

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebetol 200 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 200 mg ribavirin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 40 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

Hvide, uigennemsigtige og mærket med blåt tryk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rebetol er i kombination med andre lægemidler indiceret til behandling af kronisk hepatitis C hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Rebetol er i kombination med andre lægemidler indiceret til behandling af kronisk hepatitis C hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter (børn i alderen 3 år og ældre samt unge) uden leverdekompensation (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes og følges op af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis C.

Dosering

Rebetol skal altid anvendes i kombinationsbehandling som beskrevet i pkt. 4.1.

Der henvises til produktresuméerne (SmPC) for de lægemidler, som anvendes i kombination med Rebetol, for yderligere information vedrørende ordination af disse specifikke lægemidler og for yderligere anbefalinger vedrørende dosering ved administration sammen med Rebetol.

Rebetol kapsler skal indtages oralt hver dag fordelt på to doser (morgen og aften) i forbindelse med et måltid.

Voksne

Den anbefalede dosis og behandlingsvarighed af Rebetol er afhængig af patientens legemsvægt og af, hvilke lægemidler der anvendes i kombinationsbehandlingen. Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol.

I de tilfælde, hvor der ikke er angivet specifikke anbefalinger vedrørende dosis, skal følgende dosis anvendes: Patientens vægt < 75 kg: 1.000 mg og > 75 kg: 1.200 mg.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data for børn under 3 år.

Bemærk: For patienter som vejer < 47 kg, eller som ikke er i stand til at synke kapsler, se SmPC for Rebetol 40 mg/ml oral opløsning.

Dosering af Rebetol til børn og unge patienter er baseret på patientens legemsvægt. For eksempel er dosering baseret på legemsvægt ved anvendelse i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b vist i **Tabel 1**. Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, da visse kombinationsregimer ikke følger de doseringsanbefalinger for Rebetol, som er angivet i **Tabel 1**.

Tabel 1 Rebetol-dosis baseret på legemsvægt i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos pædiatriske patienter		
Patientvægt (kg)	Daglig Rebetol-dosis	Antal 200 mg kapsler
47-49	600 mg	3 kapsler ^a
50-65	800 mg	4 kapsler ^b
> 65	Se anbefalinger for dosering til voksne	

a: 1 morgen, 2 aften

b: 2 morgen, 2 aften

Dosisjustering ved bivirkninger

Dosisjustering for voksne

Dosisreduktion af Rebetol afhænger af initialdosis af Rebetol, hvilket afhænger af det lægemiddel, som anvendes i kombination med Rebetol.

Hvis en patient har en alvorlig bivirkning, som potentielt er relateret til Rebetol, skal Rebetol-dosis justeres eller behandlingen afbrydes efter behov, indtil bivirkningen aftager eller reduceres i sværhedsgrad.

Tabel 2 viser retningslinjer for dosisjustering og behandlingsafbrydelse på basis af patientens hæmoglobinkoncentration, kardialstatus og indirekte bilirubinkoncentration.

Tabel 2 Håndtering af bivirkninger		
Laboratorieværdier	Reducer Rebetol-dosis*, hvis:	Afbryd Rebetolbehandlingen, hvis:
Hæmoglobin hos patienter uden hjertesygdom	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hæmoglobin: Patienter med stabil hjertesygdom i anamnesen	≥ 2 g/dl fald i hæmoglobin i løbet af en hvilken som helst 4 ugers periode under behandling (permanent dosisreduktion)	< 12 g/dl trods 4 ugers behandling ved reduceret dosis
Bilirubin – indirekte	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (voksne)

* For patienter, som får en dosis på 1.000 mg (< 75 kg) eller 1.200 mg (> 75 kg), skal Rebetol-dosis reduceres til 600 mg/dag (administreret som en 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om aftenen). Hvis unormaliteten forsvinder, kan behandlingen med Rebetol genoptages med en daglig dosis på 600 mg og kan yderligere øges til 800 mg dagligt efter nøje vurdering af den behandlende læge. Tilbagevenden til højere doser anbefales ikke.

For patienter, som får en dosis på 800 mg (< 65 kg)-1.000 mg (65-80 kg)-1.200 mg (81-105 kg) eller en dosis på 1.400 mg (> 105 kg), er 1. dosisreduktion af Rebetol med 200 mg/dag (undtagen hos patienter, der fik 1.400 mg, her skal dosis nedsættes med 400 mg/dag). 2. dosisreduktion af Rebetol er med yderligere 200 mg/dag, hvis det er nødvendigt. Patienter, hvis dosis af Rebetol er reduceret til 600 mg dagligt får en 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om aftenen.

I tilfælde af en alvorlig bivirkning, som potentielt er relateret til lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, henvises til SmPC'erne for disse lægemidler, da visse kombinationsregimer ikke følger retningslinjerne for dosisjustering og/eller seponering af Rebetol som beskrevet i **Tabel 2**.

Dosisjustering for pædiatriske patienter

Dosisreduktion hos pædiatriske patienter uden hjertesygdom følger de samme retningslinjer som for voksne patienter uden hjertesygdom med hensyn til hæmoglobinniveauer (**Tabel 2**).

Der foreligger ingen data for pædiatriske patienter med hjertesygdom (se pkt. 4.4).

Tabel 3 viser retningslinjer for seponering på basis af patientens indirekte bilirubinkoncentration.

Tabel 3 Håndtering af bivirkninger	
Laboratorieværdier	Afbryd Rebetolbehandlingen, hvis:
Bilirubin – indirekte	> 5 mg/dl (i > 4 uger) (børn og unge behandlet med interferon alfa-2b), eller > 4 mg/dl (i > 4 uger) (børn og unge behandlet med peginterferon alfa-2b)

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Der synes ikke at være en signifikant aldersrelateret effekt på Rebetols farmakokinetik. Som hos yngre patienter skal nyrefunktionen imidlertid bestemmes før administration af Rebetol påbegyndes (se pkt. 5.2).

Pædiatriske patienter (børn i alderen 3 år og ældre samt unge)

Rebetol kan bruges i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b (se pkt. 4.4). Valg af Rebetol-formulering er baseret på patientens individuelle karakteristika.

Ribavirins sikkerhed og virkning ved anvendelse sammen med direkte virkende antivirale midler hos disse patienter er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, for yderligere anbefalinger vedrørende dosering ved samtidig administration.

Nedsat nyrefunktion

Rebetols farmakokinetik er ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion som følge af en reduktion af den tilsyneladende kreatininclearance hos disse patienter (se pkt. 5.2). Det anbefales derfor, at nyrefunktionen vurderes hos alle patienter før initiering af Rebetol. Voksne patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut) skal have daglige doser på skiftevis 200 mg og 400 mg. Voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/minut) og patienter med terminal nyresygdom (ESRD) eller som er i hæmodialyse skal have 200 mg/dag.

Tabel 4 viser retningslinjer for dosisjustering for patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med nedsat nyrefunktion bør monitoreres mere omhyggeligt med hensyn til udvikling af anæmi. Der foreligger ingen data vedrørende dosisjustering hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion.

Tabel 4 Dosisjustering for voksne patienter med nedsat nyrefunktion	
Kreatininclearance	Rebetol-dosis (daglig)
30 til 50 ml/min	Skiftende doser, 200 mg og 400 mg hver anden dag
Under 30 ml/min	200 mg dagligt
Hæmodialyse (ESRD)	200 mg dagligt

Nedsat leverfunktion

Der synes ikke at være farmakokinetisk interaktion mellem Rebetol og leverfunktionen (se pkt. 5.2). Ved brug hos patienter med dekompenseret cirrose henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol.

Administration

Rebetol skal gives oralt sammen med mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3). Hos kvinder i den fertile alder må Rebetol ikke initieres, før et negativt resultat fra en graviditetstest er opnået umiddelbart før behandlingsstart.
- Amning.
- Anamnese med allerede eksisterende alvorlig hjertesygdom, inklusive ustabil eller ukontrolleret hjertesygdom, i de foregående seks måneder (se pkt. 4.4).
- Hæmoglobinopatis (for eksempel thalassemia, seglcelleanæmi).

Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, for oplysninger om kontraindikationer, der er specifikke for disse præparater.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Rebetol skal anvendes i kombination med andre lægemidler (se pkt. 5.1).

Der henvises til SmPC for (peg)interferon alfa for nærmere oplysninger om monitorering og håndtering af de bivirkninger, som er anført nedenfor, før initiering af behandling og for oplysninger vedrørende andre forsigtighedsregler forbundet med (peg)interferon alfa.

Der er mange alvorlige bivirkninger forbundet med kombinationsbehandling med Rebetol og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Svære psykiatriske påvirkninger og påvirkninger af centralnervesystemet (såsom depression, selvmordstanker, selvmordsforsøg og aggressiv adfærd osv.)
- Væksthæmning hos børn og unge, som kan være irreversibel hos nogle patienter
- Forhøjet thyreoideastimulerende hormon (TSH) hos børn og unge
- Svære øjensygdomme
- Dentale og parodontale lidelser.

Pædiatrisk population

Når der skal træffes en beslutning om ikke at udsætte kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b til barnet er voksent, er det vigtigt at være opmærksom på, at denne kombinationsbehandling forårsager en væksthæmning, som kan være irreversibel hos nogle patienter. Beslutningen om at behandle skal træffes individuelt fra patient til patient.

Hæmolyse

Et fald i hæmoglobin niveau til < 10 g/dl blev set hos op til 14 % af voksne patienter og hos 7 % af børn og unge behandlet med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske undersøgelser. Selv om Rebetol ikke har nogen direkte kardiovaskulære virkninger, kan anæmi i forbindelse med Rebetol medføre forringelse af hjertefunktionen eller forværring af symptomerne på koronarsygdom eller begge. Rebetol skal således anvendes med forsigtighed til patienter med forudeksisterende hjertesygdom (se pkt. 4.3). Hjertestatus skal undersøges før behandlingsstart og overvåges klinisk under behandling; ved eventuel forringelse skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulært

Voksne patienter med tidligere hjertesvigt, myokardieinfarkt og/eller tidligere eller eksisterende arytmi sygdomme skal følges tæt. Det anbefales, at de patienter, som har haft hjerteproblemer, skal have taget elektrokardiogram før og under behandlingsforløbet. Hjerterytmier (primært supraventrikulære) responderer normalt på sædvanlig behandling, men behandlingsophør kan være påkrævet. Der er ingen resultater for børn eller unge med hjertesygdomme i anamnesen.

Teratogen risiko

Før initiering af behandling med Rebetol skal lægen grundigt informere både mandlige og kvindelige patienter om den teratogene risiko ved Rebetol, om nødvendigheden af effektiv og vedvarende kontraktion, herunder at præventionsmetoden kan svigte, og om de mulige konsekvenser af graviditet, hvis en sådan skulle indtræffe under eller efter behandling med Rebetol (se pkt. 4.6). Se under Laboratorianalyser for oplysninger om laboratoriekontrol af graviditet.

Akut overfølsomhed

I tilfælde af udvikling af akut overfølsomhedsreaktion (for eksempel urticaria, angioødem, bronkielekstriktion, anafylaksi), skal Rebetol øjeblikkeligt seponeres og passende medicinsk behandling initieres. Forbigående udslæt kræver ikke behandlingsophør.

Leverfunktion

Enhver patient, der udvikler betydelig påvirkning af leverfunktionen under behandling, skal følges nøje. Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, for anbefalinger vedrørende behandlingsafbrydelse eller dosisjustering.

