasjon og død. Andre faktorer hos pasienter med samtidig infeksjon som kan være forbundet med en høyere risiko for leverdekompensasjon, inkluderer behandling med didanosin og forhøyet bilirubinkonsentrasjon i serum.

Pasienter med samtidig infeksjon som får både antiretroviral- (ARV) og antihepatittbehandling, skal undersøkes nøye. Child-Pugh-grad skal vurderes under behandling. Se korresponderende SPC for legemidlene brukt i kombinasjon med Rebetol for anbefaling vedrørende seponering eller dosejustering. Pasienter som får leverdekompensasjon, skal umiddelbart avslutte sin antihepatittbehandling, og ARV-behandlingen skal revurderes.

### *Unormale hematologiske tilstander hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon*

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon behandlet med peginterferon alfa-2b / ribavirin og cART kan ha en økt risiko for å utvikle unormale hematologiske tilstander (som nøytropeni, trombocytopeni og anemi) sammenlignet med pasienter kun infisert med HCV. Selv om flertallet kunne håndteres med dosereduksjon, bør hematologiske parametre overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.2, "Laborrietester" nedenfor og pkt. 4.8).

Pasienter behandlet med Rebetol og zidovudin har en økt risiko for å utvikle anemi. Samtidig bruk av Rebetol og zidovudin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

### *Pasienter med lave CD4-tall*

Begrensede effekt- og sikkerhetsdata (N = 25) er tilgjengelige hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon med CD4-tall mindre enn 200 celler/ $\mu$ l. Forsiktighet er derfor nødvendig ved behandling av pasienter med lave CD4-tall.

Se korresponderende SPC til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt, og potensialet for overlappende toksisitet med Rebetol.

## Laboratorietester

Standard hematologiske og kjemiske tester i blod (fullstendig blodtelling [CBC] og differensialtelling, trombocytall, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunksjonstester, urinsyre) og graviditetstester må utføres på alle pasienter før initiering av behandlingen. Akseptable utgangsverdier som kan betraktes som retningslinjer før innledning av Rebetol-behandling hos barn og ungdom, er:

- Hemoglobin  $\geq 11$  g/dl (jenter),  $\geq 12$  g/dl (gutter)

Laboratorieundersøkelsene skal utføres i uke 2 og 4 med behandling, og deretter periodevis ifølge klinisk vurdering. HCV-RNA bør måles periodevis under behandling (se pkt. 4.2).

Urinsyre kan øke på grunn av hemolyse ved bruk av Rebetol. Muligheten for å utvikle urinsyregikt må derfor overvåkes nøye hos predisponerte pasienter.

## Informasjon om hjelpestoffer

Dette produktet inneholder sukrose og sorbitol. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjonssyndrom eller sukrose-isomaltosemangel bør ikke bruke dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Resultater fra *in vitro*-studier der en mikrosomtilberedning av både human- og rottelever ble anvendt, tyder ikke på noen cytokrom-P450-enzymmediert metabolisme av Rebetol. Rebetol hemmer ikke cytokrom P450-enzymmer. Ut fra toksisitetsstudier finnes det ingen tegn på at Rebetol induserer leverenzymmer. Potensialet for P450 enzymbaserte interaksjoner er derfor minimal.

Rebetol kan, ved dens hemmende effekt på inosinmonofosfatdehydrogenase, interferere med metabolismen av azatioprin, og muligens gi akkumulasjon av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), som har vært assosiert med myelotoksisitet hos pasienter behandlet med azatioprin. Bruk av pegylerte alfainterferoner og Rebetol samtidig med azatioprin bør unngås. I enkelte tilfeller, der nytten ved samtidig behandling med Rebetol og azatioprin oppveier en mulig risiko, anbefales nøye hematologisk overvåkning ved samtidig bruk av azatioprin for å identifisere tegn på myelotoksisitet, og behandling med disse legemidlene skal da avsluttes (pkt. 4.4).

Ingen interaksjonsstudier er utført med Rebetol og andre legemidler, bortsett fra interferon alfa-2b og antacida.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble oppdaget mellom Rebetol og interferon alfa-2b i en flerdosefarmakokinetisk studie.

### *Antacida*

Biotilgjengeligheten av Rebetol 600 mg ble redusert ved samtidig administrering av et antacidum inneholdende magnesium, aluminium og simetikon;  $AUC_{0-t}$  minsket med 14 %. Det er mulig den reduserte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av en forsinket passasje av Rebetol eller modifisert pH. Denne interaksjonen regnes ikke som klinisk relevant.

### *Nukleosidanaloger*

Bruk av nukleosidanaloger alene eller i kombinasjon med andre nukleosider har resultert i laktacidose. Farmakologisk øker Rebetol fosforylerte metabolitter av purinnukleosider *in vitro*. Denne aktiviteten kan øke risikoen for laktacidose induert av purinnukleosidanaloger (f.eks. didanosin eller abacavir). Samtidig administrasjon av Rebetol og didanosin anbefales ikke. Det er rapportert tilfeller av mitokondrietoksisitet, spesielt laktacidose og pankreatitt, hvorav noen var fatale (se pkt. 4.4).

En forverring av anemi forårsaket av Rebetol er rapportert når zidovudin er en del av regimet brukt til HIV-behandling, selv om den eksakte mekanismen må undersøkes nærmere. Samtidig bruk av Rebetol og zidovudin er ikke anbefalt pga. økt risiko for anemi (se pkt. 4.4). Man bør vurdere å erstatte zidovudin i et kombinert antiretroviralt behandlingsregime (ART) dersom dette allerede er etablert. Dette er spesielt viktig hos pasienter med zidovudinindusert anemi i anamnesen.

På grunn av den lange halveringstiden kan muligheten for interaksjoner vedvare i inntil to måneder (fem halveringstider for Rebetol) etter avsluttet Rebetol-behandling (se pkt. 5.2).

Det finnes ingen tegn på at Rebetol interagerer med ikke-nukleosidreverstranskriptasehemmere eller proteasehemmere.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

###### *Kvinnelige pasienter*

Rebetol må ikke brukes av kvinner som er gravide (se pkt. 4.3 og 5.3). Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter (se pkt. 5.3). Rebetol-behandling må ikke initieres før en rapport på negativ graviditetstest foreligger rett før behandlingsstart. Fruktbare kvinner må bruke effektivt prevensjonsmiddel under behandlingen og i fire måneder etter at behandlingen er avsluttet; rutinemessige månedlige graviditetstester må tas i løpet av denne tiden. Dersom graviditet oppstår under behandlingen eller innen fire måneder etter avsluttet behandling, skal pasienten opplyses om Rebetols teratogene risiko for fosteret (se pkt. 4.4).

###### *Mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere*

Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos partnere av mannlige pasienter som bruker Rebetol (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3). Rebetol akkumuleres intracellulært og elimineres veldig langsomt fra kroppen. Det er ikke kjent om Rebetol i spermene vil utøve sine potensielle teratogene og gentoksiske effekter på det humane embryoet/fosteret. Selv om data fra cirka 300 graviditeter fulgt prospektivt, der far har vært eksponert for Rebetol, ikke har vist noen økt risiko for misdannelser sammenlignet med den generelle populasjonen og heller ingen spesifikke mønstre for misdannelse, må mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere i fruktbar alder rådes til å bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling med Rebetol og i syv måneder etter at behandlingen er avsluttet. Rutinemessige månedlige graviditetstester må foretas i løpet av denne tiden. Menn med gravide partnere må instrueres til å bruke kondom for å minimalisere risikoen for overføring av Rebetol til partneren.

##### Graviditet

Rebetol er kontraindisert ved graviditet. Rebetol har i prekliniske studier vist seg å være teratogent og gentoksiske (se pkt. 4.4 og 5.3).

##### Amming

Det er ukjent om Rebetol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensialet for bivirkninger hos barn som ammes, må amming avsluttes før behandlingen settes i gang.

##### Fertilitet

###### *Prekliniske data:*

- Fertilitet: I dyrestudier medfødte Rebetol reversible effekter på spermatogenesis (se pkt. 5.3)
- Teratogenisitet: Signifikant teratogent og/eller embryocidalt potensiale som oppstår ved doser så lave som én tyvendedel av den anbefalte humane dosen er vist for Rebetol i alle dyrearter der hvor adekvate studier er gjennomført (se pkt. 5.3).
- Gentoksisitet: Rebetol induserer gentoksisitet (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rebetol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Andre legemidler brukt i kombinasjon med Rebetol kan imidlertid ha en slik effekt. Pasienter som blir trøtete, søvnige eller forvirret under behandlingen, bør advares mot å kjøre bil eller betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hemolytisk anemi som oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, er den mest fremtredende sikkerhetsutfordringen med Rebetol. Hemolytisk anemi assosiert med Rebetol kan føre til reduksjon av hjertefunksjon og/eller forverring av allerede eksisterende hjertesykdom. Økning i urinsyre og indirekte bilirubinnivåer assosiert med hemolyse ble også observert hos noen pasienter.

Bivirkningene nevnt i dette avsnittet er i hovedsak hentet fra kliniske studier og/eller bivirkninger mottatt etter markedsføring da Rebetol ble brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.

Se korresponderende SPC for legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol for ytterligere bivirkninger rapportert for disse produktene.

##### Pediatrik populasjon

###### *I kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

I en klinisk studie med 107 barn og ungdommer (3–17 år) som fikk kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b og Rebetol var dosejusteringer nødvendig hos 25 % av pasientene, mest vanlig på grunn av anemi, nøytropeni og vekttap. Generelt var bivirkningsprofilen hos barn og ungdom lik den sett hos voksne, men veksthemming er spesifikt for barn. Under kombinasjonsbehandling med pegylert interferon alfa-2b og Rebetol i 48 uker ble veksthemming sett som resulterte i redusert høyde hos noen pasienter (se pkt. 4.4). Vekttap og veksthemming var svært vanlig under behandling (ved slutten av behandlingen var gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler på henholdsvis 15 persentiler og 8 persentiler) og veksthastigheten var hemmet (< 3. persentil hos 70 % av pasientene).

Ved slutten av oppfølgingsperioden på 24 uker var gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler fortsatt på henholdsvis 3 persentiler og 7 persentiler, og 20 % av barna hadde fortsatt hemmet vekst (veksthastighet < 3. persentil). 94 av 107 barn ble med i en 5-årig oppfølgingsstudie. Effektene på vekst var mindre hos de barna som ble behandlet i 24 uker enn hos de som ble behandlet i 48 uker. Fra før behandling og til slutten av langtidsoppfølgingen blant barna behandlet i 24 eller 48 uker ble høyde-for-alder persentilen redusert med henholdsvis 1,3 og 9,0 persentiler. 24 % av barna (11/46) behandlet i 24 uker og 40 % (19/48) av barna behandlet i 48 uker hadde en reduksjon på > 15 persentiler i høyde-for-alder, fra før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien sammenlignet med baselinepersentiler før behandling. 11 % av barna (5/46) behandlet i 24 uker og 13 % av barna (6/48) behandlet i 48 uker viste en reduksjon på > 30 persentiler i høyde-for-alder, fra baseline før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien. Før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien var det for vekt en reduksjon på 1,3 og 5,5 i vekt-for-alderpersentiler, hos barn behandlet i henholdsvis 24 eller 48 uker. Før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien var det for BMI en reduksjon på 1,8 og 7,5 i vekt-for-alderpersentiler, hos barn behandlet i henholdsvis 24 eller 48 uker. Reduksjonen i gjennomsnittlig høydepersentil ved ett år av langtidsoppfølgingen var spesielt fremtredende hos barn i prepubertal alder. Reduksjon i høyde, vekt og BMI Z-verdi som ble observert under behandlingsfasen sammenlignet med en normativ populasjon, ble ikke fullstendig reversert ved slutten av langtidsoppfølgingsstudien av barn behandlet i 48 uker (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene i behandlingsfasen av denne studien hos alle pasienter var pyreksi (80 %), hodepine (62 %), nøytropeni (33 %), tretthet (30 %), anoreksi (29 %) og erytem på injeksjonsstedet

(29 %). Kun 1 pasient avsluttet behandling som følge av en bivirkning (trombocytopeni). De fleste bivirkningene rapportert i denne studien var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 7 % (8/107) av alle pasientene og inkluderte smerte på injeksjonsstedet (1 %), smerte i ekstremiteter (1 %), hodepine (1 %), nøytropeni (1 %) og pyreksi (4 %). Viktige behandlingsrelaterte bivirkninger som oppstod i denne pasientpopulasjonen var nervøsitet (8 %), aggresjon (3 %), sinne (2 %), depresjon / depressivt humør (4 %) og hypotyreoidisme (3 %) og 5 pasienter fikk levotyroksinbehandling for hypotyreoidisme / forhøyet TSH.

#### *Kombinasjonsbehandling med interferon alfa-2b*

I kliniske undersøkelser med 118 barn og ungdommer i alderen 3 til 16 år behandlet med interferon alfa-2b og Rebetol i kombinasjonsbehandling avsluttet 6 % behandlingen på grunn av bivirkninger. Generelt var bivirkningsprofilen hos den begrensede barne- og ungdomspopulasjonen som ble undersøkt, tilsvarende den som ble sett hos voksne. Dette var på tross av en bekymring spesifikk for barn vedrørende veksthemming, som reduksjon i høydepersentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 9 persentil) og vektpersentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 13 persentil) sett under behandling. Innen den 5 år lange oppfølgingsfasen hadde barna en gjennomsnittlig høyde på 44. persentil, som var lavere enn medianen i normalbefolkningen og lavere enn den gjennomsnittlige høyden ved utgangspunktet (48. persentil). 20 av 97 barn (21 %) hadde en reduksjon i høydepersentil som var > 15. Av disse hadde 10 av de 20 barna en reduksjon i sin høydepersentil som var > 30 fra starten av behandlingen til slutten av den lange oppfølgingsperioden (opp til 5 år). Data for endelig høyde ved voksen alder som var tilgjengelig for 14 av barna viste at 12 av disse fortsatt hadde et høydeavvik på > 15 persentiler, 10 til 12 år etter avsluttet behandling. I løpet av kombinasjonsbehandlingen med interferon alfa-2b og Rebetol i opp til 48 uker ble det observert vekstreduksjon som resulterte i redusert endelig høyde hos noen pasienter. Reduksjonen i gjennomsnittlig persentilhøyde fra utgangspunktet til slutten av oppfølgingsperioden var mest fremtredende hos prepubertale barn (se pkt. 4.4).

Videre ble selvmordstanker eller forsøk hyppigere rapportert sammenlignet med hos voksne pasienter (2,4 % versus 1 %) under behandling og i løpet av 6 måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Som hos voksne pasienter opplevde også barn og ungdom andre psykiatriske bivirkninger (f.eks. depresjon, emosjonell labilitet og somnolens) (se pkt. 4.4). I tillegg forekom reaksjoner på injeksjonsstedet, pyreksi, anoreksi, oppkast og emosjonell labilitet hyppigere hos barn og ungdom sammenlignet med voksne. Dosejusteringer var nødvendig hos 30 % av pasientene, vanligst grunnet anemi og nøytropeni.

#### Bivirkninger i pediatrik populasjon i tabellform

Rapporterte bivirkninger oppført i **tabell 4** er basert på erfaring fra de to kliniske multisenterstudiene med barn og ungdom som bruker Rebetol med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupperinger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Tabell 4</b> Bivirkninger rapportert som svært vanlige, vanlige og mindre vanlige i kliniske studier med barn og ungdom med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.	
<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Virusinfeksjon, faryngitt
Vanlige:	Soppinfeksjon, bakterieinfeksjon, lungeinfeksjon, nasofaryngitt, streptokokkfaryngitt, otitis media, sinusitt, tannabscesser, influensa, oral herpes, herpes simplex, urinveisinfeksjon, vaginitt, gastroenteritt
Mindre vanlige:	Pneumoni, askaridose, enterobidose, herpes zoster, cellulitt
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Vanlige:	Uspesifisert neoplasme

<b>Tabell 4</b> Bivirkninger rapportert som svært vanlige, vanlige og mindre vanlige i kliniske studier med barn og ungdom med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.	
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige:	Anemi, nøytropeni
Vanlige:	Trombocytopeni, lymfadenopati
<b>Endokrine sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Hypotyreoidisme
Vanlige:	Hypertyreoidisme, virilisme
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Anoreksi, økt appetitt, redusert appetitt
Vanlige:	Hypertriglyseridemi, hyperurikemi
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Svært vanlige:	Depresjon, insomni, emosjonell labilitet
Vanlige:	Selv mordstanker, aggresjon, forvirring, følelsesmessig ustabil, forstyrrelse i oppførsel, agitasjon, somnambulisme, angst, humørforandring, rastløshet, nervøsitet, søvnforstyrrelse, unormale drømmer, apati
Mindre vanlige:	Unormal oppførsel, depressivt humør, følelsesmessig forstyrrelse, frykt, mareritt
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet
Vanlige:	Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, nedsatt konsentrasjon, somnolens, nedsatt konsentrasjon, dårlig søvnkvalitet
Mindre vanlige:	Nevralgi, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet
<b>Øyesykdommer</b>	
Vanlige:	Konjunktivitt, øyesmerter, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse
Mindre vanlige:	Konjunktival hemoragi, øyepruritus, keratitt, tåkesyn, fotofobi
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Vanlige:	Vertigo
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige:	Takykardi, palpitasjon
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige:	Blekhet, rødme
Mindre vanlige:	Hypotensjon
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Vanlige:	Dyspné, takypné, epistakse, hoste, nesetetthet, irritasjon i nese, rhinoré, nysing, smerte i svelg og strupehode
Mindre vanlige:	Pipende pust, ubehag i nesene
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Abdominalsmerte, øvre abdominalsmerte, oppkast, diaré, kvalme
Vanlige:	Munnsår, ulcerøs stomatitt, stomatitt, aftøs stomatitt, dyspepsi, keilose, glossitt, gastroøsofageal refluks, rektalforstyrrelse, gastrointestinal forstyrrelse, forstoppelse, løs avføring, tannsmerte, tannforstyrrelse, ubehag i magen, smerte i munnen
Mindre vanlige:	Gingivitt
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige:	Unormal leverfunksjon
Mindre vanlige:	Leverforstørrelse

<b>Tabell 4</b> Bivirkninger rapportert som svært vanlige, vanlige og mindre vanlige i kliniske studier med barn og ungdom med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.	
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige:	Alopesi, utslett
Vanlige:	Pruritus, fotosensitivitetsreaksjon, makulopapuløst utslett, eksem, hyperhidrose, akne, hudforstyrrelse, neglforstyrrelse, hudmisfarging, tørr hud, erytem, blåmerke
Mindre vanlige:	Pigmenteringsforstyrrelse, atopisk dermatitt, hudavflassing
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, smerte i muskel og skjelett
Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, ryggsmerte, muskelkontraksjon
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige:	Enurese, urineringsforstyrrelse, urininkontinens, proteinuri
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Vanlige:	<u>Jenter</u> : amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, vaginalforstyrrelse. <u>Gutter</u> : testikkelsmerte
Mindre vanlige:	<u>Jenter</u> : dysmenoré
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige:	Fatigue, stivhet, pyreksi, influensalignende sykdom, asteni, sykdomsfølelse, irritabilitet
Vanlige:	Brystsmerte, ødem, smerte, føle seg kald
Mindre vanlige:	Ubehag i brystet, ansiktssmerte
<b>Undersøkelser</b>	
Svært vanlige:	Redusert veksthastighet (reduert høyde og/eller vekt for alderen)
Vanlige:	Økning av tyreoidestimulerende hormon i blod, økning av tyreoglobulin
Mindre vanlige:	Positiv for antityreoid antistoff
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>	
Vanlige:	Hudflerrer
Mindre vanlige:	Kontusjon

De fleste endringene i laboratorieverdiene i kliniske studier med Rebetol/peginterferon alfa-2b var milde eller moderate. Redusert hemoglobin, hvite blodceller, blodplater, nøytrofile og økning i bilirubin kan kreve dosereduksjon eller seponering (se pkt. 4.2). Under en klinisk studie med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b ble det sett endringer i laboratorieverdier hos noen pasienter, som returnerte til utgangsnivåer innen få uker etter behandlingsslutt.

#### *Voksne*

Bivirkninger som ble rapportert med en insidens > 10 % hos voksne pasienter behandlet med Rebetol-kapsler i kombinasjon med interferon alfa-2b eller pegylert interferon alfa-2b i ett år, ble også rapportert hos barn og ungdom. Bivirkningsprofilen var også tilsvarende ved de lavere insidensene.

#### Bivirkninger hos voksne i tabellform

Bivirkningene oppført i **tabell 5** er basert på erfaring fra kliniske studier hos voksne naive pasienter behandlet i ett år og bruk etter markedsføring. Et visst antall bivirkninger som generelt tilskrives interferonbehandling, men som er rapportert i sammenheng med hepatitt C-behandling (i kombinasjon med Rebetol), er også oppført for referanse i **tabell 5**. I tillegg henvises det til preparatomtalene til peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b for bivirkninger som kan tilskrives monoterapi med interferoner. Innenfor hvert organklasser er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupperinger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) eller ikke kjent. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.



<b>Tabell 5</b> Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Rebetol og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Virusinfeksjon, faryngitt
Vanlige:	Bakterieinfeksjon (inkludert sepsis), soppinfeksjon, influensa, luftveisinfeksjon, bronkitt, herpes simplex, sinusitt, otitis media, rhinitt, urinveisinfeksjon
Mindre vanlige:	Nedre luftveisinfeksjon
Sjeldne:	Lungebetennelse*
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Vanlige:	Uspesifisert neoplasme
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige:	Anemi, nøytropeni
Vanlige:	Hemolytisk anemi, levkopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Svært sjeldne:	Aplastisk anemi*
Ikke kjent:	Ren erytroaplasi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Mindre vanlige:	Hypersensitivitet overfor legemidlet
Sjeldne:	Sarkoidose*, revmatoid artritt (ny eller forverret)
Ikke kjent:	Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom, systemisk lupus erytematosus, vaskulitt, akutte hypersensitivitetsreaksjoner inkludert urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylaksi
<b>Endokrine sykdommer</b>	
Vanlige:	Hypotyroidisme, hypertyroidisme
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalsemi, dehydrering, økt appetitt
Mindre vanlige:	Diabets mellitus, hypertriglyseridemi*
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Svært vanlige:	Depresjon, angst, emosjonell labilitet, insomni
Vanlige:	Selvordstanker, psykoser, aggressiv adferd, forvirring, agitasjon, sinne, endret sinnstemning, unormal adferd, nervøsitet, søvnforstyrrelse, nedsatt libido, apati, unormale drømmer, gråt
Mindre vanlige:	Selvordsforsøk, panikkanfall, hallusinasjon
Sjeldne:	Bipolare sykdommer*
Svært sjeldne:	Selvord*
Ikke kjent:	Drapstanker*, mani*, endring av mental tilstand
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet, munntørrhet, nedsatt konsentrasjon
Vanlige:	Amnesi, svekket hukommelse, synkope, migrene, ataksi, parestesi, dysfoni, smakstap, hypoestesi, hyperestesi, hypertoni, somnolens, redusert oppmerksomhet, tremor, dysgeusi
Mindre vanlige:	Nevropati, perifer nevropati
Sjeldne:	Anfall (kramper)*
Svært sjeldne:	Cerebrovaskulær blødning*, cerebrovaskulær iskemi*, encefalopati*, polynevropati*
Ikke kjent:	Lammelse i ansikt, mononevropatier