Nedsat nyrefunktion

Rebetols farmakokinetik er ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion som følge af en reduktion af den tilsyneladende clearance hos disse patienter. Det anbefales derfor, at nyrefunktionen vurderes hos alle patienter før initiering af Rebetol. På grund af væsentlige stigninger i plasmakoncentrationen af ribavirin hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion anbefales dosisjustering af Rebetol hos voksne patienter med kreatininclearance < 50 ml/min. Der foreligger ingen data vedrørende dosisjustering hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2). Hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres nøje under behandlingen, og korrigerende tiltag skal kunne iværksættes, såfremt det er nødvendigt (se pkt. 4.2).

Mulighed for forværret immunsuppression

Litteraturen angiver, at pancytopeni og knoglemarvssuppression indtræder inden for 3 til 7 uger efter administrationen af peginterferon og Rebetol samtidig med azathioprin. Denne myelotoksicitet var reversibel inden for 4 til 6 uger efter ophør af HCV-antiviral-behandling sammen med azathioprin og opstod ikke igen ved genoptagelse af behandlingerne hver for sig (se pkt. 4.5).

Samtidig infektion med HCV/hiv

Mitokondriel toksicitet og mælkesyreacidose:

Der bør udvises forsigtighed hos hiv-positive personer, som samtidig er inficeret med HCV, og som får behandling med nukleosid revers transcriptasehæmmer (NRTI) (især ddI og d4T) og kombineret interferon alfa/ribavirin-behandling. Hos den hiv-positive population, som får et NRTI regimen, bør lægen nøje følge markører for mitokondrietoksicitet og mælkesyreacidose, når Rebetol administreres. Se pkt. 4.5 for yderligere oplysninger.

Leverdekompensation hos HCV/hiv co-inficerede patienter med fremskreden cirrose

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion og fremskreden cirrose, som får antiretroviral kombinationsbehandling (cART), kan have en øget risiko for nedsat leverfunktion og død. Andre baseline-faktorer hos co-inficerede patienter, som kan associeres med en højere risiko for leverdekompensation, omfatter behandling med didanosin og forhøjet bilirubin. Co-inficerede patienter, der får både antiretroviral (ARV) og antihepatitis-behandling, bør monitoreres tæt. Deres Child-Pugh score bør vurderes under behandling. Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, for anbefalinger vedrørende behandlingsafbrydelse eller dosisjustering. Patienter, som udvikler leverdekompensation, skal seponere antihepatitis-behandlingen øjeblikkeligt, og ARV-behandlingen skal revurderes.

Hæmatologiske unormaliteter hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Patienter, der samtidig er inficeret med HCV/hiv og som modtager peginterferon alfa-2b/ribavirin behandling og cART kan have øget risiko for at udvikle hæmatologiske unormaliteter (som neutropeni, trombocytopeni og anæmi) sammenlignet med HCV mono-inficerede patienter. Selvom hovedparten af dem kunne afhjælpes med en reduktion i dosis, bør tæt monitorering af hæmatologiske parametre foretages i denne population af patienter (se pkt. 4.2 og under "Laboratorieanalyser" og pkt. 4.8). Patienter, der er blevet behandlet med Rebetol og zidovudin, har en øget risiko for at udvikle anæmi. Samtidig anvendelse af Rebetol med zidovudin kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.5).

Patienter med lave CD4-tællinger

Hos patienter, der er co-inficeret med HCV/hiv, er begrænsede effekt- og sikkerhedsdata (N = 25) tilgængelige i patienter med CD4-tællinger mindre end 200 celler/ μ l. Der er derfor grund til at udvise forsigtighed i behandlingen af patienter med lave CD4-tællinger.

For de antiretrovirale lægemidler, der skal tages samtidig med HCV-behandling, henvises der til de tilsvarende SmPC'er for opmærksomhed på og håndtering af toksicitet, der er specifik for det enkelte præparat og potentialet for overlappende toksiciteter med Rebetol.

Laboratorieanalyser

Standard hæmatologiske test, blodkemi (komplet blodtælling og differentialtælling, blodpladetal, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunktionsundersøgelser, urinsyre) og graviditetstest skal udføres hos alle patienter før påbegyndelse af behandling. Acceptable baselineværdier, der kan betragtes som en vejledning før initiering af Rebetolbehandling:

- Hæmoglobin Voksne: ≥ 12 g/dl (kvinder); ≥ 13 g/dl (mænd)
 Børn og unge: ≥ 11 g/dl (kvinder); ≥ 12 g/dl (mænd)

Laboratorieundersøgelser skal udføres efter 2 og 4 ugers behandling og herefter regelmæssigt efter klinisk behov. HCV-RNA bør måles løbende under behandlingen (se pkt. 4.2).

Urinsyre kan øges med Rebetol på grund af hæmolyse. Derfor skal muligheden for udvikling af gigt følges nøje hos prædisponerede patienter.

Lactose

Hver Rebetol kapsel indeholder 40 mg lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Resultater af *in vitro* studier med både humane og rotte levermikrosompræparater viste ingen CYP-enzymmediert metabolisme af Rebetol. Rebetol hæmmer ikke CYP-enzymmer. Der er ingen tegn fra toksicitetsundersøgelser på, at Rebetol inducerer leverenzymmer. Der er således minimal mulighed for CYP-enzymbaserede interaktioner.

Rebetol kan muligvis påvirke azathioprin metabolisme ved at have en inhibitorisk virkning på inosinmonofosfat-dehydrogenase. Dette kan muligvis føre til en akkumulering af 6-methylthioinosinmonofosfat (6-MTIMP), som har været forbundet med myelotoksicitet hos patienter, som behandles

med azathioprin. Brug af pegylerede alfa-interferoner og Rebetol sammen med azathioprin bør undgås. I individuelle tilfælde, hvor fordelene ved administrationen af Rebetol sammen med azathioprin opvejer den potentielle risiko, anbefales tæt hæmatologisk monitorering ved samtidig brug af azathioprin for at identificere tegn på myelotoksicitet. Ved tegn på myelotoksicitet bør behandlingen med disse lægemidler afbrydes (se afsnit 4.4).

Ingen interaktionsundersøgelser er udført med Rebetol og andre lægemidler med undtagelse af peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b og antacida.

Der sås ingen farmakokinetiske interaktioner mellem Rebetol og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i en flerdosis farmakokinetisk undersøgelse.

Antacida

Biotilgængeligheden af Rebetol 600 mg blev reduceret ved samtidig indtagelse af et antacidum indeholdende magnesium, aluminium og simeticon; AUC_{tr} faldt 14 %. Det er muligt, at den mindskede biotilgængelighed i denne undersøgelse skyldtes forsinket overførsel af Rebetol eller ændret pH. Denne interaktion betragtes ikke som værende klinisk relevant.

Nukleosidanaloger

Anvendelse af nukleosid-analoger, alene eller i kombination med andre nukleosider, har resulteret i lactacidose. Farmakologisk øger Rebetol fosforylerede metabolitter af purinnukleosider in vitro. Denne virkning kunne øge den risiko for lactacidose, der er forårsaget af purinnukleosid-analoger (såsom didanosin eller abacavir). Samtidig indgivelse af Rebetol og didanosin anbefales ikke. Rapporter om mitokondrietoksicitet, særligt mælkesyreacidose og pancreatitis, nogle fatale, har været rapporteret (se pkt. 4.4).

Til trods for at den nøjagtige mekanisme stadig mangler at blive belyst, er der set forværring af anæmi som følge af Rebetol, når zidovudin er en del af de lægemidler, der anvendes til behandling af hiv. Samtidig anvendelse af Rebetol med zidovudin kan ikke anbefales som følge af en øget risiko for anæmi (se pkt. 4.4). Det bør overvejes, hvorvidt zidovudin kan erstattes i en kombinationsbehandling med anti-retrovirale (AR) lægemidler, hvis en sådan allerede er etableret. Dette vil være særligt vigtigt for patienter, der har zidovudininduceret anæmi i anamnesen.

En mulighed for interaktioner kan være til stede i op til to måneder (fem halveringstider for Rebetol) efter ophør af Rebetol behandling på grund af den lange halveringstid (se pkt. 5.2).

Der er ingen tegn på, at Rebetol har interaktion med ikke-nukleosid reverse transcriptase-hæmmere eller proteasehæmmere.

Der er rapporteret modstridende resultater i litteraturen om samtidig administration af abacavir og Rebetol. Nogle data tyder på, at hiv/HCV-co-inficerede patienter, der får abacavir-holdig AR-behandling, kan være i risiko for respondere dårligere på pegyleret interferon/Rebetol-behandling. Der bør udvises forsigtighed, når de 2 lægemidler administreres samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvindelige patienter

Rebetol må ikke anvendes af gravide kvinder (se pkt. 4.3 og 5.3). Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos kvindelige patienter (se pkt. 5.3). Behandling med Rebetol må kun initieres, når der foreligger en negativ graviditetstest umiddelbart før behandlingsstart. Fertile kvinder skal anvende effektiv kontraception under behandling og i ni måneder efter, behandlingen er afsluttet. Rutinemæssige graviditetstest skal udføres månedligt i denne periode. Hvis der opstår graviditet under behandlingen eller inden for ni måneder efter ophørt behandling, skal patienten informeres om den betydelige teratogene risiko ved Rebetol for fosteret (se pkt. 4.4).

Mandlige patienter og deres kvindelige partnere

Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos partnere til mandlige patienter, der tager Rebetol (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3). Rebetol ophobes intracellulært og udskilles meget langsomt fra kroppen. Det er uvist, om Rebetol i sædsvæske vil udøve de potentielle teratogene eller genotoksiske virkninger på det humane embryo/foster. Selvom resultater fra omkring 300 prospektivt fulgte graviditeter med paternal eksponering for Rebetol ikke har vist en øget risiko for misdannelse sammenlignet med den almindelige population og heller intet specifikt mønster for misdannelser, skal mandlige patienter eller deres kvindelige fertile partnere rådes til at anvende effektiv kontraception under behandling med Rebetol og i seks måneder efter behandlingen. Rutinemæssige graviditetstest skal udføres månedligt i denne periode. Mænd, hvis partnere er gravide, skal informeres om at anvende kondom for at minimere overførsel af Rebetol til partneren.

Graviditet

Rebetol er kontraindiceret under graviditet. Non-kliniske studier har vist teratogenicitet og genotoksicitet for Rebetol (se pkt. 4.4 og 5.3).

Amning

Det er ukendt, om Rebetol udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos de ammede børn skal amning ophøre, før behandling påbegyndes.

Fertilitet

Non-kliniske data

- Fertilitet: I dyreforsøg gav Rebetol reversible virkninger på spermatogenese (se pkt. 5.3).
- Teratogenicitet: Betydeligt teratogent og/eller embryocidt potentiale er vist for Rebetol i alle dyrearter, i hvilke tilstrækkelige undersøgelser er blevet udført, og forekommer ved så lave doser som en tyvendedel af den anbefalede humane dosis (se pkt. 5.3).
- Genotoksicitet: Rebetol bevirker genotoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Rebetol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner; andre lægemidler anvendt i kombination kan imidlertid have en negativ virkning. Patienter, der udvikler træthed, søvnighed eller forvirring under behandling, skal således advares mod at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Rebetols vigtigste sikkerhedsaspekt er hæmolytisk anæmi, der opstår inden for de første uger af behandlingen. Hæmolytisk anæmi forbundet med Rebetol-behandling kan resultere i forringelse af hjertefunktion og/eller forværring af allerede eksisterende hjertesygdom. Hos nogle patienter blev der også observeret forhøjet urinsyre og indirekte bilirubin forbundet med hæmolyse.

De bivirkninger, som er angivet i dette afsnit, er primært rapporteret fra kliniske studier og/eller som bivirkninger fra spontane rapporter, når Rebetol blev brugt i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.

Brug af ribavirin i kombination med direkte virkende antivirale lægemidler (DAA)

På baggrund af gennemgang af sikkerhedsdata fra kliniske studier hos voksne med DAA i kombination med ribavirin var de hyppigste bivirkninger, som blev identificeret som værende associeret med ribavirin, anæmi, kvalme, opkastning, asteni, træthed, insomni, hoste, dyspnø, pruritus og udslæt. Med undtagelse af anæmi var de fleste af disse bivirkninger ikke alvorlige og forsvandt uden seponering af behandlingen.

Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, vedrørende yderligere bivirkninger rapporteret i forbindelse med disse præparater.

Voksne

2-stofsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b

Sikkerheden ved Rebetol kapsler er vurderet på basis af data fra fire kliniske undersøgelser hos patienter uden tidligere eksponering for interferon (interferon-naive patienter): to undersøgelser vurderede Rebetol i kombination med interferon alfa-2b, to undersøgelser vurderede Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b.

Patienter, som behandles med interferon alfa-2b og Rebetol efter tidligere relaps efter interferon behandling, eller som behandles i en kortere periode, har sandsynligvis en bedre sikkerhedsprofil end den nedenfor beskrevne.

Bivirkningstabel for voksne

Tabel 5 viser de bivirkninger, som er set i kliniske undersøgelser på voksne naive patienter behandlet i 1 år, såvel som de bivirkninger, som er set efter markedsføring. Et givet antal bivirkninger tilskrevet interferonbehandling, men som har været rapporteret i sammenhæng med hepatitis C-behandling (i kombination med Rebetol) er også listet i **Tabel 5**. Desuden refererer SmPC'et for peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b til bivirkninger, der kan tilskrives interferoners monoterapi. Indenfor systemorganklasserne er bivirkningerne opført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt. Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 5 Bivirkninger set i kliniske undersøgelser og efter markedsføring af Rebetol med pegyleret interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig:	Virusinfektion, faryngitis
Almindelig:	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampeinfektion, influenza, luftvejsinfektion, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rinitis, urinvejsinfektion
Ikke almindelig:	Nedre luftvejsinfektion
Sjælden:	Lungebetændelse*
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Almindelig:	Uspecificerede svulster
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig:	Anæmi, neutropeni
Almindelig:	Hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Meget sjælden:	Aplastisk anæmi*
Ikke kendt:	Pure red cell-aplasi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
Immunsystemet	
Ikke almindelig:	Overfølsomhed over for lægemidlet
Sjælden:	Sarkoidose*, reumatoid arthritis (nyopstået eller forværret)

Tabel 5 Bivirkninger set i kliniske undersøgelser og efter markedsføring af Rebetol med pegyleret interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Ikke kendt:	Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, systemisk lupus erythematosus, vaskulitis, akutte overfølsomhedsreaktioner herunder urticaria, angioødem, forsnævring af bronkierne, anafylaksi
Det endokrine system	
Almindelig:	Hypothyroidisme, hyperthyroidisme
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Anoreksi
Almindelig:	Hyperglykæmi, hyperurikæmi, hypokalcæmi, dehydrering, øget appetit
Ikke almindelig:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi*
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig:	Depression, angst, emotionel labilitet, søvnløshed
Almindelig:	Selv mordstanker, psykose, aggressiv opførsel, forvirring, agitation, vrede, humørændring, unormal adfærd, nervøsitet, søvnforstyrrelser, nedsat libido, apati, abnorme drømme, gråd
Ikke almindelig:	Selv mordforsøg, panik anfald, hallucinationer
Sjælden:	Bipolar lidelse*
Meget sjælden:	Selv mord*
Ikke kendt:	Drabstanker*, mani*, ændring i mental status
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine, svimmelhed, mundtørhed, nedsat koncentration
Almindelig:	Amnesi, svigtende hukommelse, synkope, migræne, ataksi, paræstesi, dysfoni, tab af smagssans, hypæstesi, hyperæstesi, hypertoni, døsigthed, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, smagsforstyrrelser
Ikke almindelig:	Neuropati, perifer neuropati
Sjælden:	Kramper*
Meget sjælden:	Cerebrovaskulær blødning*, cerebrovaskulær iskæmi* hjernebetændelse*, polyneuropati*
Ikke kendt:	Ansigtsslammelse, mononeuropati
Øjne	
Almindelig:	Synsforstyrrelser, sløret syn, konjunktivitis, øjenirritation, øjensmerter, abnormt syn, tårekirtellidelse, tørre øjne
Sjælden:	Blødninger i nethinden*, retinopati (herunder macula ødem)*, nethindearterieokklusion*, nethindeveneokklusion*, optisk neuropati*, papilødem*, synstab eller tab af synsfelt*, nethinde-ekssudater*
Øre og labyrint	
Almindelig:	Vertigo, nedsat/tab hørelse, tinnitus, øresmerter
Hjerte	
Almindelig:	Takykardi, palpitationer
Ikke almindelig:	Myokardieinfarkt
Sjælden:	Kardiomyopati*, arytmia*,
Meget sjælden:	Iskæmisk hjertesygdom*
Ikke kendt:	Perikardie-effusion*, perikarditis*

Tabel 5 Bivirkninger set i kliniske undersøgelser og efter markedsføring af Rebetol med pegyleret interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Hypotension, hypertension, ansigtsrødme
Sjælden:	Vaskulitis
Meget sjælden:	Perifer iskæmi*
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig:	Dyspnø, hoste
Almindelig:	Næseblod, vejrtrækningsproblemer, tilstoppede luftveje, tilstoppede bihuler, nasal kongestion, næseflåd, øget sekretion i øvre luftveje, faryngolaryngeal smerter, tør hoste
Meget sjælden:	Lungeinfiltration*, pneumoni*, interstitial pneumonitis*
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Diarre, opkastning, kvalme, abdominal smerte
Almindelig:	Ulcerøs stomatitis, stomatitis, mundsår, colitis, smerte i højre øvre kvadrant, dyspepsi, gastro-øsofageal reflux*, glossitis, keilit, abdominal udspiling, gingivalblødning, gingivitis, løse afføringer, tandlidelse, obstipation, flatulens
Ikke almindelig:	Pankreatitis, mundsmarter
Sjælden:	Iskæmisk colitis
Meget sjælden:	Colitis ulcerosa*
Ikke kendt	Parodontal lidelse, dental lidelse, pigmentering af tungen
Lever og galdeveje	
Almindelig:	Leverforstørrelse, gulsot, hyperbilirubinæmi*
Meget sjælden:	Hepatoksicitet (herunder dødelig)*
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig:	Alopeci, pruritus, tør hud, udslæt
Almindelig:	Psoriasis, forværret psoriasis, eksem, lysoverfølsomhedsreaktion, makulopapuløst udslæt, erytematøst udslæt, nattesved, hyperhidrose, dermatitis, akne, furunkulose*, erytem, urticaria, hudlidelse, blå mærker, øget svedtendens, unormal hårstruktur, neglelidelse*
Sjælden:	Kutan sarkoidose
Meget sjælden:	Stevens Johnson syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme*
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletale smerter
Almindelig:	Arthritis, rygsmerter, muskelspasmer, ekstremitetssmerter
Ikke almindelig:	Knogle smerter, muskelsvaghed
Sjælden:	Rabdomyolyse*, myositis*
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, polyuri, abnorm urin
Sjælden:	Nyresvigt, nyreinsufficiens*
Meget sjælden;	Nefrotisk syndrom*

Tabel 5 Bivirkninger set i kliniske undersøgelser og efter markedsføring af Rebetol med pegyleret interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig:	<u>Kvinder</u> : Amenorre, menorragi, menstruationsforstyrrelser, dysmenorre, brystsmerte, ovarielidelse, vaginallidelse. <u>Mænd</u> : Impotens, prostatitis, erektil dysfunktion. <u>Begge køn</u> : Seksuel dysfunktion (ikke specificeret)*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Træthed, rigor, feber, influenzalignende symptomer, asteni, irritabilitet
Almindelig:	Brystsmarter, ubehag i brystet, perifere ødemer, utilpashed, unormal fornemmelse, tørst
Ikke almindelig:	Ansigtsodem
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Vægttab
Almindelig:	Hjertemislyd

* Ovenstående frekvenser er fra kliniske forsøg med Rebetol i kombination med interferon alfa-2b (pegyleret eller non-pegyleret), da Rebetol altid er blevet udskrevet samtidig med et alfa-interferon produkt, og de listede bivirkninger, som inkluderede reflekterende erfaring efter markedsføring, ikke tillader præcis kvantificering af frekvens.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Et fald i hæmoglobinkoncentration på > 4g/dl blev set hos 30 % af patienter behandlet med Rebetol og peginterferon alfa-2b og 37 % af patienter behandlet med Rebetol og interferon alfa-2b. Hæmoglobinværdierne faldt til under 10 g/dl hos op til 14 % voksne patienter og 7 % børn og unge behandlet med Rebetol i kombination med enten peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b.

De fleste tilfælde af anæmi, neutropeni og trombocytopeni var milde (WHO grad 1 eller 2). Der var nogle tilfælde af mere alvorlig neutropeni hos patienter behandlet med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b (WHO grad 3: 39 af 186 [21 %]) og WHO grad 4: 13 af 186 [7 %]); WHO grad 3 leukopeni blev også rapporteret hos 7 % af denne behandlingsgruppe.

En stigning i urinsyre og indirekte bilirubin værdier forbundet med hæmolyse blev set hos nogle patienter behandlet med Rebetol anvendt i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske undersøgelser, men værdierne vendte tilbage til baseline niveau fire uger efter afsluttet behandling. Blandt disse patienter med forhøjede urinsyreværdier udviklede meget få patienter behandlet med kombinationen klinisk gigt, men ingen af dem krævede behandlingsjustering eller afbrydelse fra de kliniske undersøgelser.

Patienter med samtidig infektion med HCV/hiv

For HCV/hiv co-inficerede patienter, der modtog Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b, har der været rapporteret andre bivirkninger (som ikke blev rapporteret hos mono-inficerede patienter). Bivirkningerne, der har været rapporteret i undersøgelserne med en hyppighed > 5 % var: oral candidiasis (14 %), pådraget lipodystrofi (13 %), nedsat CD4-lymfocytter (8 %), nedsat appetit (8 %), øget gamma-glutamyltransferase (9 %), rygsmarter (5 %), øget amylase i blodet (6 %), øget mælkesyre i blodet (5 %), cytolytisk hepatitis (6 %), øget lipase (6 %) og smerte i lemmerne (6 %).

Mitokondriel toksicitet

Mitokondriel toksicitet og mælkesyreacidose har været rapporteret hos hiv-positive patienter, der modtog NRTI regimen og associeret Rebetol for samtidig HCV-infektion (se pkt. 4.4).

Laboratorieværdier for samtidig infektion med HCV/hiv

Selvom hæmatologisk toksicitet af neutropeni, trombocytopeni og anæmi forekom mere hyppigt hos patienter med samtidig infektion af HCV/hiv, kunne hovedparten afhjælpes med modificering af dosis

og krævede sjældent for tidlig afbrydelse af behandling (se pkt. 4.4). Hæmatologiske unormaliteter blev rapporteret mere hyppigt hos patienter, der modtog Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b sammenlignet med patienter, der modtog Rebetol i kombination med interferon alfa-2b. I undersøgelse 1 (se pkt. 5.1) blev fald i niveau af absolut neutrofiltælling under 500 celler/mm³ observeret hos 4 % (8/194) af patienterne, og fald i blodplader under 50.000/mm³ blev observeret i 4 % (8/194) af de patienter, der modtog Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b. Anæmi (hæmoglobin < 9,4 g/dl) blev rapporteret i 12 % (23/194) af patienterne, der blev behandlet med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b.