<b>Tabell 5</b> Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Rebetol og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Øyesykdommer</b>	
Vanlige:	Synsforstyrrelse, tåkesyn, konjunktivitt, øyeirritasjon, øyesmerter, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse, tørre øyne
Sjeldne:	Retinalblødninger*, retinopati (inkludert maculaødem)*, retinal arterieokklusjon*, retinal veneokklusjon*, optisk nevritt*, papillødem*, tap av synsskarphet eller synsfelt*, retinale eksudater*
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Vanlige:	Vertigo, nedsatt hørsel/hørselstap, tinnitus, øresmerter
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige:	Palpitasjon, takykardi
Mindre vanlige:	Hjerteinfarkt
Sjeldne:	Kardiomyopati, arytmi*
Svært sjeldne:	Hjerteiskemi*
Ikke kjent:	Perikardvæske*, perikarditt*
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige:	Hypotensjon, hypertensjon, rødme
Sjeldne:	Vaskulitt
Svært sjeldne:	Perifer iskemi*
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Svært vanlige:	Dyspné, hoste
Vanlige:	Epistakse, respiratorisk forstyrrelse, tetthet i luftveiene, tetthet i bihulene, nesetetthet, rhinoré, økt sekresjon i øvre luftveier, smerte i svelg og strupehode, tørrhoste
Svært sjeldne:	Lungeinfiltrater*, lungebetennelse*, interstitiell lungebetennelse*
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter
Vanlige:	Ulcerøs stomatitt, stomatitt, munnsår, kolitt, smerte i øvre høyre kvadrant, dyspepsi, gastroøsofageal refluks*, glossitt, keilitt, abdominal oppblåsthet, gingivalblødning, gingivitt, løs avføring, tannforstyrrelse, forstoppelse, flatulens
Mindre vanlige:	Pankreatitt, oral smerte
Sjeldne:	Iskemisk kolitt
Svært sjeldne:	Ulcerøs kolitt*
Ikke kjent:	Periodontale forstyrrelser, tannforstyrrelser, pigmentering av tungen
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige:	Leverforstørrelse, gulsott, hyperbilirubinemi*
Svært sjeldne:	Hepatotoksisitet (inkludert dødsfall)*
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige:	Alopesi, pruritus, tørr hud, utslett
Vanlige:	Psoriasis, forverret psoriasis, eksem, fotosensitivitetsreaksjoner, makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, nattsvetting, hyperhidrose, dermatitt, akne, furunkel, erytem, urtikaria, hudforstyrrelse, blåmerke, økt svetting, unormal hårstruktur, neglforstyrrelse*
Sjeldne:	Kutan sarkoidose
Svært sjeldne:	Stevens Johnson syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme*

<b>Tabell 5</b> Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Rebetol og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, smerte i muskel og skjelett
Vanlige:	Artritt, ryggsmerte, muskelspasme, smerte i ekstremiteter
Mindre vanlige:	Skjelettsmerte, muskelsvakhhet
Sjeldne:	Rabdomyolyse*, myositt*
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige:	Endret urineringsfrekvens, polyuri, unormal urin
Sjeldne:	Nyresvikt, nyreinsuffisiens*
Svært sjeldne:	Nefrotisk syndrom*
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Vanlige:	<u>Kvinner</u> : amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, dysmenoré, brystsmerte, ovarieforstyrrelse, vaginalforstyrrelse. <u>Menn</u> : impotens, prostatitt, erektil dysfunksjon. Seksuell dysfunksjon (ikke spesifisert)*
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige:	Fatigue, stivhet, pyreksi, influensalignende sykdom, asteni, irritabilitet
Vanlige:	Brystsmerte, ubehag i brystet, perifert ødem, sykdomsfølelse, føle seg unormal, tørste
Mindre vanlige:	Ansiktsødem,
<b>Undersøkelser</b>	
Svært vanlige:	Vekttap
Vanlige:	Bilyd i hjertet

\* Ettersom Rebetol alltid har blitt forskrevet sammen med et alfainterferonprodukt, og de oppførte bivirkningene som er inkludert, gjenspeiler erfaring etter markedsføring, er det ikke mulig å kvantifisere frekvensen eksakt. Frekvensen rapportert over er fra kliniske studier med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b (pegylert eller ikke-pegylert).

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En økning i nivåer av urinsyre og indirekte bilirubin assosiert med hemolyse ble observert i kliniske studier hos noen pasienter behandlet med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b, men verdier gikk tilbake til utgangsnivåer fire uker etter at behandlingen ble avsluttet.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

I kliniske studier med Rebetol brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b, er maksimal rapportert overdose 10 g Rebetol (50 x 200 mg kapsler) og 39 MIE interferon alfa-2b (13 subkutane injeksjoner på 3 MIE hver) tatt på en dag av pasient i et selvmordsforsøk. Pasienten lå til observasjon i to dager på overvåkingen, og i løpet av denne tiden ble det ikke observert bivirkninger etter overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, nukleosider og nukleotider eksklusive reverstranskriptasehemmere, ATC-kode: J05A B04.

#### Virkningsmekanisme

Ribavirin (Rebetol) er en syntetisk nukleosidanalogue som har vist aktivitet *in vitro* mot visse RNA- og DNA-virus. Mekanismen for hvordan Rebetol i kombinasjon med andre legemidler utøver sin effekt ved hepatitt C, er ukjent. Orale formuleringer av Rebetol-monoterapi har blitt undersøkt som behandling ved kronisk hepatitt C i flere kliniske studier. Resultater av disse undersøkelsene viste at Rebetol-monoterapi ikke hadde noen effekt på eliminasjonen av hepatittvirus (HCV-RNA) eller på forbedring av leverhistologi etter 6 til 12 måneders behandling og 6 måneders oppfølging.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Kun beskrivelse av bruken av Rebetol fra den opprinnelige utviklingen med (peg)interferon alfa-2b er omtalt i denne SPC-en.

#### Pediatrik populasjon

##### *Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

Barn og ungdom fra 3 til 17 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbar HCV-RNA ble inkludert i en multisenterstudie og fikk Rebetol 15 mg/kg per dag pluss pegylert interferon alfa-2b 60 mikrogram/m<sup>2</sup> en gang ukentlig i 24 eller 48 uker, basert på HCV-genotype og virusmengde ved utgangspunkt. Alle pasientene skulle følges i 24 uker etter behandlingsslutt. Totalt 107 pasienter fikk behandling, derav 52 % jenter, 89 % kaukasiere, 67 % med HCV-genotype 1 og 63 % < 12 år. Studiepopulasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. På grunn av manglende data hos barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensial for bivirkninger, må nytte/risiko ved kombinasjonen av Rebetol og peginterferon alfa-2b vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Studieresultatene er oppsummert i **tabell 6**.

	<b>24 uker</b>	<b>48 uker</b>
Alle Genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Behandlingsrespons ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA 24 uker etter behandling, nederste deteksjonsgrense = 125 IE/ml.

b: n = antall respondere / antall pasienter med en gitt genotype og bestemt behandlingsvarighet.

c: Pasienter med genotype 3 og lav virusmengde (< 600 000 IE/ml) ble behandlet i 24 uker, mens de med genotype 3 og høy virusmengde (≥ 600 000 IE/ml) ble behandlet i 48 uker.

##### *Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b*

Barn og ungdom fra 3 til 16 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbart HCV-RNA (målt ved et sentralt laboratorium med en forskningsbasert RT-PCR-analyse) ble inkludert i to multisenterundersøkelser og fikk Rebetol 15 mg/kg per dag pluss interferon alfa-2b 3 MIE/m<sup>2</sup> tre ganger per uke i ett år, etterfulgt av 6 måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Totalt 118 pasienter ble inkludert: 57 % gutter, 80 % kaukasiere og 78 % genotype 1, 64 % ≤ 12 år. Den inkluderte populasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. I de to multisenterstudiene

var de vedvarende virologiske responsratene hos barn og ungdom tilsvarende ratene hos voksne (se **tabell 7**). På grunn av mangel på data i disse to multisenterstudiene med barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensial for bivirkninger må nytte/risiko av kombinasjonen av ribavirin og interferon alfa-2b vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.1. 4.4 og 4.8). Studieresultatene er oppsummert i **tabell 7**.

<b>Tabell 7</b>	Vedvarende virologisk respons: tidligere ubehandlede barn og ungdom
	<b>Rebetol 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m<sup>2</sup> tre ganger per uke</b>
Total respons <sup>a</sup> (n = 118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

\*Antall (%) pasienter

<sup>a</sup>Definert som HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense til en forskningsbasert RT-PCR-analyse ved behandlingsslutt og under oppfølgingsperioden.

### Effektdata over lengre tid

#### *Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

En femårig langtids-, observasjons- og oppfølgingsstudie inkluderte 94 pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C i en multisenterstudie etter behandling. Av disse var 63 vedvarende respondere. Hensikten med studien var å evaluere årlig varighet av vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater hos pasienter som var vedvarende respondere 24 uker etter den 24 eller 48 uker lange behandlingen med peginterferon alfa-2b og ribavirin. Etter 5 år fullførte 85 % (80/94) av alle de inkluderte barna og 86 % (54/63) av de vedvarende responderne hele studien. Ingen av de pediatriske pasientene med SVR fikk tilbakefall under den 5-årige oppfølgingsstudien.

#### *Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

En femårig langtids-, observasjons- og oppfølgingsstudie inkluderte 97 barn med kronisk hepatitt C etter behandling i de to tidligere nevnte multisenterstudiene. 70 % (68/97) av alle inkluderte pasienter fullførte denne studien hvorav 75 % (42/56) var vedvarende respondere. Hensikten med studien var å årlig evaluere holdbarheten av vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater hos pasienter som var vedvarende respondere 24 uker etter den 48 uker lange behandlingen med interferon alfa-2b og ribavirin. Alle utenom ett av barna forble vedvarende virologiske respondere under langtidsoppfølging etter fullført behandling med interferon alfa-2b og ribavirin. Kaplan-Meier-estimatet for fortsatt vedvarende respons over 5 år er 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] for barn behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. I tillegg beholdt 98 % (51/52) av de med normale ALAT-nivåer ved oppfølgingsuke 24 sine normale ALAT-nivåer ved siste besøk.

SVR etter behandling av kronisk HCV med ikke-pegylert interferon alfa-2b med Rebetol resulterte i langtidsfjerning av viruset, fjerning av den hepatiske infeksjonen og klinisk ”helbredelse” av kronisk HCV. Dette utelukker imidlertid ikke forekomsten av hepatiske hendelser hos pasienter med cirrhose (inkludert hepatokarsinom).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

I en enkeltdose, crossover-studie av ribavirin hos friske voksne ble det fastslått at kapsel og oral formulering er bioekvivalente.

### Absorpsjon

Ribavirin absorberes raskt etter oral administrering av en enkeltdose (gjennomsnittlig  $T_{max} = 1,5$  timer), etterfulgt av en rask distribusjon og lang eliminasjonsfase (enkeltdosehalveringstid for absorpsjon, distribusjon og eliminasjon er henholdsvis 0,05, 3,73 og 79 timer). Absorpsjonen er

omfattende, ca. 10 % av en radiomerket dose utskilles via feces. Den absolutte biotilgjengeligheten er imidlertid ca. 45 %–65 %, trolig pga. førstepassasjemetabolisme. Det er et lineært forhold mellom dose og  $AUC_{0-t}$  etter inntak av enkeltdoser på 200–1200 mg ribavirin. Distribusjonsvolumet er ca. 5000 liter. Ribavirin bindes ikke til plasmaproteiner.

### Distribusjon

Transport av ribavirin i ikke-plasmakompartiment er grundig undersøkt i røde blodceller og er påvist primært å skje via en  $e_s$ -lignende nukleosidlikevektstransportør. Denne typen transportører finnes på så og si alle celletyper og kan forklare det høye distribusjonsvolumet for ribavirin. Forholdet mellom ribavirinkonsentrasjonene i fullblod:plasma er ca. 60:1. Overskuddet av ribavirin i fullblod foreligger som ribavirinnukleotider inne i de røde blodlegemene.

### Biotransformasjon

Ribavirin har to ruter til metabolisme: 1) en reversibel fosforyleringsrute og 2) en nedbrytende vei som involverer deribosylering og amidhydrolyse som gir en triazolkarboksylsyremetabolitt. Både ribavirin og dens triazol-, karboksamid- og triazolkarboksylsyremetabolitter utskilles også via nyrene.

Ribavirin har vist seg å gi høy inter- og intraindividuell farmakokinetisk variabilitet etter orale enkeltdoser (intraindividuell variabilitet på ca. 30 % for både  $AUC$  og  $C_{max}$ ). Dette kan skyldes den høye førstepassasjemetabolismen og overføring innen og mellom blodkompartiment.

### Eliminasjon

Ved gjentatt dosering akkumuleres ribavirin i stor grad i plasma med seks ganger så stort  $AUC_{12\text{ timer}}$  i forhold til etter en enkelt dose. Etter oralt inntak av 600 mg to ganger daglig ble “steady state” oppnådd etter ca. fire uker, med gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på ca. 2200 ng/ml. Etter avsluttet dosering var halveringstiden ca. 298 timer, noe som trolig avspeiler langsom eliminering fra ikke-plasmakompartiment.

#### *Overføring til sædvæsken*

Overføring av ribavirin til sæd er studert. Ribavirinkonsentrasjon i sædvæske er tilnærmet dobbelt så høy som i serum. Systemisk eksponering av ribavirin hos en kvinnelig partner etter samleie med en behandlet pasient er beregnet og holder seg ekstremt lav, sammenlignet med terapeutisk plasmakonsentrasjon av ribavirin.

#### *Effekt av matinntak*

Biotilgjengeligheten av en oral enkeltdose ribavirin økte ved samtidig matinntak med høyt fettinnhold ( $AUC_{0-t}$  og  $C_{max}$  økte begge med 70 %). Det er mulig at den økte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av forsinket passasje av ribavirin eller modifisert pH. Den kliniske relevansen av resultatene fra denne endosestudien er ukjent. I den pivotale kliniske effektstudien ble pasientene informert om å ta ribavirin samtidig med måltid for å oppnå maksimal plasmakonsentrasjon av ribavirin.

#### *Nyrefunksjon*

Basert på publiserte data var farmakokinetikken av ribavirin gitt som enkeltdose endret (økt  $AUC_{0-t}$  og  $C_{max}$ ) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med kontrollpersoner (kreatininclearance > 90 ml/min). Gjennomsnittlig  $AUC_{0-t}$  var tre ganger større hos personer med kreatininclearance mellom 10 og 30 ml/min sammenlignet med kontrollpersoner. Hos personer med kreatininclearance mellom 30 og 50 ml/min var  $AUC_{0-t}$  to ganger større sammenlignet med kontrollpersoner. Dette ser ut til å være forårsaket av en redusert clearance hos disse pasientene. Ribavirinkonsentrasjonene er stort sett uforandret ved hemodialyse.

#### *Leverfunksjon*

Farmakokinetikken ved enkeltdoser av ribavirin hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-grad A, B eller C) ligner den som er sett hos normale kontroller.

## Pediatriisk populasjon:

### *Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b*

Flerdosefarmakokinetiske egenskaper for Rebetol og peginterferon alfa-2b hos barn og ungdom med kronisk hepatitt C har blitt evaluert i en klinisk studie. Hos barn og ungdom som fikk kroppsoverflatetilpassede doser av peginterferon alfa-2b på 60 mikrogram/m<sup>2</sup>/uke, er det log-overført-ratio-estimatet på eksponering i doseringsintervallet forventet å være 58 % (90 % KI: 141-177 %) høyere enn sett hos voksne på 1,5 mikrogram/kg/uke. Farmakokinetikken til Rebetol (dosenormalisert) i denne studien var lik de rapportert i en tidligere studie med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b hos barn og ungdom, og hos voksne pasienter.

### *Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b*

Flerdosefarmakokinetiske egenskaper for Rebetol-kapsler og interferon alfa-2b hos barn og ungdom mellom 5 og 16 år med kronisk hepatitt C er oppsummert i **tabell 8**. Farmakokinetikken til Rebetol og interferon alfa-2b (dosenormalisert) er tilsvarende hos voksne pasienter og barn eller ungdom.

<b>Tabell 8</b> Gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) flerdosefarmakokinetiske parametre for interferon alfa-2b og Rebetol-kapsler administrert til pediatrike pasienter med kronisk hepatitt C.		
<b>PARAMETER</b>	<b>Rebetol</b> 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	<b>Interferon alfa-2b</b> 3 MIE/m <sup>2</sup> tre ganger per uke (n = 54)
T <sub>max</sub> (time)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3275 (25)	51(48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Tilsynelatende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke undersøkt

\*AUC<sub>12</sub> (ng.time/ml) for Rebetol; AUC<sub>0-24</sub> (IE.time/ml) for interferon alfa-2b

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### *Ribavirin*

Ribavirin er embryotoksisk og/eller teratogent hos alle dyrearter ved doser vesentlig lavere enn den anbefalte humane dosen. Misdannelser i skallen, ganen, øye, kjeven, ekstremitetene, skjelettet og mage-tarmkanalen er observert. Forekomsten og alvorlighetsgraden av de teratogene effektene økte med opptrapping av dosen. Overlevelsen hos fostre og avkom ble redusert.

I en toksisitetstudie på juvenile rotter fikk rotteunger dosert fra dag 7 til 63 etter fødselen med 10, 25 og 50 mg/kg ribavirin, en doserelatert reduksjon i totalvekst som senere viste seg som en liten reduksjon i kroppsvikt, lengde fra hode til rumpe (CRL) og benlengde. På slutten av rekonvalesensperioden var tibiale og femorale endringer minimale, men generelt statistisk signifikante sammenlignet med kontroller med hanrotter ved alle dosenivåer og hos hunrotter dosert med de to høyeste dosene sammenlignet med kontroller. Ingen histopatologiske effekter på ben ble sett. Ingen ribavirineffekter ble sett på nevrologisk adferdsutvikling eller reproduktiv utvikling. Plasmakonsentrasjoner oppnådd hos rotteunger var under humane plasmakonsentrasjoner ved terapeutisk dose.

Erytrocytter er et primært mål for toksisitet av ribavirin i dyrestudier. Anemi oppstår kort tid etter innledning av doseringen, men reverserer raskt etter at behandlingen avbrytes.

I 3- og 6-månedersstudier med mus for å undersøke ribavirininduserte effekter på testikler og spermier oppstod spermieabnormaliteter ved doser på 15 mg/kg og høyere. Disse dosene hos dyr gir systemiske eksponeringer vesentlig under dem man oppnår hos mennesker ved terapeutiske doser. Etter at behandlingen ble avbrutt, inntraff fullstendig gjenoppretting av ribavirinindusert toksisitet i testiklene i de fleste tilfeller i løpet av en eller to spermatogenesykluser (se pkt. 4.6).

Gentoksisitetsstudier har vist at ribavirin utøver en viss gentoksisk aktivitet. Ribavirin var aktiv i Balb/3T3-*in vitro*-transformasjonstester. Gentoksisk aktivitet ble observert i muselymfomtester, og ved doser på 20–200 mg/kg i en mikronukleustest på mus. En dominant letal test på rotter var negativ, noe som tyder på at dersom mutasjoner oppstod hos rotter, ble de ikke overført via mannlige gameter.

Konvensjonelle karsinogenitetsstudier hos gnagere med lav eksponering sammenlignet med human eksponering under terapeutiske forhold (faktor 0,1 hos rotter og 1 hos mus) viste ikke tumorfremkallende egenskaper hos ribavirin. Videre fremkalte ikke ribavirin tumorer ved den maksimalt tolererte dosen på 300 mg/kg (plasmaeksponeringsfaktor ca. 2,5 sammenlignet med human eksponering) i en 26-ukers karsinogenitetsstudie med den heterozygote p53 (+/-)-musemodellen. Disse studiene antyder at ribavirin lite sannsynlig er karsinogent hos mennesker.

#### *Ribavirin pluss interferon*

Administrasjon av ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kombinasjon ga ingen uventede effekter som tidligere ikke er sett med de enkelte aktive forbindelsene alene. Den fremste behandlingsrelaterte forandringen var en reversibel mild til moderat anemi hvor alvorlighetsgraden var større enn den som ble sett med en av de aktive substansene alene.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumsitrat  
Sitronsyre, vannfri  
Natriumbenzoat  
Glyserol  
Sukrose  
Sorbitol, flytende (krystalliserende)  
Propylenglykol  
Renset vann  
Naturlig og kunstig tyggegummismak

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Etter første gangs åpning: legemidlet må brukes innen en måned.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

For oppbevaringsbetingelser av legemidlet etter første gangs åpning, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Rebetol, mikstur, oppløsning 100 ml er pakket i brune glassflasker på 118 ml (farget EP Type IV-glass, Ph.Eur.). Den barnesikrede skrukorken har et indre og ytre belegg av polypropylen.

Den 10 ml orale doseringssprøyten består av en naturlig polyetylensylinder og et hvitt polystyrenstempel. Kalibreringer er markert med trinnvise økninger på 0,5 ml fra 1,5 ml til 10 ml.



## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/107/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. januar 2005

Dato for siste fornyelse: 23. april 2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release for de harde kapslene

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
2220 Heist op den Berg  
Belgia

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release for mikstur, oppløsning

Cenexi HSC  
2, rue Louis Pasteur  
14200 Hérouville-Saint-Clair  
Frankrike

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Rebetol – 84, 112, 140, 168 harde kapsler

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rebetol 200 mg harde kapsler  
ribavirin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 200 mg ribavirin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

84 harde kapsler  
112 harde kapsler  
140 harde kapsler  
168 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/107/001 (84 harde kapsler)  
EU/1/99/107/005 (112 harde kapsler)  
EU/1/99/107/002 (140 harde kapsler)  
EU/1/99/107/003 (168 harde kapsler)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rebetol

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**Indre emballasje (blisterpakning)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rebetol 200 mg kapsler  
ribavirin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MSD

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Rebetol mikstur, oppløsning 40 mg/ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rebetol 40 mg/ml mikstur, oppløsning  
ribavirin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 40 mg ribavirin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder: Sorbitol, flytende (krystalliserende), sukrose.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

mikstur, oppløsning  
1 flaske på 100 ml  
10 ml oral doseringssprøyte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/107/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rebetol

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**

**Rebetol mikstur, oppløsning 40 mg/ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rebetol 40 mg/ml mikstur, oppløsning  
ribavirin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 40 mg ribavirin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder: Sorbitol, flytende (krystalliserende), sukrose.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

mikstur, oppløsning  
100 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/99/107/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Rebetol 200 mg kapsler, harde ribavirin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rebetol er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rebetol
3. Hvordan du bruker Rebetol
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rebetol
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Rebetol er, og hva det brukes mot

Rebetol inneholder virkestoffet ribavirin. Dette legemidlet stopper formeringen av hepatitt C-virus. Rebetol må ikke brukes alene.

Avhengig av genotypen til hepatitt C-viruset du har, kan legen din velge å behandle deg med en kombinasjon av dette legemidlet og andre legemidler. Det kan være ytterligere behandlingsbegrensninger avhengig av om du tidligere har blitt behandlet for kronisk hepatitt C-infeksjon eller ikke. Legen vil anbefale behandlingstypen som er best for deg.

Kombinasjonen av Rebetol og andre legemidler brukes til behandling av voksne pasienter med kronisk hepatitt C (HCV).

Rebetol kan brukes hos pediatriske pasienter (barn fra 3 år og ungdom) som tidligere ikke er behandlet, og som ikke har alvorlig leversykdom.

For pediatriske pasienter (barn og ungdom) som veier mindre enn 47 kg, er mikstur, oppløsning tilgjengelig.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Rebetol

##### **Bruk ikke Rebetol**

Ikke bruk Rebetol hvis følgende gjelder deg eller barnet du har omsorg for.

Hvis du er usikker, **spør legen din** eller **apoteket** før du tar Rebetol.

- er **allergisk** overfor ribavirin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- er **gravid eller planlegger å bli gravid** (se avsnitt "Graviditet og amming").
- **ammer**.
- har hatt alvorlige **hjerteproblemer** i løpet av de siste 6 månedene.
- har en **blodsykdom**, som anemi (lavt blodtall), talassemi, sigdcelleanemi.