Fald i CD4-lymfocytter

Behandling med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b blev associeret med fald i absolut CD4+ celletælling inden for de 4 første uger uden en reduktion i CD4+ celleprocenten. Faldet i CD4+ celletællinger var reversible efter dosisreduktion eller behandlingsophør. Anvendelsen af Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b havde ingen observerbar negativ indvirkning på kontrollen af hiv-viræmi under behandling eller opfølgning. Begrænsede sikkerhedsdata er tilgængelige (N = 25) hos co-inficerede patienter med CD4+ celletællinger < 200/µl (se pkt. 4.4).

Der henvises til SmPC for de antiretrovirale lægemidler, der skal tages samtidig ved HCV-behandling, for bevidsthed om og håndtering af toksicitet, der er specifik for det enkelte produkt, samt for potentiale for overlappende toksicitet med Rebetol i kombination med andre lægemidler.

Pædiatrisk population

I kombination med peginterferon alfa-2b

I et klinisk forsøg med 107 børn og unge patienter (3 til 17 år) behandlet med peginterferon alfa-2b og Rebetol som kombinationsbehandling var dosis ændring nødvendig hos 25 % af patienterne, mest almindeligt for anæmi, neutropeni og vægttab. Generelt svarede bivirkningsprofilen hos børn og unge til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning. Ved kombinationsbehandling i op til 48 uger med pegyleret interferon alfa-2b og Rebetol, blev der observeret væksthæmning, som medførte reduceret højde hos nogle patienter (se pkt. 4.4). Vægttab og væksthæmning var meget almindeligt under behandlingen (ved slutningen af behandlingen var gennemsnitlig reduktion fra baseline i vægt- og højdepercentil henholdsvis 15 percentiler og 8 percentiler) og væksthastighed var inhiberet (< 3. percentil i 70 % af patienterne).

Ved udgangen af 24 ugers opfølgning efter behandlingen var den gennemsnitlige reduktion i forhold til *baseline* i vægt- og højdepercentiler stadig henholdsvis 3 percentiler og 7 percentiler, og 20 % af børnene fortsatte med at have hæmmet vækst (væksthastighed < 3. percentil). 94 af 107 børn blev inkluderet i det opfølgende 5-årige langtidsstudie. Virkningen på væksten var mindre hos de børn, der var blevet behandlet i 24 uger end hos dem, der var blevet behandlet i 48 uger. Blandt de børn, der blev behandlet i 24 eller 48 uger, reduceredes percentilen for alderen henholdsvis 1,3 og 9,0 percentiler fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen. Hos 24 % (11/46) af de børn, der blev behandlet i 24 uger, og 40 % (19/48) af de børn, der blev behandlet i 48 uger, var der en reduktion på > 15 percentil for alderen i perioden fra før behandling til afslutningen af den 5-årige langtidsopfølgning i forhold til *baseline*-percentilerne før behandlingen. Hos 11 % (5/46) af de børn, der blev behandlet i 24 uger og 13 % (6/48) af de børn, der blev behandlet i 48 uger, var der en reduktion fra *baseline* før behandling til afslutningen af den 5-årige langtidsopfølgning på > 30 percentiler for alderen. Med hensyn til vægten var der en reduktion i vægten for alderen fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen på henholdsvis 1,3 og 5,5 percentiler blandt de børn, der var blevet behandlet i 24 eller 48 uger. Med hensyn til BMI var der en reduktion i BMI for alderen fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen på henholdsvis 1,8 og 7,5 percentiler blandt de børn, der var blevet behandlet i 24 eller 48 uger. Reduktion i den gennemsnitlige højdepercentil efter 1 års langtidsopfølgning var mest fremtrædende hos børn i præpuberteten. Reduktionen i højde, vægt og BMI, som blev set i behandlingsfasen i sammenligning med en normativ population, var ikke fuldstændigt indhentet ved afslutningen af perioden med langtidsopfølgning for børn, der havde været i behandling i 48 uger (se pkt. 4.4).

I behandlingsfasen af dette studie var den mest udbredte bivirkning hos alle forsøgspersonerne feber (80 %), hovedpine (62 %), neutropeni (33 %), træthed (30 %), anoreksi (29 %) og injektionskoncentration-site erytem (29 %). Kun 1 forsøgsperson ophørte behandlingen som følge af en bivirkning (trombocytopeni). Flertallet af bivirkninger i studiet var milde eller moderate i sværhedsgrad. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret hos 7 % (8 / 107) af alle forsøgspersonerne og inkluderede smerter ved injektionsstedet (1 %), smerter i ekstremitet (1 %), hovedpine (1 %), neutropeni (1 %), og feber (4 %). Vigtig behandlingsrelaterede bivirkninger, som opstod i denne patientpopulation var nervøsitet (8 %), aggression (3 %), vrede (2%), depression / trykket stemning (4 %) og hypothyroidisme (3 %) og 5 forsøgspersoner modtog levothyroxin behandling for hypothyroidisme / forhøjede TSH.

Kombinationsterapi med interferon alfa-2b

I kliniske undersøgelser med 118 børn og unge 3 til 16 år, behandlet i kombination med interferon alfa-2b og Rebetol, afbrød 6 % behandling på grund af bivirkninger. Generelt svarede bivirkningsprofilen i den begrænsede undersøgte børn og unge population til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning, såvel som nedsat højdepercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 9 percentil) og vægtpercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 13 percentil) blev observeret under behandling. Inden for de 5 års opfølgning efter behandlingsperioden, havde børnene en gennemsnitlig højde af 44. percentil, der lå under medianen af den normative population og mindre end deres gennemsnitlige baseline-højde (48. percentil). Tyve (21 %) af 97 børn havde en > 15 percentilreduktion i højdepercentilen, hvoraf 10 af de 20 børn havde en > 30 percentilreduktion i deres højdepercentil fra starten af behandlingen til slutningen af langtidsopfølgningen (op til 5 år). Endelig sluthøjde var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsatte med at udvise manglende højde på > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling. Under kombinationsbehandlingen i op til 48 uger med interferon alfa-2b og Rebetol, blev væksthæmning observeret, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter. Reduktion i middelhøjdepercentil fra *baseline* til udgangen af langtidsopfølgningen var mest fremtrædende hos præpubertale børn (se pkt. 4.4).

Derudover blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret hyppigere sammenlignet med voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og i den 6 måneder lange opfølgingsperiode efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge også andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og søvnighed) (se pkt. 4.4). Derudover forekom lidelser på injektionsstedet, feber, anoreksi, opkastning og emotionel labilitet hyppigere hos børn og unge sammenlignet med voksne patienter. Dosisjusteringer var nødvendige hos 30 % af patienterne, mest almindeligt for anæmi og neutropeni.

Bivirkningstabel for den pædiatriske population

Rapporterede bivirkninger i **Tabel 6** er baseret på erfaring fra de to multicenter kliniske undersøgelser med børn og unge i behandling med Rebetol med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Indenfor systemorganklasserne er bivirkningerne opført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 6 Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser af Rebetol i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b i børn og unge	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig:	Virusinfektion, faryngitis
Almindelig:	Svampeinfektion, bakterieinfektion, lungeinfektion, nasofaryngitis, streptokokinfektion i svælget, otitis media, sinuitis, tandbylder, influenza, oral herpes, herpes simplex, urinvejsinfektion, vaginitis,

Tabel 6 Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser af Rebetol i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b i børn og unge	
Systemorganklasse	Bivirkninger
	gastroenteritis
Ikke almindelig:	Lungebetændelse, askariose, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Almindelig:	Uspecificerede svulster
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig:	Anæmi, neutropeni
Almindelig:	Trombocytopeni, lymfadenopati,
Det endokrine system	
Meget almindelig:	Hypothyreoidisme
Almindelig:	Hypertyreoidisme, virilisering
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Anoreksi, øget appetit, appetitløshed
Almindelig:	Hypertriglyceridæmi, hyperurikæmi
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig:	Depression, søvnløshed, emotionel labilitet
Almindelig:	Selvmodstanker, aggression, forvirring, påvirke ansvarlighed, unormal opførsel, uro, søvngænger, angst, humør ændring, rastløshed, nervøsitet, søvnforstyrrelser, abnorme drømme, apati
Ikke almindelig:	Abnorm opførelse, nedtrykt humør, følelsesmæssig forstyrrelse, frygt, mareridt
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig:	Hyperkinesi, tremor, dysfoni, paræstesi, hypoæstesi, hyperæstesi, nedsat koncentration, døsigthed, opmærksomhedsforstyrrelser, dårlig søvn kvalitet
Ikke almindelig:	Neuralgi, sløvhed, psykomotorisk hyperaktivitet
Øjne	
Almindelig:	Konjunktivitis, øjensmerter, abnormt syn, tårekirtellidelse
Ikke almindelig:	Konjunktivalblødning, øjen kløe, keratitis, sløret syn, lysoverfølsomhed
Øre og labyrint	
Almindelig:	Svimmelhed
Hjerte	
Almindelig:	Takykardi, palpitationer
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Bleghed, ansigtsrødme
Ikke almindelig:	Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig:	Dyspnø, takypnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, næseirritation, næseflåd, nysen, faryngolaryngeal smerte
Ikke almindelig:	Hiven efter vejret, nasalt ubehag
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Abdominal smerte, øvre abdominal smerte, opkastning, diarre, kvalme
Almindelig:	Mundsår, ulcerøs stomatitis, stomatitis, aftøs stomatitis, dyspepsi, keilit, glossitis, gastro-

Tabel 6 Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser af Rebetol i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b i børn og unge	
Systemorganklasse	Bivirkninger
	øsofageal reflux, rektal lidelse, gastrointestinal lidelse, obstipation, løse afføringer, tandpine, tandlidelse, abdominalt ubehag, oral smerte
Ikke almindelig	Gingivitis
Lever og galdeveje	
Almindelig:	Unormal leverfunktion
Ikke almindelig:	Hepatomegali
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig:	Alopeeci, udslæt
Almindelig:	Pruritus, lysoverfølsomhedsreaktion, makulopapuløst udslæt, eksem, hyperhidrose, akne, hudlidelse, neglelidelse, hudmisfarvning, tør hud, erytem, blå mærker
Ikke almindelig:	Pigmenteringsforstyrrelse, atopisk dermatitis, hud eksfoliation
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smerte
Almindelig:	Ekstremitetssmerte, rygsmerte, muskelsammentrækninger
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Ufrivillig vandladning, ændret vandladningsfrekvens, urininkontinens, proteinuri
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig:	<u>Kvinder</u> : Amenorre, menorrhagi, menstruationsforstyrrelser, vaginallidelse, <u>Mænd</u> : Testikulær smerte
Ikke almindelig:	<u>Kvinder</u> : Dysmenorre
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Træthed, rigor, feber, influenzalignende sygdom, asteni, utilpashed, irritabilitet
Almindelig:	Brystmerter, ødem, smerte, kuldefølelse
Ikke almindelig:	Bryst ubehag, ansigtssmerte
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Nedsat voksehastighed (højde- og/eller væggtab i forhold til alder)
Almindelig:	Forhøjet thyreoideastimulerende hormon i blodet, forhøjet thyroglobulin
Ikke almindelig:	Positiv anti-tyroid-antistof
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Almindelig:	Hudrifter
Ikke almindelig:	Kontusion

De fleste af ændringerne i laboratorieværdierne for de kliniske forsøg med Rebetol/peginterferon alfa-2b var milde eller moderate. Fald i hæmoglobin, hvide blodlegemer, blodplader, neutrofiler og stigning i bilirubin kan påkræve en dosisreduktion eller permanent seponering af behandlingen (se pkt. 4.2). Selv om der blev observeret ændringer i laboratorieværdier hos nogle patienter behandlet med Rebetol anvendt i kombination med peginterferon alfa-2b i kliniske forsøg, vendte værdierne tilbage til baseline niveau inden for et par uger efter afslutningen af behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske undersøgelser med Rebetol anvendt i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b var den højeste rapporterede overdosering en total dosis på 10 g Rebetol (50 x 200 mg kapsler) og 39 MIE interferon alfa-2b (13 subkutane injektioner med 3 MIE hver) anvendt på en dag af en patient i forsøg på selvmord. Patienten blev observeret i to dage på skadestue, og i denne periode blev der ikke noteret nogen bivirkning fra overdoseringen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale midler til systemisk brug, antivirale midler til behandling af HCV-infektioner, ATC-kode: J05AP01

Virkningsmekanisme

Ribavirin (Rebetol) er en syntetisk nukleosidanalogue, der har vist *in vitro* aktivitet mod nogle RNA og DNA virus. Mekanismen ved hvilken Rebetol i kombination med andre lægemidler udøver sine virkninger mod HCV er ukendt. Orale former for Rebetol monoterapi er blevet undersøgt til behandling af kronisk hepatitis C i flere kliniske undersøgelser. Resultater fra disse undersøgelser viste, at Rebetol monoterapi ikke havde nogen effekt på at fjerne hepatitis virus (HCV-RNA) eller forbedre leverhistologien efter 6 til 12 måneders behandling og 6 måneders opfølgning.

Klinisk virkning og sikkerhed

Rebetol i kombination med direkte virkende antivirale lægemidler:

Der henvises til SmPC for det pågældende direkte virkende antivirale lægemiddel for en fuldstændig beskrivelse af de kliniske data ved en sådan kombination.

I det aktuelle SmPC er kun brugen af Rebetol fra den originale udvikling med (peg)interferon alfa-2b beskrevet:

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

Anvendelsen af Rebetol i kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b blev vurderet i en række kliniske undersøgelser. Mulige patienter til disse undersøgelser havde kronisk hepatitis C bekræftet ved en positiv HCV-RNA polymerase kædereaktionstest (PCR) (> 30 IE/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose med kronisk hepatitis uden anden årsag til den kroniske hepatitis, samt en abnorm serum ALAT.

Naive patienter

Tre undersøgelser vurderede anvendelsen af interferon hos naive patienter, to med Rebetol + interferon alfa-2b (C95-132 og I95-143) og en med Rebetol + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). I alle tilfælde varede behandlingen et år med en opfølgning på seks måneder. Det vedvarende respons ved slutningen af opfølgningen var signifikant forhøjet ved tilføjelsen af Rebetol til interferon alfa-2b (41 % mod 16 %, $p < 0,001$).

I kliniske undersøgelser C95-132 og I95-143 viste Rebetol + interferon alfa-2b kombinationsbehandling sig at være signifikant mere effektiv end interferon alfa-2b monoterapi (en fordobling i vedvarende respons). Kombinationsbehandling sænkede også relapsraten. Dette var

tilfældet for alle HCV genotyper, især genotype 1, i hvilken relapsraten blev reduceret med 30 % sammenlignet med interferon alfa-2b monoterapi.

I klinisk studie C/I98-580 blev 1.530 naive patienter behandlet i et år med et af følgende kombinationsregimer:

- Rebetol (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uge) (n = 511).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uge i en måned efterfulgt af 0,5 mikrogram/kg/uge i 11 måneder) (n = 514).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE tre gange om ugen) (n = 505).

I denne undersøgelse var kombinationen af Rebetol og peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uge) signifikant mere effektiv end kombinationen af Rebetol og interferon alfa-2b, især hos patienter inficeret med genotype 1. Vedvarende respons blev vurderet som responsraten seks måneder efter afsluttet behandling.

HCV genotype og baseline virusmængde er prognostiske faktorer, som er kendt for at påvirke responsrater. Responsrater i denne undersøgelse blev imidlertid vist også at være afhængige af dosis af Rebetol givet i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. For de patienter, som fik > 10,6 mg/kg Rebetol (800 mg dosis i en typisk patient på 75 kg), uafhængigt af genotype eller virusmængde, var responsrater signifikant højere end for de patienter, der fik ≤ 10,6 mg/kg Rebetol (**Tablet 7**), mens responsrater for patienter, der fik > 13,2 mg/kg Rebetol, var endnu højere.

HCV Genotype	Rebetol dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle genotyper	Alle	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotype 1	Alle	42 %	34 %	33 %
	≤ 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 %
Genotype 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 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 (1.000/1.200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 til 0,5 mikrogram/kg)

I/R Rebetol (1.000/1.200 mg) + interferon alfa-2b (3 MIE)

I en separat undersøgelse fik 224 patienter med genotype 2 eller 3 peginterferon alfa-2b, 1,5 mikrogram/kg subkutant en gang ugentligt i kombination med Rebetol 800 mg –1.400 mg p.o. i 6 måneder (baseret på legemsvægt, kun tre patienter, der vejede > 105 kg, fik 1.400 mg dosen) (**Tablet 8**). Fireogtyve % havde bridging fibrose eller cirrose (Knodell 3/4).

Table 8. Virologisk respons ved afsluttet behandling, vedvarende virologisk respons og relaps efter HCV-genotype og virusmængde*			
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg en gang ugentlig plus Rebetol 800-1.400 mg/dag		
	Respons ved afsluttet behandling	Vedvarende virologisk respons	Relaps
Alle patienter	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 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)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 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 patient med et ikke målbart HCV-RNA niveau ved besøget i opfølgningsuge 12 og manglende resultater ved besøget i opfølgningsuge 24 blev betragtet som vedvarende responder. Enhver patient med manglende resultater i og efter perioden omkring opfølgningsuge 12 blev betragtet som en non-responder ved 24 ugers opfølgning.

Den 6 måneders behandlingsvarighed i denne undersøgelse blev tolereret bedre end et års behandling i den grundlæggende kombinationsundersøgelse; seponering hos 5 % mod 14 %, dosisjustering hos 18 % mod 49 %.

I et ikke-sammenlignende studie fik 235 patienter med genotype 1 og lav virusmængde (< 600.000 IE/ml) peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg subkutan en gang ugentlig i kombination med vægtjusteret Rebetol. Den totale vedvarende responsrate efter en 24 ugers behandlingsperiode var 50 %. Enogfyrre procent af forsøgspersonerne (97/235) havde plasma HCV-RNA niveauer under detektionsgrænsen ved behandlingens uge 4 og uge 24. I denne undergruppe af patienter var der 92 % (89/97) med vedvarende virologisk responsrate. Den høje vedvarende responsrate i denne undergruppe af patienter blev identificeret i en interimanalyse (n=49) og prospektivt bekræftet (n=48). Begrænsede historiske data indikerer, at behandling i 48 uger kan være forbundet med en højere vedvarende responsrate (11/11) og en lavere risiko for relaps (0/11 i sammenligning med 7/96 efter 24 ugers behandling).

Et stort randomiseret studie sammenlignede sikkerhed og effekt af behandling i 48 uger med to peginterferon alfa-2b/Rebetol regimer [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg og 1 µg/kg subkutan en gang ugentligt begge i kombination med Rebetol 800 til 1.400 mg p.o. dagligt (fordelt på to doser)] og peginterferon alfa-2a 180 µg subkutan en gang ugentligt med ribavirin 1.000 til 1.200 mg p.o. dagligt (fordelt på to doser) hos 3.070 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitis C genotype 1. Respons på behandlingen blev målt ved vedvarende virologisk respons (SVR), der er defineret som ikke målbart HCV-RNA 24 uger efter behandlingen (se **table 9**).

Tabel 9 Virologisk respons ved behandlingsuge 12, respons ved afslutning af behandlingen, tilbagefaldsrate *og vedvarende virologisk respons (SVR)

Behandlingsgruppe	% (antal) af patienter		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
Ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsuge 12	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Respons ved afslutning af behandlingen	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Tilbagefald	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
SVR i patienter med ikke detekterbar HCV-RNA ved behandlingsuge 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-RNA PCR-analyse, med en nedre kvantificeringsgrænse på 27 IE/ml)

Mangel på tidligt virologisk respons ved behandlingsuge 12 (detekterbar HCV-RNA med < 2 log₁₀ reduktion fra baseline) var et kriterium for seponering af behandlingen.

I alle tre behandlingsgrupper, var den vedvarende virologiske respons rate ens. Hos patienter med afroamerikansk oprindelse (som er kendt for at være en dårlig prognostisk faktor for HCV udryddelse), medførte en behandling med peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg)/Rebetol kombinationsbehandling højere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med peginterferon alfa-2b 1 µg/kg dosis. Ved peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg plus Rebetol dosen, var den vedvarende virologiske responsrate lavere hos patienter med cirrose, end patienter med normal ALT-værdi, hos patienter med en baseline viral load > 600.000 IE/ml, og hos patienter > 40 år. Kaukasiske patienter havde en højere vedvarende virologisk respons rate i forhold til de afroamerikanske. Blandt patienter med ikke-detekterbart HCV-RNA efter endt behandling, var tilbagefald raten 24 %.

Forudsigelighed med hensyn til vedvarende virologisk respons hos naive patienter

Virologisk respons ved uge 12, defineret som et fald på mindst 2-log viral load eller ikke-detekterbart niveau af HCV RNA. Virologisk respons i uge 4, defineres som et fald på mindst 1-log viral load eller et ikke-detekterbart niveau af HCV-RNA. Disse tidspunkter (4- og 12 behandlingsuge) har vist sig at være prædiktiv med hensyn til vedvarende respons (**Tabel 10**).

Tabel 10 Prædiktiv værdi af virologisk respons under behandling med peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800-1.400 mg kombinationsterapi						
	Negativ			Positiv		
	Ingen respons ved behandlingsuge	Intet vedvarende respons	Negativ prædiktiv værdi	Respons ved behandlingsuge	Vedvarende respons	Positiv prædiktiv værdi
Genotype 1*						
<i>Ved uge 4***</i> (n=950)						
HCV-RNA negativ	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negativ eller ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)

fald i viral load						
Ved uge 12*** (n=915)						
HCV-RNA negative	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negative eller ≥ 2 log fald i viral load	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotype 2, 3**						
Ved uge 12 (n= 215)						
HCV-RNA negativ eller ≥ 2 log fald i viral load	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotype 1 modtager 48 ugers behandling

**Genotype 2, 3 modtager 24 ugers behandling

***De præsenterede resultater er fra et enkelt tidspunkt. En patient kan mangle eller have haft et andet resultat for uge 4 og uge 12.

† Disse kriterier blev anvendt i protokollen: Hvis HCV-RNA findes positiv i uge 12 og der er et fald på $< 2\log_{10}$ fra baseline, skal patienterne stoppe behandlingen. Hvis HCV-RNA findes positivt i uge 12 og der er et fald på $\geq 2\log_{10}$ fra baseline, skal der re-testes for HCV-RNA i uge 24, og hvis denne findes positivt, skal patienten stoppe behandlingen.