Husk: Les også avsnittet ”Bruk ikke” i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som blir brukt i kombinasjon med dette legemidlet.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Flere alvorlige bivirkninger er forbundet med kombinasjonsbehandling med ribavirin og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Psykiatriske effekter og effekter på sentralnervesystemet (f.eks. depresjon, selvmordstanker, selvmordsforsøk og aggressiv atferd osv.). Oppsøk legevakt dersom du merker at du blir deprimert eller har selvmordstanker, eller endret oppførsel. Du bør vurdere å spørre et familiemedlem eller en nær venn om å hjelpe deg med å være oppmerksom på tegn på depresjon eller endringer i oppførselen din.
- Alvorlige øyelidelser
- Dentale og periodontale lidelser: Tann- og tannkjøtt sykdommer har blitt rapportert hos pasienter som får Rebetol i kombinasjon med (peg)interferon alfa-2b. Du bør pusse tennene grundig to ganger daglig og gå til regelmessige tannundersøkelser. Noen pasienter kan i tillegg kaste opp. Hvis du opplever denne reaksjonen, sørg for å skylle munnen grundig etterpå.
- Manglende evne til å oppnå full voksen høyde kan forekomme hos noen barn og ungdom.
- Økte hormoner relatert til skjoldbruskkjertelen (TSH) hos barn og ungdom

### Barn og ungdom

Hvis legen til et barn du har omsorg for, bestemmer seg for ikke å utsette kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b til voksen alder, er det viktig å forstå at fremkalt veksthemming som følge av denne kombinasjonsbehandlingen kan være irreversibel hos noen pasienter.

I tillegg har disse hendelsene forekommet hos pasienter som tar Rebetol:

Hemolyse: Rebetol kan føre til nedbrytning av røde blodceller og forårsake blodmangel, som kan svekke hjertefunksjonen din eller forverre symptomer på hjertesykdom.

Pancytopeni: Rebetol kan føre til en reduksjon i blodplater og røde og hvite blodceller ved bruk i kombinasjon med peginterferon.

**Standard blodprøver** vil bli tatt for å undersøke blodet, nyrene og leverfunksjonen din.

- Det vil bli tatt blodprøver regelmessig slik at legen din vet om behandlingen virker.
- Avhengig av resultatene fra disse prøvene kan legen din endre/tilpasse antall harde kapsler du eller barnet du har omsorg for, skal ta, foreskrive en annen pakningsstørrelse av denne medisinen og/eller endre behandlingsvarighet.
- Hvis du har eller utvikler alvorlige nyre- eller leverproblemer, vil behandlingen avbrytes.

Søk medisinsk hjelp **umiddelbart** dersom du får symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon (slik som pustebesvær, pipende pust eller hudutslett) i løpet av behandlingen.

**Informér legen din** dersom du eller barnet du har omsorg for:

- er en kvinne i **fruktbar** alder (se avsnitt ”Graviditet og amming”).
- er en **mann** og din kvinnelige partner er i fruktbar alder (se avsnitt ”Graviditet og amming”).
- har eller tidligere har hatt **hjertesykdom**.
- har en annen leversykdom i tillegg til hepatitt C-infeksjon.
- har **nyreproblemer**.
- har **HIV** (hummant immunsviktvirus) eller har hatt andre forstyrrelser i immunsystemet

Vennligst se pakningsvedlegget til (peg)interferon alfa for mer detaljert informasjon vedrørende sikkerheten.

Husk: Les også avsnittet ”Advarsler og forsiktighetsregler” i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol før du starter kombinasjonsbehandlingen.

## Bruk hos barn og ungdom

Dersom barnet veier mindre enn 47 kg eller ikke er i stand til å svelge, er mikstur, oppløsning av Rebetol tilgjengelig.

## Andre legemidler og Rebetol

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du eller barnet du har omsorg for bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke:

- azatioprin, et legemiddel som hemmer immunsystemet ditt. Bruk av dette legemidlet i kombinasjon med Rebetol kan øke risikoen for å utvikle alvorlig blodsykdom.
- anti-Humant immunsviktvirus (HIV)-legemidler – [nukleosidreverstranskriptasehemmere (NRTI)] og/eller kombinert antiretroviral behandling (cART):
  - Samtidig bruk av dette legemidlet med alfainterferon og et anti-HIV-legemiddel kan øke risikoen for melkesyreoverskudd, leversvikt og utvikling av unormale blodverdier (reduksjon i antall røde blodceller som frakter oksygen, enkelte hvite blodceller som bekjemper infeksjon og blodkoagulerende celler som kalles blodplater).
  - Det er ikke klarlagt om dette legemidlet vil endre virkningen av **zidovudin** eller **stavudin**. Blodet ditt vil derfor testes regelmessig for å få en forsikring om at HIV-infeksjonen ikke forverres. Hvis den forverres, vil legen din avgjøre om Rebetol-behandlingen din bør endres. I tillegg kan pasienter som får **zidovudin** med **ribavirin** i kombinasjon **med alfainterferoner**, ha en økt risiko for å utvikle anemi (lavt antall røde blodceller). Samtidig bruk av zidovudin og ribavirin i kombinasjon med alfainterferoner er derfor ikke anbefalt.
  - På grunn av risikoen for laktacidose (opphopning av melkesyre i kroppen) og pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen) er bruken av **ribavirin og didanosin** ikke anbefalt, og bruken av **ribavirin og stavudin** bør unngås.
  - Pasienter med samtidig infeksjon og med langt fremskreden leversykdom som får cART, kan ha økt risiko for forverret leverfunksjon. Risikoen i denne undergruppen av pasienter kan øke ved å legge til behandling med alfainterferoner alene eller i kombinasjon med ribavirin.

Husk: Les også avsnittet ”Andre legemidler” i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som blir brukt i kombinasjon med Rebetol før du starter kombinasjonsbehandling med dette legemidlet.

## Graviditet og amming

Dersom du er **gravid**, må du ikke ta dette legemidlet. Dette legemidlet kan være meget skadelig for ditt ufødte barn (embryo).

Både kvinnelige og mannlige pasienter må ta **spesielle forholdsregler** ved seksuell aktivitet hvis det finnes en mulighet for graviditet:

- **Jente** eller **kvinne** i fruktbar alder:  
Du må ha en negativ graviditetstest før behandling, hver måned under behandling og i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Dette skal diskuteres med legen din.
- **Menn**:  
Du må ikke ha sex med en gravid kvinne med mindre du **bruker kondom**. Dette vil minske muligheten for at kvinnen får ribavirin i kroppen.  
Hvis din kvinnelige partner ikke er gravid nå, men er i fruktbar alder, må hun ta en graviditetstest hver måned under behandling og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du eller din kvinnelige partner må bruke et effektivt prevensjonsmiddel den tiden du tar Rebetol og i 7 måneder etter avsluttet behandling. Dette skal diskuteres med legen din (se avsnitt ”Bruk ikke Rebetol”).

Dersom du er en kvinne som **ammer**, må du ikke ta dette legemidlet. Avbryt ammingen før du starter med dette legemidlet.



### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet påvirker ikke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Andre legemidler brukt i kombinasjon med Rebetol kan imidlertid påvirke evnen din til å kjøre eller bruke maskiner. Kjør derfor ikke bil og bruk ikke maskiner hvis du blir trett, søvnnig eller forvirret av denne behandlingen.

### **Rebetol inneholder laktose**

Hver kapsel inneholder en liten mengde **laktose**.

Dersom legen din har fortalt deg at du har **en intoleranse overfor noen sukkertyper**, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker Rebetol**

### Generell informasjon om å ta dette legemidlet:

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ta ikke mer enn anbefalt dose og ta legemidlet i hele perioden det er forskrevet.

Legen din har fastsatt den korrekte dosen av dette legemidlet basert på hvor mye du eller barnet du har omsorg for, veier.

### **Voksne**

Anbefalt dose og varighet av Rebetol er basert på pasientens vekt og legemiddel brukt i kombinasjon.

### **Bruk av Rebetol hos barn og ungdom**

Dosering av Rebetol hos barn over 3 år og ungdom bestemmes av kroppsvekt og legemiddel brukt i kombinasjon. Anbefalt dose av rebetol brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b er vist i tabellen under.

Rebetol-dose basert på kroppsvekt ved bruk i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos barn over 3 år og ungdom		
Hvis <b>barnet/ungdommen</b> veier (kg)	Vanlig daglig Rebetol-dose	Antall 200 mg kapsler
47–49	600 mg	1 kapsel morgen og 2 kapsler på kvelden
50–65	800 mg	2 kapsler morgen og 2 kapsler på kvelden
> 65	Se voksen dose	

Ta den forskrevne dosen gjennom munnen sammen med vann og i forbindelse med et måltid. De harde kapslene må ikke tygges. For barn eller ungdom som ikke kan svelge en hard kapsel, er en mikstur, oppløsning av dette legemidlet tilgjengelig.

Husk: Dette legemidlet skal kun brukes i kombinasjon med andre legemidler ved hepatitt C-virusinfeksjon. For å få fullstendig informasjon, les også avsnittet ”Hvordan du bruker” i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol.

### **Dersom du tar for mye av Rebetol**

Informér legen din eller apotek så snart som mulig.

### **Dersom du har glemt å ta Rebetol**

Ta/administrer den glemte dosen så snart som mulig samme dag. Dersom en hel dag har gått uten at legemidlet er tatt, bør du rådføre deg med legen din. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

#### 4. Mulige bivirkninger

Les avsnittet ”Mulige bivirkninger” i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol.

Som alle legemidler kan dette legemidlet brukt i kombinasjon med andre legemidler forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Selv om ikke alle disse bivirkningene behøver å forekomme, kan de kreve medisinsk tilsyn hvis de forekommer.

**Kontakt lege umiddelbart** dersom følgende bivirkninger oppstår under kombinasjonsbehandling med andre legemidler:

- brystmerter eller vedvarende hoste, endring i hvordan hjertet slår, besvimelse,
- forvirring, depresjonsfølelse, selvmordstanker eller aggressiv adferd, selvmordsforsøk, tanker om å true andre på livet,
- nummen eller kriblende følelse,
- problemer med å sove, tenke eller konsentrere seg,
- alvorlig magesmerter, svart eller tjærelignende avføring, blod i avføring eller urin, smerter i nedre del av ryggen eller i siden,
- smertefull eller vanskelig vannlating,
- alvorlig neseblødning,
- feber eller frysninger som oppstår etter noen ukers behandling,
- syns- eller hørselsproblemer,
- alvorlig hudutslett eller rødhet.

Følgende bivirkninger er blitt rapportert ved kombinasjonsbehandlingen med dette legemidlet, harde kapsler, og et alfainterferonprodukt **hos voksne**:

*Svært vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):*

- reduksjon i antall røde blodceller (som kan føre til tretthet, kortpustethet, svimmelhet), reduksjon i antall nøytrofile hvite blodceller (som gjør deg mer mottagelig for ulike infeksjoner),
- konsentrasjonsvansker, følelse av uro eller nervøsitet, humørsvingninger, føle seg deprimert eller irritabel, følelse av tretthet, problemer med å sovne eller å sove,
- hoste, munntørrehet, faryngitt (sår hals),
- diaré, svimmelhet, feber, influensalignende symptomer, hodepine, kvalme, frysninger, virusinfeksjon, oppkast, svakhet,
- tap av appetitt, vekttap, magesmerter,
- tørr hud, irritasjon, håravfall, kløe, muskelsmerter, muskelverk, smerte i ledd og muskler, utslett.

*Vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):*

- reduksjon i antall blodkoagulasjonsceller kalt blodplater som kan resultere i lette blåmerker og spontane blødninger, reduksjon i en type hvite blodceller kalt lymfocytter som bekjemper infeksjon, redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til at du føler deg trett, deprimert, øker følsomheten din for kulde og andre symptomer), overskudd av sukker eller urinsyre (som ved urinsyregikt) i blodet, lavt kalsiumnivå i blodet, alvorlig anemi,
- sopp- eller bakterieinfeksjoner, gråting, agitasjon, hukommelsestap, hukommelsesvansker, nervøsitet, unormal adferd, aggressiv adferd, sinne, forvirring, mangel på interesse, mentale forstyrrelser, endret sinnstemning, uvanlige drømmer, ønske om å skade deg selv, søvnighet, vanskeligheter med å sove, mangel på sexlyst eller mangel på evne til å ha sex, vertigo (svimmelhet),
- tåkesyn eller unormalt syn, øyeirritasjon eller -smerte eller -infeksjon, tørre eller rennende øyne, endringer i hørsel eller stemme, øresus, øreinfeksjon, øreverk, forkjølelsessår (herpes simplex), forandret smakssans, tap av smakssans, blødende tannkjøtt eller munnsår, brennende følelse på tungen, sår tunge, betent tannkjøtt, tannproblemer, migrene, luftveisinfeksjoner, bihulebetennelse, neseblod, tørrhoste, rask pust eller vanskeligheter med å puste, tett eller rennende nese, tørste, tannforstyrrelser,

- bilyder i hjertet (unormale hjertelyder), brystsmerte eller -ubehag, følelse av å besvime, følelse av uvelhet, rødme, økt svette, varmeintoleranse og overdreven svetting, lavt eller høyt blodtrykk, hjertebank (harde hjerteslag), raske hjerteslag,
- oppblåsthet, forstoppelse, dårlig fordøyelse, tarmgasser (flatulens), økt appetitt, irritert tykktarm, irritasjon i prostatakjertelen, gulsott (gul hud), løs avføring, smerte rundt ribbeina på høyre side, forstørret lever, mageproblemer, hyppig behov for vannlating, økt urinmengde, urinveisinfeksjon, unormal urin,
- vanskelig, uregelmessig eller ingen menstruasjon, unormalt kraftige eller forlengede menstruasjonsperioder, smertefull menstruasjon, forstyrrelse i eggstokker eller skjede, brystsmerte, ereksjonsproblemer,
- unormal hårstruktur, kviser, artritt, blåmerker, eksem (betent, rød, kløende og tørr hud, muligens med væskende sår), elveblest, økt eller redusert følelse ved berøring, neglproblem, muskelspasmer, nummen eller kriblende følelse, smerte i lemmene, leddsmerter, skjelvende hender, psoriasis, opphovne hender og ankler, overfølsomhet for sollys, utslett med opphøyde flekkvise sår, rødhet i huden eller hudproblem, hovent ansikt, hovne kjertler (hovne lymfekjertler), spente muskler, svulst (uspesifisert), ustødig gange, forstyrrelse i vannbalansen.

*Mindre vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere):*

- høre eller se noe som ikke er der,
- hjerteinfarkt, panikkanfall,
- overfølsomhetsreaksjon overfor legemidlet,
- betennelse i bukspyttkjertel, skjelettsmerte, diabetes mellitus,
- muskelsvakhet.

*Sjeldne rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere):*

- anfall (kramper),
- lungebetennelse,
- revmatoid artritt, nyreproblemer,
- mørk eller blodig avføring, intense magesmerter,
- sarkoidose (en sykdom kjennetegnet av vedvarende feber, vekttap, leddsmerter- og hevelse, hudskader og hovne kjertler),
- vaskulitt (betennelse i blodåreveggene).

*Svært sjeldne rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere):*

- selvmord,
- slag (cerebrovaskulære hendelser).

*Bivirkninger rapportert med ikke kjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):*

- tanker om å true andre på livet,
- mani (overdreven eller irrasjonell entusiasme),
- perikarditt (inflammasjon i hjertesekkhinnen), perikardvæske [en væskeansamling som oppstår mellom perikard (hjertesekkhinnen) og hjertet],
- endret farge på tungen.

### **Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom**

Følgende bivirkninger er blitt rapportert i kombinasjon med dette legemidlet og interferon alfa-2b produkt hos **barn og ungdom**:

*Svært vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):*

- reduksjon i antall røde blodceller (som kan føre til tretthet, kortpustethet, svimmelhet), reduksjon i antall nøytrofile blodceller (som gjør deg mer mottagelig for ulike infeksjoner),
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til at du føler deg trett, deprimert, øker følsomheten din for kulde og andre symptomer),
- føle seg deprimert eller irritabel, føle at man skal kaste opp, følelse av uvelhet, humørsvingninger, tretthetsfølelse, problemer med å sovne eller å sove, virusinfeksjon, svakhet,

- diaré, svimmelhet, feber, influensalignende symptomer, hodepine, tap av eller økt appetitt, vekttap, reduksjon i veksthastigheten (høyde og vekt), smerte rundt ribbeina på høyre side, faryngitt (sår hals), frysninger, magesmerter, oppkast,
- tørr hud, håravfall, irritasjon, kløe, muskelsmerter, muskelverk, smerte i ledd og muskler, utslett.

*Vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):*

- reduksjon i antall blodkoagulasjonsceller kalt blodplater (som kan resultere i lette blåmerker og spontane blødninger),
- overskudd av triglyserider i blodet, overskudd av urinsyre (som ved urinsyregikt) i blodet, økt aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til nervøsitet, varmeintoleranse og overdreven svetting, vekttap, hjertebank, skjelving),
- agitasjon, sinne, aggressiv adferd, adferdsforstyrrelser, konsentrasjonsvansker, følelsesmessig ustabilitet, besvime, følelse av angst eller nervøsitet, føle seg kald, føle seg forvirret, føle seg rastløs, føle seg trett, mangel på interesse eller konsentrasjon, humørforandringer, smerte, dårlig søvnkvalitet, søvnjengeri, selvmordsforsøk, vanskeligheter med å sove, uvanlige drømmer, ønske om å skade deg selv,
- bakterieinfeksjon, forkjølelse, soppinfeksjon, unormalt syn, tørre eller rennende øyne, øreinfeksjon, øyeyritasjon eller -smerte eller -infeksjon, forandret smakssans, endringer i stemmen din, forkjølelssår, hoste, betennelse i tannkjøttet, neseblod, irritasjon i nese, smerte i munnen, faryngitt (sår hals), rask pust, luftveisinfeksjon, flassende lepper og sprekker i munnviken, kortpustethet, bihulebetennelse, nysing, munnsår, sår tunge, tett eller rennende nese, smerte i halsen, tannverk, tannbyll, tannforstyrrelse, vertigo (svimmelhet), svakhet,
- brystsmerte, rødme, hjertebank (harde hjerteslag), raske hjerteslag,
- unormal leverfunksjon,
- sure oppstøt, ryggsmerte, sengevæting, forstoppelse, forstyrrelse i spiserøret eller endetarmen, inkontinens, økt appetitt, betennelse i slimhinnen i magen og tarmen, mageproblemer, løs avføring,
- urineringsforstyrrelse, urinveisinfeksjon,
- vanskelig, uregelmessig eller ingen menstruasjon, unormalt kraftige eller forlengede menstruasjonsperioder, forstyrrelse i skjeden, betennelse i skjeden, testikkelsmerter, utvikling av mannlige kroppstrekk,
- kviser, blåmerker, eksem (betent, rød, kløende og tørr hud, muligens med væskende sår), økt eller redusert følelse ved berøring, økt svette, økte muskelbevegelser, spente muskler, smerte i lemmene, neglproblem, nummen eller kriblende følelse, blek hud, utslett med opphøyde flekkvise sår, skjelvende hender, rødhet i huden eller hudproblem, misfarginger i huden, overfølsomhet for sollys, hudsår, hevelser pga. overskudd av vann, hovne kjertler (hovne lymfekjertler), skjelving, svulst (uspesifisert).

*Mindre vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere):*

- unormal adferd, følelsesmessig forstyrrelse, frykt, mareritt,
- blødning fra slimhinnen som er i kant med overflaten til øyelokket, tåkesyn, døsighet, lysintoleranse, kløende øyne, ansiktssmerter, betennelse i tannkjøttet,
- brystubehag, vanskeligheter med å puste, lungeinfeksjon, neseubehag, lungebetennelse, pipende pust,
- lavt blodtrykk,
- forstørret lever,
- smertefull menstruasjon,
- kløe i endetarmsområde (rundorm eller innvollsorm), vablende eksem (helvetesild), redusert følelse ved berøring, muskelrykninger, hudsmarter, blekhet, hudflassing, rødhet, hevelse.

Forsøk på selvskading er også rapportert hos voksne, barn og ungdom.

Dette legemidlet i kombinasjon med et alfainterferonprodukt kan også forårsake:

- aplastisk anemi, ren erytroplasi (en tilstand hvor kroppen har ingen eller redusert produksjon av røde blodceller) som forårsaker alvorlig anemi, symptomer som inkluderer unormal tretthet og mangel på energi,
- vrangforestillinger,

- infeksjon i øvre og nedre luftveier,
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- alvorlig utslett som kan være forbundet med blemmer i munn, nese, øye og andre slimhinne membraner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom), toksisk epidermal nekrolyse (blemmer og avskalling av det øvre laget i huden).

Følgende andre bivirkninger er også blitt rapportert i kombinasjon med dette legemidlet og et alfainterferonprodukt:

- unormale tanker, høre eller se noe som ikke er tilstede, endret mental status, desorientering,
- angioødem (hevelser i hender, føtter, ankler, ansikt, lepper, munn eller halsen som kan føre til vanskeligheter med å svelge eller puste),
- Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom (en autoimmun inflammatorisk sykdom som påvirker øynene, huden og membranene i øret, hjernen og ryggmargen),
- bronkokonstriksjon og anafylaksi (en alvorlig allergisk reaksjon som rammer hele kroppen), konstant hoste,
- øyeproblemer inkludert skade på retina, retinal arterieokklusjon, betennelse i den optiske nerve, hevelse av øyet og bomullseksudat (hvite flekker på retina),
- forstørret bukrområde, halsbrann, problemer med tarmbevegelsen eller smertefull tarmbevegelse,
- akutte hypersensitivitetsreaksjoner inkludert urtikaria (elveblest), blåmerker, intense smerter i lemmene, legg- eller lårsmerter, tap av bevegelighetsrekkevidde, stivhet, sarkoidose (en sykdom kjennetegnet ved vedvarende feber, vekttap, leddsmerter og hevelser, hudforandringer og hovne kjertler).

Dette legemidlet i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b kan også forårsake:

- mørk, uklar eller unormalt farget urin,
- vanskeligheter med å puste, endring i hvordan hjertet ditt slår, brystsmerte, smerte nedover venstre arm, kjevesmerte,
- tap av bevissthet,
- tap av evnen til å bruke ansiktsmusklene, slapphet eller fullstendig tap av ansiktsmuskelkraften, tap av berøringsfølelse,
- synstap.

**Du eller din omsorgsperson må ringe lege umiddelbart dersom du har noen av disse bivirkningene.**

Dersom du er en **voksen pasient med samtidig HCV- og HIV-infeksjon og får anti-HIV-behandling**, kan tillegg av dette legemidlet og peginterferon alfa øke risikoen din for forverret leverfunksjon (kombinert antiretroviral behandling (cART)) og øke risikoen din for laktacidose, leversvikt og utvikling av blodforstyrrelser (reduksjon i antall røde blodceller som frakter oksygen, visse typer hvite blodceller som bekjemper infeksjon og blodkoagulerende celler som kalles blodplater) (NRTI).

Hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon som får cART, har følgende bivirkninger forekommet med kombinasjonen av Rebetol harde kapsler og peginterferon alfa-2b hos (ikke nevnt under bivirkninger hos voksne):

- redusert appetitt,
- ryggsmerte,
- reduksjon i CD4-lymfocytter,
- mangelfull fettmetabolisme,
- hepatitt,
- smerter i lemmene
- oral candidainfeksjon (oral trøske),
- diverse avvik i laboratorieverdier i blodet.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det**

nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Rebetol

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Bruk ikke dette legemidlet uten å rådføre deg med lege eller apotek hvis du oppdager forandringer i utseendet på de harde kapslene.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Rebetol

- Virkestoffet er ribavirin 200 mg.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat (40 mg), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat. Kapselskallet inneholder gelatin, titandioksid. Kapseltrykket inneholder skjellakk, propylenglykol, ammoniumhydroksid, fargestoff (E 132).

### Hvordan Rebetol ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet er en hvit, ugjennomsiktig, hard kapsel stemplet med blått blekk.

Dette legemidlet finnes i forskjellige pakningsstørrelser inneholdende 84, 112, 140 eller 168 kapsler á 200 mg som skal svelges.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Legen vil forskrive den pakningsstørrelsen som er best for deg.