Samtidig infektion med HCV/hiv

Der har været udført to undersøgelser af patienter med samtidig infektion af HCV og hiv. Respons på behandlingen i begge af disse undersøgelser er vist i **Tablet 11**. Undersøgelse 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiseret, multicenterundersøgelse, der omfattede 412 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage Rebetol (800 mg/dag) plus peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uge) eller Rebetol (800 mg/dag) plus interferon alfa-2b (3-MIE TIW) i 48 uger med en opfølgingsperiode på 6 måneder. Undersøgelse 2 (P02080) var en randomiseret, enkelt centerundersøgelse, der omfattede 95 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at modtage Rebetol (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) plus peginterferon alfa-2b (100 eller 150 µg/uge baseret på vægt) eller Rebetol (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) plus interferon alfa-2b (3 MIE TIW). Behandlingsvarigheden var 48-uger med en opfølgingsperiode på 6 måneder med undtagelse af patienter, der var inficeret med genotype 2 eller 3 og viral load < 800.000 IE/ml (Amplicor), som blev behandlet i 24 uger med en 6 måneders opfølgingsperiode.

Tabel 11 Vedvarende virologisk respons baseret på genotype efter Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b hos patienter med samtidig infektion af HCV/hiv						
	Undersøgelse 1¹			Undersøgelse 2²		
	Rebetol (800 mg) + Peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uge)	Rebetol (800 mg) + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-værdi ^a	Rebetol (800-1.200 mg/dag) ^d + peginterferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/uge)	Rebetol (800-1.200 mg) ^d + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-værdi ^b
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 internationale enheder; TIW = tre gange ugentlig.

a: p-værdi baseret på Cochran-Mantel Haenszel Chi square-test.

b: p værdi baseret på chi-square test.

c: forsøgspersoner < 75 kg fik 100 µg/uge peginterferon alfa-2b og forsøgspersoner ≥ 75 kg fik 150 µg/uge peginterferon alfa-2b.

d: Rebetol dosis var 800 mg for patienter < 60 kg, 1.000 mg for patienter 60-75 kg, og 1.200 mg for patienter > 75 kg.

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

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

Histologisk respons

Leverbiopsier blev indhentet før og efter behandling i Undersøgelse 1 og var tilgængelige for 210 af de 412 forsøgspersoner (51 %). Både Metavirscore og Ishakgraden faldt blandt de forsøgspersoner, der blev behandlet med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b. Dette fald var signifikant blandt de responderende (-0,3 for Metavir og -1,2 for Ishak) og stabile (-0,1 for Metavir og -0,2 for Ishak) blandt de ikke-responderende. Med hensyn til aktivitet viste omkring en tredjedel af de vedvarende responderende bedring, og ingen viste forværring. Der var ingen bedring i relation til fibrosen, der blev observeret i undersøgelsen. Steatose var signifikant forbedret hos patienter, der var inficeret med HCV Genotype 3.

Tidligere behandlede patienter

- Genbehandling af patienter hvor behandling med peginterferon alfa 2b i kombination med Rebetol tidligere har været uden effekt (relaps og non responder patienter):

2.293 patienter i en ikke sammenligningsundersøgelse, som havde moderat til svær fibrose, hvor tidligere behandling med kombinationen af alfa interferon/ribavirin var uden effekt, blev behandlet med peginterferon alfa-2b givet subkutant (1,5 mikrogram/kg/uge) i kombination med Rebetol baseret på legemsvægt. At tidligere behandling var uden effekt, blev defineret som værende relaps eller non respons (HCV-RNA positiv ved afslutningen på en 12 ugers behandling).

Patienter som var HCV-RNA negative ved afslutningen af en 12 ugers behandling fortsatte behandlingen i alt 48 uger og blev overvåget i de næste 24 uger efter behandlingen var afsluttet. 12 ugers respons på behandlingen blev defineret som ikke-målbart HCV-RNA efter 12 ugers behandling. Sustained virologisk respons (SVR) er defineret som ikke-målbart HCV-RNA 24 uger efter endt behandling (**Tabel 12**).

Tabel 12 Responsrater på genbehandling af patienter som ikke har responderet på tidligere behandling					
	Patienter med ikke-målbart HCV-RNA efter 12 ugers behandling og SVR lige efter genbehandling				
	Interferon alfa/ribavirin		Peginterferon alfa/ribavirin		Samlet population*
	Respons % 12. uge (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Respons % 12. uge (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99% CI
Overordnet respons	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5, 23,9
Tidligere respons					
Tilbagefald	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 (188/1.385) 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 (123/1.242) 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 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
METAVIR Fibrose score					
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
Baseline virus-mængder					
HVL (<600.000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1, 19,1
LVL (≤600.000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

NR: Non-responders defineres som serum/plasma-HCV-RNA-positive ved afslutning af mindst 12 ugers behandling.

HCV-RNA-serum måles ved et videnskabeligt baseret kvantitativt polymerase-kædereaktions-assay på et centralt laboratorium

*Hensigt til at behandle-populationen inkluderer 7 patienter, hvor mindst 12 ugers tidligere behandling ikke er bekræftet.

Overordnet havde ca. 36 % (821/2.286) af patienterne ikke målbart HCV-RNA plasma niveau i den 12. behandlingsuge, målt ved hjælp af en videnskabelig baseret test (detektionsgrænse 125 IE/ml). I denne undergruppe opretholdt 56 % (463/823) den virologiske respons rate. For patienter som tidligere har været behandlet med ikke pegyleret interferon eller pegyleret interferon og som har været negative i 12. behandlingsuge, var den fortsatte responsrate henholdsvis 59 % og 50 %. Blandt 480 patienter med > 2 log viral reduktion, men målbar virus i uge 12, fortsatte sammenlagt 188 patienter behandlingen. Hos disse patienter var SVR 12 %.

Non-responders som tidligere havde fået behandling med pegyleret interferon alfa/ribavirin, var mindre tilbøjelige til at respondere i 12. uge på genbehandling end non-responders på ikke pegyleret interferon alfa/ribavirin (12,4 % versus 28,6 %). Hvis respons i 12. uge imidlertid var opnået, var der en lille forskel i SVR uanset tidligere behandling eller tidligere respons.

- Genbehandling af relaps patienter med Rebetol og interferon alfa-2b kombinations behandling
To undersøgelser vurderede anvendelsen af Rebetol + interferon alfa-2b kombinationsbehandling hos relaps patienter (C95-144 og I95-145); 345 patienter med kronisk hepatitis, som havde fået relaps efter tidligere interferonbehandling, blev behandlet i seks måneder med en seks måneders opfølgning. Kombinationsbehandling med Rebetol + interferon alfa-2b resulterede i et vedvarende virologisk respons, der var ti gange større end ved interferon alfa-2b alene (49 % mod 5 %, $p < 0,0001$). Den gavnlige effekt blev opretholdt uafhængigt af standardforudsigelser om respons på interferon alfa-2b såsom virusmængde, HCV genotype og histologisk stadie.

Data for langtidsvirkning – Voksne

To store undersøgelser med langtidsopfølgning inkluderede 1.071 patienter og 567 patienter efter behandling i tidligere undersøgelser med henholdsvis non-peglyeret interferon alfa-2b (med eller uden Rebetol) og peglyeret interferon alfa-2b (med eller uden Rebetol). Formålet med undersøgelserne var at evaluere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og bestemme virkningen af fortsat viral negativitet på kliniske resultater. Mindst 5 års langtidsopfølgning er fuldført efter behandling af henholdsvis 462 patienter og 327 patienter. Kun henholdsvis tolv ud af 492 vedvarende respondenter og 3 ud af 366 vedvarende respondenter fik tilbagefald i undersøgelserne.

Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons over 5 år er 97 % (95 % CI: 95-99 %) for patienter, der fik non-peglyeret interferon alfa 2b (med eller uden Rebetol), og det er 99 % (95 % CI: 98-100 %) for patienter, der fik peglyeret interferon alfa-2b (med eller uden Rebetol).

SVR efter behandling af kronisk HCV med interferon alfa-2b (peglyeret eller non-peglyeret, med eller uden Rebetol) resulterer i langtidsclearance af virus, hvilket medfører resolution af den leverinfektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker imidlertid ikke forekomsten af hepatitis-tilfælde i patienter med cirrhosis (inklusive hepatocarcinoma).

Pædiatrisk population

Klinisk virkning og sikkerhed

Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b

Børn og unge i alderen 3 til 17 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV-RNA blev indrulleret i et multicenter forsøg og behandlet med Rebetol 15 mg/kg per dag plus pegyleret interferon alfa-2b 60 µg/m² én gang ugentligt i 24 eller 48 uger, baseret på HCV genotype og baseline viral load. Alle patienter blev fulgt i 24 uger efter behandlingen. I alt 107 patienter fik behandling hvoraf 52 % var kvinder, 89 % kaukasiske, 67 % med HCV Genotype 1 og 63 % < 12 år.

Populationen der var indrulleret bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. På grund af mangel på data hos børn med svær progression af sygdommen, og potentialet for uønskede virkninger, fordel/risiko for kombinationen af Rebetol og pegyleret interferon alfa-2b skal det overvejes nøje i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Undersøgelsens resultater er sammenfattet i **Tabel 13**.

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

a: Respons på behandling blev defineret som ikke detekterbar HCV-RNA ved 24 uger efter behandlingen, lavere grænse for detektion = 125 IE/ml.

b: n = antallet af respondenter/antal patienter med given genotype og fastsat behandlingsvarighed.

c: Patienter med genotype 3 lav viral load (< 600.000 IE/ml) skulle modtage 24 ugers behandling mens de med genotype 3 og høj viral load (≥ 600.000 IE/ml) skulle modtage 48 uger behandling.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

Børn og unge i alderen 3 til 16 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV RNA (målt hos et centralt laboratorium ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR analyse) blev inkluderet i to multicenter undersøgelser og fik Rebetol 15 mg/kg per dag plus interferon alfa-2b 3 MIE/m² tre gange om ugen i 1 år efterfulgt af 6 måneders opfølgning efter behandling. I alt 118 patienter blev inkluderet: 57 % mænd, 80 % kaukasiske og 78 % genotype 1, 64 % i alderen ≤ 12 år. Den inkluderede population bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. I de to multicenterforsøg, vedvarende virologiske responsrater hos børn og unge svarede til dem, der sås hos voksne. Grundet manglende resultater, fra disse to multicenterforsøg med børn med alvorlig sygdomsprogression, samt muligheden for bivirkninger, bør forholdet mellem fordele og ulemper af kombinationen Rebetol og interferon alfa-2b overvejes nøje i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Undersøgelsens resultater er summerede i **Tabel 14**.

	Rebetol 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m² 3 gange om ugen
Samlet respons ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

a. Defineret som HCV-RNA under detektionsgrænsen ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR-analyse ved afslutningen af behandlingen og i opfølgningsperioden

Data for langtidsvirkning

Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b

Et fem-årigt langtidsopfølgende observationsstudie indrullerede 94 pædiatriske patienter med kronisk hepatitis-C efter behandling i et multicenterstudie. Heraf var 63 vedvarende respondenter. Formålet med dette studie var årligt at vurdere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedvarende respondenter 24 uger efter behandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin i 24 eller 48 uger. Efter 5 år afsluttede 85 % (80/94) af alle deltagende patienter og 86 % (54/63) af de vedvarende respondenter studiet. Ingen af de pædiatriske forsøgspersoner med SVR fik tilbagefald i den 5-årige opfølgingsperiode.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

Et fem-årigt langtidsopfølgende observationsstudie indrullerede 97 pædiatriske patienter med kronisk hepatitis-C efter behandling i to af de tidligere nævnte multicenterstudier. Halvfjerds procent (68/97) af alle indrullerede forsøgspersoner fuldførte undersøgelsen, hvoraf 75 % (42/56) var vedholdende respondenter. Formålet med undersøgelsen var årligt at vurdere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedholdende respondenter 24 uger efter behandlingen med interferon alfa-2b og ribavirin i 48-uger. Alle på nær én af de pædiatriske patienter forblev vedvarende virologiske respondenter under den langvarige opfølgning efter afslutning af behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons i 5 år er 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] for pædiatriske patienter behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. Hertil kommer, at 98 % (51/52) med normale ALAT niveauer ved opfølgningsuge 24 havde normal ALAT-niveau ved deres sidste besøg.

SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke-pegylet interferon alfa-2b med Rebetol resulterede i langtids-clearance af virus, som resulterede i opløsning af den leverinfektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

I et crossover-studie med enkeltdosis-ribavirin hos raske voksne forsøgspersoner var formuleringerne kapsel og oral opløsning bioækvivalente.

Absorption

Ribavirin absorberedes hurtigt efter oral administration af en enkelt dosis (gennemsnitlig $T_{max}=1,5$ timer), efterfulgt af hurtig fordeling og forlængede eliminationsfaser (enkeltdosis halveringstid for absorption, distribution og elimination er hhv. 0,05, 3,73 og 79 timer). Absorptionen er omfattende med omkring 10 % af en radioaktivt mærket dosis udskilt i fæces. Den absolutte biotilgængelighed er imidlertid omkring 45 %-65 %, hvilket synes at skyldes *first pass* metabolisme. Der er en lineær relation mellem dosis og AUC_{0-t} efter enkelte doser på 200-1.200 mg ribavirin. Fordelingsvolumen er cirka 5.000 liter. Ribavirin bindes ikke til plasmaproteiner.

Fordeling

Ribavirin-transport i non-plasmacompartments er blevet meget omfattende undersøgt i røde blodlegemer og er blevet identificeret til hovedsageligt at foregå via en e_s -type equilibrativ nukleosid transporter. Denne type transporter er til stede hos praktisk taget alle celletyper og kan være årsag til det høje fordelingsvolumen for ribavirin. Forholdet blod:plasma ribavirinkoncentrationer er cirka 60:1; det overskydende ribavirin i blodet er til stede som ribavirinnukleotider afsondret i erythrocytter.

Biotransformation

Ribavirin har to metaboliseringsveje: 1) en reversibel phosphorylering; 2) en nedbrydning, der involverer deribosylation og amidhydrolyse til at danne en triazolcarboxylsyremetabolit. Både ribavirin og dets triazolcarboxamid- og triazolcarboxylsyremetabolitter udskilles renalt.

Ribavirin giver høj inter- og intraindividuel variabilitet efter en enkelt oral dosis (intraindividuel variabilitet på cirka 30 % for både AUC og C_{\max}), hvilket kan skyldes stor *first pass* metabolisme og overførsel inden for og uden for blodfordelingsrummet.

Elimination

Efter flergangsdosering ophobes ribavirin i udstrakt grad i plasma med en seks gange større AUC_{12hr} end ved engangsdosis. Efter peroral dosering med 600 mg to gange daglig blev steady-state nået efter cirka fire uger med gennemsnitlige steady-state plasmakoncentrationer omkring 2.200 ng/ml. Efter ophørt dosering var halveringstiden cirka 298 timer, hvilket sandsynligvis afspejler langsom elimination fra non-plasma compartments.

Overførsel til sædvæske

Der er foretaget undersøgelser af overførsel af ribavirin via sæd. Ribavirin-koncentrationen i sædvæske er cirka to gange højere end i serum. Den systemiske eksponering for ribavirin er imidlertid blevet vurderet hos en kvindelig partner efter samleje med en behandlet patient, og den forbliver yderst begrænset sammenlignet med den terapeutiske plasma-koncentration af ribavirin.

Effekt af fødeindtagelse

Biotilgængeligheden af en enkelt oral dosis ribavirin forøgedes ved samtidig indtagelse af et måltid med højt fedtindhold (AUC_{0-t} og C_{\max} steg begge med 70 %). Det er muligt, at den øgede biotilgængelighed i denne undersøgelse skyldtes forsinket overførsel af ribavirin eller ændret pH. Den kliniske relevans af resultaterne fra denne enkeltdosis undersøgelse er uvis. I den pivotale kliniske undersøgelse blev patienterne instrueret i at indtage ribavirin til et måltid for at opnå maksimal plasmakoncentration af ribavirin.

Nyrefunktion

Baseret på offentliggjorte data var enkeltdosisfarmakokinetikken for ribavirin ændret (øget AUC_{0-t} og C_{\max}) hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med kontrolpersoner (kreatininclearance > 90 ml/minut). Det gennemsnitlige AUC_{0-t} var tre gange højere hos forsøgspersoner med kreatininclearance mellem 10 og 30 ml/min sammenlignet med kontrolpersoner. Hos forsøgspersoner med kreatininclearance mellem 30 og 50 ml/min var AUC_{0-t} to gange højere sammenlignet med kontrolpersoner. Dette synes at være forårsaget af en reduktion af den tilsyneladende clearance hos disse patienter. Ribavirin koncentrationerne er praktisk taget uforandrede ved hæmodialyse.

Leverfunktion

Enkeltdosisfarmakokinetikken for ribavirin hos patienter med let, moderat eller svær leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh Classification A, B eller C) svarer til værdier for normale kontroller.

Ældre patienter (i alderen ≥ 65 år)

Specifikke farmakokinetik undersøgelser hos ældre personer er ikke blevet udført. I en farmakokinetisk populationsundersøgelse var alder imidlertid ikke en afgørende faktor i kinetikken for ribavirin; nyrefunktionen er den afgørende faktor.

Farmakokinetisk populationsanalyse blev udført ved hjælp af spredte, indsamlede serumkoncentrationsværdier fra fire kontrollerede kliniske undersøgelser. Den fremkomne clearance model viste, at legemsvægt, køn, alder og serum kreatinin var de vigtigste covariate. For mænd var clearance cirka 20 % højere end for kvinder. Clearance steg som en funktion af legemsvægten og faldt ved højere alder end 40 år. Effekten af disse covariate på ribavirin clearance synes at være af begrænset klinisk betydning på grund af den kraftige restvariabilitet, der ikke tages højde for med denne model.

Pædiatrisk population

Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for Rebetol og peginterferon alfa-2b hos børn og unge patienter med kronisk hepatitis C er blevet evalueret i en klinisk undersøgelse. Hos børn og unge patienter, der fik legemsoverflade-justeret dosering af peginterferon alfa-2b på 60 µg/m²/uge, forventes det log-transformerede forholdsskøn over eksponering i doseringsinterval at være 58 % (90 % CI: 141-177 %) højere end observeret hos voksne, der fik 1,5 µg/kg/uge. De farmakokinetiske data for Rebetol (dosis-normaliseret) i dette studie svarede til dem rapporteret i et forudgående studie af Rebetol i kombination med interferon alfa-2b hos børn og unge patienter og hos voksne patienter.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for Rebetol kapsler og interferon alfa-2b hos børn og unge med kronisk hepatitis C i alderen 5 til 16 år er opsummeret i **Tabel 15**. Farmakokinetikken for Rebetol og interferon alfa-2b (dosis-normaliseret) er ens hos voksne og børn eller unge.

Parameter	Rebetol	Interferon alfa-2b
	15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	3 MIE/m ² 3 gange om ugen (n = 54)
T _{max} (timer)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Tilsyneladende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke udført

*AUC₁₂ (ng.time/ml) for Rebetol; AUC₀₋₂₄ (IE.time/ml) for interferon alfa-2b

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Ribavirin

Ribavirin er embryotoksisk, teratogent eller begge dele ved doser et godt stykke under den anbefalede humane dosis i alle dyrearter, i hvilke undersøgelser er blevet udført. Misdannelse af kranium, gane, øje, kæbe, lemmer, skelet og mavetarm kanal blev registreret. Hyppigheden og sværhedsgraden af de teratogene påvirkninger steg med stigende doser. Overlevelsen af fostre og afkom var reduceret.

I en toksicitetsundersøgelse med rotter viste unger, der fik ribavirin 10, 25 og 50 mg/kg fra postnatal dag 7 til 63, et dosisrelateret fald i samlet vækst. Dette viste sig efterfølgende som mindre fald i legemsvægt, crown-rump længde og knoglelængde. I slutningen af restitutionsperioden var tibiale og femorale forandringer minimale, selvom de generelt var statistisk signifikante sammenlignet med kontrolgruppen hos hanner ved alle doseringsniveauer og hos hunner, der fik de to højeste doser sammenlignet med kontrolgruppen. Der blev ikke observeret histopatologiske effekter på knogler. Der blev ikke observeret ribavirin effekter på neuroadfærd eller reproduktiv udvikling. Opnåede plasmakoncentrationer hos rotteunger var under humane plasmakoncentrationer ved den terapeutiske dosis.

Erythrocytterne er et primært mål for toksicitet af ribavirin i dyreundersøgelser. Anæmi forekommer kort efter påbegyndt dosering, men er hurtigt reversibelt efter behandlingsophør.

I 3 og 6 måneders undersøgelser på mus for at undersøge ribavirin induceret testis- og sædcellepåvirkninger forekom abnormaliteter i sædceller ved doser på 15 mg/kg og derover. Disse doser til dyr giver systemiske eksponeringer et godt stykke under dem, der opnås hos mennesker ved terapeutiske doser. Efter behandlingsophør forekom praktisk taget fuldstændig bedring fra ribavirin induceret testistoksicitet inden for en til to sædcelledannende cykli (se pkt. 4.6).

Genotoksicitetsundersøgelser har vist, at ribavirin udøver nogen genotoksisk aktivitet. Ribavirin var aktiv i Balb/3T3 *in vitro* transformation assay. Genotoksisk aktivitet sås i mus lymfomtest og ved doser på 20-200 mg/kg i en mus mikronucleusprøve. En dominant letal test i rotter var negativ, hvilket tyder på, at hvis mutationer forekom i rotter, blev de ikke overført via mandlige kønsceller.

Ribavirin blev ikke fundet tumorfremkaldende i konventionelle studier af karcinogenicitet på gnavere med lav eksposition sammenlignet med human eksponering under terapeutiske omstændigheder (faktor 0,1 i rotter og 1 i mus). Derudover fremkaldte ribavirin ikke tumorer i en 26 ugers karcinogenicitetsundersøgelse med den heterozygote p53(+/-) musemodel og den maksimale tolererede dosis på 300 mg/kg (plasma ekspositionsfaktor cirka 2,5 sammenlignet med human eksponering). Disse undersøgelser antyder, at karcinogen potentiale af ribavirin hos mennesker, er usandsynlig.

Ribavirin og interferon

Ved anvendelse i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b forårsagede ribavirin ikke nogen virkninger, som ikke tidligere var set med hvert aktivt stof alene. Den væsentligste behandlingsrelaterede ændring var en reversibel mild til moderat anæmi, hvis sværhedsgrad var større, end hvad der sås med hvert aktivt stof for sig.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Lactosemonohydrat
Croscarmellosematrik
Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E 171)

Kapselprægning

Shellac
Propylenglycol (E 1520)
Ammoniumhydroxid
Farvestof (E 132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Rebetol-kapsler er pakket i blisterpakninger, som består af polyvinylklorid (PVC)/polyethylen (PE)/polyvinyliden klorid (PVdC).