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

#### Tilvirker:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovakr@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece @merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 70 00

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clie@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.



## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Rebetol 40 mg/ml mikstur, oppløsning ribavirin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rebetol er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rebetol
3. Hvordan du bruker Rebetol
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rebetol
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Dette pakningsvedlegget inneholder informasjon for pediatriske pasienter (barn eller ungdom, 3 til og med 17 år), eller for hans eller hennes forelder eller omsorgsperson.

#### 1. Hva Rebetol er, og hva det brukes mot

Rebetol inneholder virkestoffet ribavirin. Dette legemidlet stopper formeringen av hepatitt C-virus. Rebetol må ikke brukes alene.

Kombinasjonen av Rebetol og andre legemidler brukes til behandling av pasienter med kronisk hepatitt C (HCV).

Rebetol kan brukes til pediatriske pasienter (barn fra 3 år og ungdom) som tidligere ikke er behandlet, og som ikke har alvorlig leversykdom.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Rebetol

##### **Bruk ikke Rebetol**

Ikke bruk Rebetol hvis følgende gjelder deg eller barnet du har omsorg for.

Hvis du er usikker, **spør legen din** eller **apoteket** før du tar Rebetol.

- er **allergisk** overfor ribavirin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- er **gravid eller planlegger å bli gravid** (se avsnitt "Graviditet og amming").
- **ammer**.
- har hatt alvorlige **hjerterproblemer** i løpet av de siste 6 månedene.
- har en **blodsykdom**, som anemi (lavt blodtall), talassemi, sigdcelleanemi.

Husk: Les også avsnittet "Bruk ikke" i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som blir brukt i kombinasjon med dette legemidlet.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Flere alvorlige bivirkninger er forbundet med kombinasjonsbehandling med ribavirin og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Psykiatriske effekter og effekter på sentralnervesystemet (f.eks. depresjon, selvmordstanker, selvmordsforsøk og aggressiv atferd osv.). Oppsøk legevakt dersom du merker at du blir deprimert eller har selvmordstanker, eller endret oppførsel. Du bør vurdere å spørre et familiemedlem eller en nær venn om å hjelpe deg med å være oppmerksom på tegn på depresjon eller endringer i oppførselen din.
- Alvorlige øyelidelser
- Dentale og periodontale lidelser: Tann- og tannkjøtt sykdommer har blitt rapportert hos pasienter som får Rebetol i kombinasjon med (peg)interferon alfa-2b. Du bør pusse tennene grundig to ganger daglig og gå til regelmessige tannundersøkelser. Noen pasienter kan i tillegg kaste opp. Hvis du opplever denne reaksjonen, sørg for å skylle munnen grundig etterpå.
- Manglende evne til å oppnå full voksen høyde kan forekomme hos noen barn og ungdom.
- Økte hormoner relatert til skjoldbruskkjertelen (TSH) hos barn og ungdom

### Barn og ungdom

Hvis legen til et barn du har omsorg for, bestemmer seg for ikke å utsette kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b til voksen alder, er det viktig å forstå at fremkalt veksthemming som følge av denne kombinasjonsbehandlingen kan være irreversibel hos noen pasienter.

I tillegg har disse hendelsene forekommet hos pasienter som tar Rebetol:

Hemolyse: Rebetol kan føre til nedbrytning av røde blodceller og forårsake blodmangel, som kan svekke hjertefunksjonen din eller forverre symptomer på hjertesykdom.

Pancytopeni: Rebetol kan føre til en reduksjon i blodplater og røde og hvite blodceller ved bruk i kombinasjon med peginterferon.

**Standard blodprøver** vil bli tatt for å undersøke blodet, nyrene og leverfunksjonen din.

- Det vil bli tatt blodprøver regelmessig slik at legen din vet om behandlingen virker.
- Avhengig av resultatene fra disse prøvene kan legen din endre/tilpasse antall harde kapsler du eller barnet du har omsorg for, skal ta, foreskrive en annen pakningsstørrelse av denne medisinen og/eller endre behandlingsvarighet.
- Hvis du har eller utvikler alvorlige nyre- eller leverproblemer, vil behandlingen avbrytes.

Søk medisinsk hjelp **umiddelbart** dersom du får symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon (slik som pustebesvær, pipende pust eller hudutslett) i løpet av behandlingen.

**Informér legen din** dersom du eller barnet du har omsorg for:

- er en kvinne i **fruktbar** alder (se avsnitt "Graviditet og amming").
- er en **mann** og din kvinnelige partner er i fruktbar alder (se avsnitt "Graviditet og amming").
- har eller tidligere har hatt **hjertesykdom**.
- har en annen **leversykdom** i tillegg til hepatitt C-infeksjon.
- har **nyreproblemer**.
- har **HIV** (humant immunsviktvirus) eller har hatt andre forstyrrelser i immunsystemet

Vennligst se pakningsvedlegget til (peg)interferon alfa for mer detaljert informasjon vedrørende sikkerheten.

Husk: Les også avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler" i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol før du starter kombinasjonsbehandlingen.

### **Andre legemidler og Rebetol**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du eller barnet du har omsorg for, bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke:

- azatioprin, et legemiddel som hemmer immunsystemet ditt. Bruk av dette legemidlet i kombinasjon med Rebetol kan øke risikoen for å utvikle alvorlig blodsykdom.

- anti-Humant immunsviktvirus(HIV)-legemidler – [nukleosidreverstranskriptasehemmere (**NRTI**)] og/eller kombinert antiretroviral behandling (**cART**):
  - Samtidig bruk av dette legemidlet med alfainterferon og et anti-HIV-legemiddel kan øke risikoen for melkesyreoverskudd, leversvikt og utvikling av unormale blodverdier (reduksjon i antall røde blodceller som frakter oksygen, enkelte hvite blodceller som bekjemper infeksjon og blodkoagulerende celler som kalles blodplater).
  - Det er ikke klarlagt om dette legemidlet vil endre virkningen av **zidovudin** eller **stavudin**. Blodet ditt vil derfor testes regelmessig for å få en forsikring om at HIV-infeksjonen ikke forverres. Hvis den forverres, vil legen din avgjøre om Rebetol-behandlingen din bør endres. I tillegg kan pasienter som får **zidovudin** med **ribavirin** i kombinasjon **med alfainterferoner**, ha en økt risiko for å utvikle anemi (lavt antall røde blodceller). Samtidig bruk av zidovudin og ribavirin i kombinasjon med alfainterferoner er derfor ikke anbefalt.
  - På grunn av risikoen for laktacidose (oppbygning av melkesyre i kroppen) og pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen) er bruken av **ribavirin** og **didanosin** ikke anbefalt, og bruken av **ribavirin** og **stavudin** bør unngås.
  - Pasienter med samtidig infeksjon og med langt fremskreden leversykdom som får cART, kan ha økt risiko for forverret leverfunksjon. Risikoen i denne undergruppen av pasienter kan øke ved å legge til behandling med alfainterferoner alene eller i kombinasjon med ribavirin.

Husk: Les også avsnittet ”Andre legemidler» i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som blir brukt i kombinasjon med Rebetol før du starter kombinasjonsbehandling med dette legemidlet.

### **Graviditet og amming**

Dersom du er **gravid**, må du ikke ta dette legemidlet. Dette legemidlet kan være meget skadelig for ditt ufødte barn (embryo).

Både kvinnelige og mannlige pasienter må ta **spesielle forholdsregler** ved seksuell aktivitet hvis det finnes en mulighet for graviditet:

- **Jente** eller **kvinne** i fruktbar alder:  
Du må ha en negativ graviditetstest før behandling, hver måned under behandling og i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Dette skal diskuteres med legen din.
- **Menn:**  
Du må ikke ha sex med en gravid kvinne med mindre du **braker kondom**. Dette vil minske muligheten for at kvinnen får ribavirin i kroppen.  
Hvis din kvinnelige partner ikke er gravid nå, men er i fruktbar alder, må hun ta en graviditetstest hver måned under behandling og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet.  
Du eller din kvinnelige partner må bruke et effektivt prevensjonsmiddel den tiden du tar Rebetol og i 7 måneder etter avsluttet behandling. Dette skal diskuteres med legen din (se avsnitt ”Bruk ikke Rebetol”).

Dersom du er en kvinne som **ammer**, må du ikke ta dette legemidlet. Avbryt ammingen før du starter med dette legemidlet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet påvirker ikke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Andre legemidler brukt i kombinasjon med Rebetol kan imidlertid påvirke evnen din til å kjøre eller bruke maskiner. Kjør derfor ikke bil og bruk ikke maskiner hvis du blir trett, søvnnig eller forvirret av denne behandlingen.

### **Rebetol inneholder sukrose og sorbitol**

Dette legemidlet inneholder **sukrose og sorbitol**, som er to typer sukker.

Dersom legen din har fortalt deg at du har **en intoleranse overfor noen sukkertyper**, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### 3. Hvordan du bruker Rebetol

#### Generell informasjon om å ta dette legemidlet:

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ta ikke mer enn anbefalt dose og ta legemidlet i hele perioden det er forskrevet.

Legen din har fastsatt den korrekte dosen av dette legemidlet basert på hvor mye du eller barnet du har omsorg for, veier.

#### **Bruk av Rebetol hos barn og ungdom**

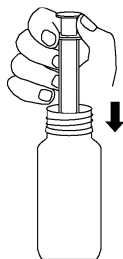
Dosering av Rebetol hos barn over 3 år og ungdom bestemmes av kroppsvekt og legemiddel brukt i kombinasjon. Anbefalt dose av rebetol brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b er vist i tabellen under.

Pasientens kroppsvekt i kg	Mål opp og gi denne dosen	
	Morgendose	Kveldsdose
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

#### 1. Oppmåling:

Du kan måle opp dosen med den orale doseringsprøyten som følger med i pakningen som vist under.

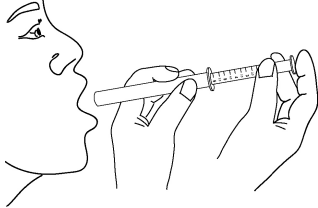
Den orale doseringsprøyten i plastikk består av to deler, en opak sylinder og et hvitt stempel som passer akkurat ned i sylindren. Stempelet er merket med 0,5 ml streker som starter på 1,5 ml (helt øverst på stempelet) og slutter på 10 ml.



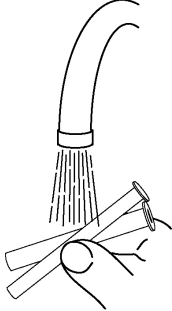
A. Før den sammensatte doseringsprøyten ned i flasken med Rebetol-mikstur, oppløsning.



## 2. Avlevering:



## 3. Skylling:



## 4. Ta alt av legemidlet ditt:

Den forskrevne dosen tas eller gis i munnen morgen og kveld i forbindelse med et måltid.

Husk: Dette legemidlet brukes i kombinasjon med andre legemidler ved hepatitt C-virusinfeksjon. For å få fullstendig informasjon, les også avsnittet "Hvordan du bruker" i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som blir brukt i kombinasjon med Rebetol.

### **Dersom du tar for mye av Rebetol**

Informér legen din eller apotek så snart som mulig.

### **Dersom du har glemt å ta Rebetol**

Ta/administrer den glemte dosen så snart som mulig samme dag. Dersom en hel dag har gått uten at legemidlet er tatt, bør du rådføre deg med legen din. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

## 4. Mulige bivirkninger

Les avsnittet "Mulige bivirkninger" i pakningsvedlegget til de andre legemidlene som blir brukt i kombinasjon med Rebetol.

Som alle legemidler kan dette legemidlet brukt i kombinasjon med andre legemidler forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Selv om ikke alle disse bivirkningene behøver å forekomme, kan de kreve medisinsk tilsyn hvis de forekommer.

B. Trekk ut stempelet mens tuppen på doseringssprøyten holdes nede i væsken. Når oppløsningen fyller sprøyten, vil du se at tallene på stempelet øker, som 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml etc.

Husk: Legen din kan ha endret mengden basert på nyere prøveresultater.

C. Trekk i stempelet helt til du kan lese av det antall ml som tilsvarer den dosen du skal måle opp.

D. Ta den orale doseringssprøyten ut av flasken og kontroller at den korrekte mengden er i bunnen av sprøyten. Dersom du har for mye eller for lite, prøv igjen inntil du har målt opp den riktige mengden.

Forsøk å unngå at den orale doseringssprøyten berører innsiden av munnen din.

Hold sprøyten opp mot munnen din og sprøyt dosen inn i munnen din (eller munnen til pasienten du har omsorg for) ved å skyve inn stempelet. Svelg dosen.

Dersom stempelet kommer i kontakt med innsiden av munnen, skyll den i vann før du fører den ned i flasken igjen. Sprøyten bør skylles i vann etter hver bruk for å unngå klebrighet.

**Kontakt lege umiddelbart** dersom følgende bivirkninger oppstår under kombinasjonsbehandling med andre legemidler:

- brystmerter eller vedvarende hoste, endring i hvordan hjertet slår, besvimelse,
- forvirring, depresjonsfølelse, selvmordstanker eller aggressiv adferd, selvmordsforsøk, tanker om å true andre på livet,
- nummen eller kriblende følelse,
- problemer med å sove, tenke eller konsentrere seg,
- alvorlig magesmerte, svart eller tjærelignende avføring, blod i avføring eller urin, smerter i nedre del av ryggen eller i siden,
- smertefull eller vanskelig vannlating,
- alvorlig neseblødning,
- feber eller frysninger som oppstår etter noen ukers behandling,
- syns- eller hørselsproblemer,
- alvorlig hudutslett eller rødhet.

### **Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom**

De følgende bivirkningene har oppstått ved kombinasjon av dette legemidlet og interferon alfa-2b **hos barn og ungdom**:

*Svært vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):*

- reduksjon i antall røde blodceller (som kan føre til tretthet, kortpustethet, svimmelhet), reduksjon i antall nøytrofile hvite blodceller (som gjør deg mer mottagelig for ulike infeksjoner),
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til at du føler deg trett, deprimert, øker følsomheten din for kulde og andre symptomer),
- føle seg deprimert eller irritabel, føle at man skal kaste opp, følelse av uvelhet, humørsvingninger, tretthetsfølelse, problemer med å sovne eller å sove, virusinfeksjon, svakhet,
- diaré, svimmelhet, feber, influensalignende symptomer, hodepine, tap av eller økt appetitt, vekttap, reduksjon i veksthastigheten (høyde og vekt), smerte rundt ribbeina på høyre side, faryngitt (sår hals), frysninger, magesmerte, oppkast,
- tørr hud, håravfall, irritasjon, kløe, muskelsmerte, muskelverk, smerte i ledd og muskler, utslett.

*Vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):*

- reduksjon i antall blodkoagulasjonsceller kalt blodplater (som kan resultere i lette blåmerker og spontane blødninger),
- overskudd av triglyserider i blodet, overskudd av urinsyre (som ved urinsyregikt) i blodet, økt aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til nervøsitet, varmeintoleranse og overdreven svetting, vekttap, hjertebank, skjelving),
- agitasjon, sinne, aggressiv adferd, adferdsforstyrrelser, konsentrasjonsvansker, følelsesmessig ustabilitet, besvime, følelse av angst eller nervøsitet, føle seg kald, føle seg forvirret, føle seg rastløs, føle seg trett, mangel på interesse eller konsentrasjon, humørforandringer, smerte, dårlig søvnkvalitet, søvnjengeri, selvmordsforsøk, vanskeligheter med å sove, uvanlige drømmer, ønske om å skade deg selv,
- bakterieinfeksjon, forkjølelse, soppinfeksjon, unormalt syn, tørre eller rennende øyne, øreinfeksjon, øyeirritasjon eller -smerte eller -infeksjon, forandret smakssans, endringer i stemmen din, forkjølelssår, hoste, betennelse i tannkjøttet, neseblod, irritasjon i nese, smerte i munnen, faryngitt (sår hals), rask pust, luftveisinfeksjon, flassende lepper og sprekker i munnviken, kortpustethet, bihulebetennelse, nysing, munnsår, sår tunge, tett eller rennende nese, smerte i halsen, tannverk, tannbyll, tannforstyrrelse, vertigo (svimmelhet), svakhet,
- brystsmerte, rødme, hjertebank (harde hjerteslag), raske hjerteslag,
- unormal leverfunksjon,
- sure oppstøt, ryggsmerte, sengevæting, forstoppelse, forstyrrelse i spiserøret eller endetarmen, inkontinens, økt appetitt, betennelse i slimhinnen i magen og tarmen, mageproblemer, løs avføring,
- urineringsforstyrrelse, urinveisinfeksjon,
- vanskelig, uregelmessig eller ingen menstruasjon, unormalt kraftige eller forlengede menstruasjonsperioder, forstyrrelse i skjeden, betennelse i skjeden, testikkelsmerte, utvikling av mannlige kroppstrekk,

- kviser, blåmerker, eksem (betent, rød, kløende og tørr hud, muligens med væskende sår), økt eller redusert følelse ved berøring, økt svette, økte muskelbevegelser, spente muskler, smerte i lemmene, neglproblem, nummen eller kriblende følelse, blek hud, utslett med opphøyde flekkvise sår, skjelvende hender, rødhet i huden eller hudproblem, misfarginger i huden, overfølsomhet for sollys, hudsår, hevelser pga. overskudd av vann, hovne kjertler (hovne lymfekjertler), skjelving, svulst (uspesifisert).

*Mindre vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere):*

- unormal adferd, følelsesmessig forstyrrelse, frykt, mareritt,
- blødning fra slimhinnen som er i kant med overflaten til øyelokket, tåkesyn, døsighet, lysintoleranse, kløende øyne, ansiktssmerte, betennelse i tannkjøttet,
- brystubehag, vanskeligheter med å puste, lungeinfeksjon, neseubehag, lungebetennelse, pipende pust,
- lavt blodtrykk,
- forstørret lever,
- smertefull menstruasjon,
- kløe i endearmsområde (rundorm eller innvollsorm), vablende eksem (helvetesild), redusert følelse ved berøring, muskelrykninger, hudsmertesmerter, blekhet, hudflassing, rødhet, hevelse.

## Voksne

I tillegg har følgende *bivirkninger* oppstått ved kombinasjonsbehandlingen med dette legemidlet og et alfainterferonprodukt **hos voksne, men ikke hos barn**:

*Vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):*

- reduksjon i visse typer hvite blodceller som kalles leukocytter, som bidrar til å bekjempe infeksjoner, overskudd av sukker i blodet, lavt kalsiumnivå i blodet,
- hukommelsestap, gråt, blødende tannkjøtt, følelse av å besvime, sinne, hukommelsesvansker, mental forstyrrelse,
- bilyder i hjertet (unormale hjertelyder), pusteproblemer, lavt eller høyt blodtrykk,
- tåkesyn, endringer i hørsel, øresus, øreverk, oppblåsthet, brennende følelse på tungen, forandret smakssans, tap av smakssans, munntørrehet, migrene, tørrhoste, tørste,
- unormal urin, større urinmengde enn vanlig,
- irritert tykktarm, irritasjon i prostatakjertelen, tarmgasser (flatulens), gulsott (gul hud),
- forstyrrelse i eggstokker, brystsmerte, mangel på sexlyst eller mangel på evne til å ha sex, ereksjonsproblemer,
- unormal hårstruktur, artritt, psoriasis, muskelkramper, hovne hender og ankler, hovent ansikt, ustødig gange, forstyrrelse i vannbalansen.

*Mindre vanlige rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere):*

- høre eller se noe som ikke er der,
- hjerteinfarkt, panikkanfall,
- overfølsomhetsreaksjon overfor legemidlet,
- betennelse i bukspyttkjertel, skjelettsmerte, diabetes mellitus,
- muskelsvakhet.

*Sjeldne rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere):*

- anfall (kramper),
- lungebetennelse,
- revmatoid artritt, nyreproblemer,
- mørk eller blodig avføring, intense magesmerter,
- sarkoidose (en sykdom kjennetegnet av vedvarende feber, vekttap, leddsmerte- og hevelse, hudskader og hovne kjertler),
- vaskulitt (betennelse i blodåreveggene).

*Svært sjeldne rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere):*

- selvmord,

- slag (cerebrovaskulære hendelser).

*Bivirkninger rapportert med ikke kjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):*

- tanker om å true andre på livet,
- mani (overdreven eller irrasjonell entusiasme),
- perikarditt (inflammasjon i hjertesekkinnen), perikardvæske [en væskeansamling som oppstår mellom perikard (hjertesekkinnen) og hjertet],
- endret farge på tungen.

Forsøk på selvskading er også rapportert hos voksne, barn og ungdom.

Dette legemidlet i kombinasjon med et alfainterferonprodukt kan også forårsake:

- aplastisk anemi, ren erytroplasi (en tilstand hvor kroppen har ingen eller redusert produksjon av røde blodceller) som forårsaker alvorlig anemi, symptomer som inkluderer unormal tretthet og mangel på energi,
- vrangforestillinger,
- infeksjon i øvre og nedre luftveier,
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- alvorlig utslett som kan være forbundet med blemmer i munn, nese, øye og andre slimhinne membraner (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom), toksisk epidermal nekrolyse (blemmer og avskalling av det øvre laget i huden).

Følgende andre bivirkninger er også blitt rapportert i kombinasjon med dette legemidlet og et alfainterferonprodukt:

- unormale tanker, høre eller se noe som ikke er tilstede, endret mental status, desorientering,
- angioødem (hevelser i hender, føtter, ankler, ansikt, lepper, munn eller halsen som kan føre til vanskeligheter med å svelge eller puste),
- Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom (en autoimmun inflammatorisk sykdom som påvirker øynene, huden og membranene i øret, hjernen og ryggmargen),
- bronkokonstriksjon og anafylaksi (en alvorlig allergisk reaksjon som rammer hele kroppen), konstant hoste,
- øyeproblemer inkludert skade på retina, retinal arterieokklusjon, betennelse i den optiske nerve, hevelse av øyet og bomullseksudat (hvite flekker på retina),
- forstørret bukrområde, halsbrann, problemer med tarmbevegelsen eller smertefull tarmbevegelse,
- akutte hypersensitivitetsreaksjoner inkludert urtikaria (elveblest), blåmerker, intense smerter i lemmene, legg- eller lårsmerter, tap av bevegelsesrekkevidde, stivhet, sarkoidose (en sykdom kjennetegnet ved vedvarende feber, vekttap, leddsmerter og hevelser, hudforandringer og hovne kjertler).

Dette legemidlet i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b kan også forårsake:

- mørk, uklar eller unormalt farget urin,
- vanskeligheter med å puste, endring i hvordan hjertet ditt slår, brystsmerte, smerte nedover venstre arm, kjevesmerte,
- tap av bevissthet,
- tap av evnen til å bruke ansiktsmusklene, slapphet eller fullstendig tap av ansiktsmuskelkraften, tap av berøringsfølelse,
- synstap.

**Du eller din omsorgsperson må ringe lege umiddelbart dersom du har noen av disse bivirkningene.**

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.



## 5. Hvordan du oppbevarer Rebetol

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden. Etter at flasken er åpnet, kan oppløsningen brukes i 1 måned.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Bruk ikke dette legemidlet uten å rådføre deg med lege eller apotek hvis du oppdager forandringer i utseendet på oppløsningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Rebetol

- Virkestoff er ribavirin 40 mg/ml.
- Andre innholdsstoffer er: natriumsitrat, sitronsyre, vannfri, natriumbenzoat, glyserol, sukrose, sorbitol, flytende (krystalliserende), propylenglykol, rensset vann, naturlig og kunstig tyggegummismak

### Hvordan Rebetol ser ut og innholdet i pakningen

Denne oppløsningen finnes i brune glassflasker på 118 ml som inneholder 100 ml mikstur, oppløsning. En 10 ml oral doseringssprøyte medfølger til oppmåling av dosen.

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Storbritannia

#### Tilvirker:

Cenexi HSC  
2, rue Louis Pasteur  
14200 Hérouville-Saint-Clair  
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 70 00

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert****Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.