Pakninger med 84, 112, 140 og 168 kapsler.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 07. maj 1999
Dato for seneste fornyelse: 23. april 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebetol 40 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral opløsning indeholder 40 mg ribavirin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Rebetol indeholder 0,5 mg benzylalkohol (E 1519) pr. ml.

Rebetol indeholder 100,3 mg propylenglycol (E 1520) pr. ml.

Rebetol indeholder 1,4 mg natrium pr. ml.

Rebetol indeholder 1 mg natriumbenzoat (E 211) pr. ml.

Rebetol indeholder 142 mg sorbitol (E 420) pr. ml

Rebetol indeholder 300 mg saccharose pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Klar, farveløs til svag eller lys gul oral opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rebetol er i kombination med andre lægemidler indiceret til behandling af kronisk hepatitis C hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter (børn i alderen 3 år og ældre samt unge) uden leverdekompensation (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes og følges op af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis C.

Dosering

Rebetol skal altid anvendes i kombinationsbehandling som beskrevet i pkt. 4.1.

Der henvises til produktresuméerne (SmPC) for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, for yderligere information vedrørende ordination af disse specifikke lægemidler og for yderligere anbefalinger vedrørende dosering ved administration sammen med Rebetol.

Rebetol oral opløsning leveres i en koncentration på 40 mg/ml.

Rebetol oral opløsning indtages oralt fordelt på to doser (morgen og aften) i forbindelse med et måltid.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data for børn under 3 år.

Dosering af Rebetol for børn og unge patienter er baseret på patientens legemsvægt. For eksempel er dosering baseret på legemsvægt ved anvendelse i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b vist i **Tabel 1**. Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i

kombination med Rebetol, da visse kombinationsregimer ikke følger de doseringsanbefalinger for Rebetol, som er angivet i **Tabel 1**

I kliniske undersøgelser udført i denne population, blev Rebetol brugt i en dosis på 15 mg/kg/dag (**Tabel 1**).

Tabel 1 Rebetol oral opløsning - Børn og unge dosering som skal administreres med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b	
Legemsvægt (kg)	Afmålt dosis (morgen / aften)
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

Patienter, der vejer > 47 kg og desuden er i stand til at synke kapsler, kan tage den ækvivalente dosis ribavirin 200 mg kapsler fordelt på to doser (se SmPC for Rebetol-kapsler).

Dosisjustering ved bivirkninger

Dosisreduktion af Rebetol afhænger af initialdosis af Rebetol, hvilket afhænger af det lægemiddel, som anvendes i kombination med Rebetol.

Hvis en patient har en alvorlig bivirkning, som potentielt er relateret til Rebetol, skal Rebetol-dosis justeres eller behandlingen afbrydes efter behov, indtil bivirkningen aftager eller reduceres i sværhedsgrad.

Tabel 2 viser retningslinjer for dosisjustering og behandlingsafbrydelse på basis af patientens hæmoglobinkoncentration og indirekte bilirubinkoncentration.

Der foreligger inden data for pædiatriske patienter med hjertesygdom (se pkt. 4.4).

Tabel 2 Håndtering af bivirkninger		
Laboratorieværdier	Reducer Rebetol-dosis*, hvis:	Afbryd Rebetolbehandlingen, hvis:
Hæmoglobin hos patienter uden hjertesygdom	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Bilirubin - indirekte	-	> 5 mg/dl (i > 4 uger) (børn og unge behandlet med interferon alfa-2b), eller > 4 mg/dl (i > 4 uger) (børn og unge behandlet med peginterferon alfa-2b)

* Hos børn og unge patienter behandlet med Rebetol plus peginterferon alfa-2b, er 1. dosisreduktion af Rebetol til 12 mg/kg/dag og 2. dosisreduktion af Rebetol til 8 mg/kg/dag.

Hos børn og unge patienter behandlet med Rebetol plus interferon alfa-2b reduceres Rebetol-dosis til 7,5 mg/kg/dag.

I tilfælde af en alvorlig bivirkning, som potentielt er relateret til lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, henvises til SmPC'erne for disse lægemidler, da visse kombinationsregimer ikke følger retningslinjerne for dosisjustering og/eller seponering af Rebetol som beskrevet i **Tabel 2**.

Særlige populationer

Pædiatriske patienter (børn i alderen 3 år og ældre samt unge)

Rebetol kan bruges i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b (se pkt. 4.4). Valg af Rebetol-formulering er baseret på patientens individuelle karakteristika.

Ribavirins sikkerhed og virkning ved anvendelse sammen med direkte virkende antivirale midler hos disse patienter er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, for yderligere anbefalinger vedrørende dosering ved samtidig administration.

Nedsat nyrefunktion

Rebetols farmakokinetik er ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion som følge af en reduktion af den tilsyneladende kreatininclearance hos disse patienter (se pkt. 5.2). Det anbefales derfor, at nyrefunktionen vurderes hos alle patienter før initiering af Rebetol. Voksne patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 30-50 ml/minut) skal have administreret daglige doser på skiftevis 200 mg og 400 mg. Voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/minut) og patienter med terminal nyresygdom (ESRD) eller som er i hæmodialyse skal have administreret Rebetol 200 mg/dag. **Tabel 3** viser retningslinjer for dosisjustering for patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data vedrørende dosisjustering for pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion.

Kreatininclearance	Rebetol-dosis (daglig)
30 til 50 ml/min	Skiftende doser, 200 mg og 400 mg hver anden dag
Under 30 ml/min	200 mg dagligt
Hæmodialyse (ESRD)	200 mg dagligt

Nedsat leverfunktion

Der synes ikke at være farmakokinetisk interaktion mellem Rebetol og leverfunktionen (se pkt. 5.2).. Ved brug hos patienter med dekompenaseret cirrose henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol.

Administration

Rebetol skal gives oralt sammen med mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3). Hos kvinder i den fertile alder må Rebetol ikke initieres, før et negativt resultat fra en graviditetstest er opnået umiddelbart før behandlingsstart.
- Amning.
- Anamnese med allerede eksisterende alvorlig hjertesygdom, inklusive ustabil eller ukontrolleret hjertesygdom, i de foregående seks måneder (se pkt. 4.4).
- Hæmoglobinopatii (for eksempel thalassemia, seglcelleanæmi).

Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, for oplysninger om kontraindikationer, der er specifikke for disse præparater.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Rebetol skal anvendes i kombination med andre lægemidler (se pkt. 5.1).

Der henvises til SmPC for (peg)interferon alfa for nærmere oplysninger om monitorering og håndtering af de bivirkninger, som er anført nedenfor, før initiering af behandling og for oplysninger vedrørende andre forsigtighedsregler forbundet med (peg)interferon alfa.

Der er mange alvorlige bivirkninger forbundet med kombinationsbehandling med Rebetol og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Svære psykiatriske påvirkninger og påvirkninger af centralnervesystemet (såsom depression, selvmordstanker, selvmordsforsøg og aggressiv adfærd osv.)
- Væksthæmning hos børn og unge, som kan være irreversibel hos nogle patienter
- Forhøjet thyreoideastimulerende hormon (TSH) hos børn og unge
- Svære øjensygdomme
- Dentale og parodontale lidelser.

Pædiatrisk population

Når der skal træffes en beslutning om ikke at udsætte kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b til barnet er voksent, er det vigtigt at være opmærksom på, at denne kombinationsbehandling forårsager en væksthæmning, som kan være irreversibel hos nogle patienter. Beslutningen om at behandle skal træffes individuelt fra patient til patient.

Hæmolyse

Et fald i hæmoglobin niveau til < 10 g/dl blev set hos op til 14 % af voksne patienter og hos 7 % af børn og unge behandlet med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske undersøgelser. Selv om Rebetol ikke har nogen direkte kardiovaskulære virkninger, kan anæmi i forbindelse med Rebetol medføre forringelse af hjertefunktionen eller forværring af symptomerne på koronarsygdom eller begge. Rebetol skal således anvendes med forsigtighed til patienter med forudeksisterende hjertesygdom (se pkt. 4.3). Hjertestatus skal undersøges før behandlingsstart og overvåges klinisk under behandling; ved eventuel forringelse skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulært

Voksne patienter med tidligere hjertesvigt, myokardieinfarkt og/eller tidligere eller eksisterende arytmisygdomme skal følges tæt. Det anbefales, at de patienter, som har haft hjerteproblemer, skal have taget elektrokardiogram før og under behandlingsforløbet. Hjerterytmier (primært supraventrikulære) responderer normalt på sædvanlig behandling, men behandlingsophør kan være påkrævet. Der er ingen resultater for børn eller unge med hjertesygdomme i anamnesen.

Teratogen risiko

Før initiering af behandling med Rebetol skal lægen grundigt informere både mandlige og kvindelige patienter om den teratogene risiko ved Rebetol, om nødvendigheden af effektiv og vedvarende kontraception, herunder at præventionsmetoden kan svigte, og om de mulige konsekvenser af graviditet, hvis en sådan skulle indtræffe under eller efter behandling med Rebetol (se pkt. 4.6). Se under Laboratorieanalyser for oplysninger om laboratoriekontrol af graviditet.

Akut overfølsomhed

I tilfælde af udvikling af akut overfølsomhedsreaktion (for eksempel urticaria, angioødem, bronkielekstriktion, anafylaksi), skal Rebetol øjeblikkeligt seponeres og passende medicinsk behandling initieres. Forbigående udslæt kræver ikke behandlingsophør.

Leverfunktion

Enhver patient, der udvikler betydelig påvirkning af leverfunktionen under behandling, skal følges nøje. Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, for anbefalinger vedrørende behandlingsafbrydelse eller dosisjustering.

Nedsat nyrefunktion

Rebetols farmakokinetik er ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion som følge af en reduktion af den tilsyneladende clearance hos disse patienter. Det anbefales derfor, at nyrefunktionen vurderes hos alle patienter før initiering af Rebetol. På grund af væsentlige stigninger i plasmakoncentrationen af ribavirin hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion anbefales dosisjustering af Rebetol hos voksne patienter med kreatininclearance < 50 ml/min. Der foreligger ingen data vedrørende dosisjustering hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2). Hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres nøje under behandlingen, og korrigerende tiltag skal kunne iværksættes, såfremt det er nødvendigt (se pkt. 4.2).

Mulighed for forværret immunsuppression

Litteraturen angiver, at pancytopeni og knoglemarvssuppression indtræder inden for 3 til 7 uger efter administrationen af peginterferon og Rebetol samtidig med azathioprin. Denne myelotoksicitet var reversibel inden for 4 til 6 uger efter ophør af HCV-antiviral-behandling sammen med azathioprin og opstod ikke igen ved genoptagelse af behandlingerne hver for sig (se pkt. 4.5).

Samtidig infektion med hiv/HCV

Mitokondriel toksicitet og mælkesyreacidose:

Der bør udvises forsigtighed hos hiv-positive personer, som samtidig er inficeret med HCV, og som får behandling med nukleosid revers transcriptasehæmmer (NRTI) (især ddI og d4T) og kombineret interferon alfa/ribavirin behandling. Hos den hiv-positive population, som får et NRTI regimen, bør lægen nøje følge markører for mitokondrietoksicitet og mælkesyreacidose, når Rebetol administreres. Se pkt. 4.5 for yderligere oplysninger.

Leverdekompensation hos HCV/hiv co-inficerede patienter med fremskreden cirrose

Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion og fremskreden cirrose, som får antiretroviral kombinationsbehandling (cART), kan have en øget risiko for nedsat leverfunktion og død. Andre baseline-faktorer hos co-inficerede patienter, som kan associeres med en højere risiko for leverdekompensation, omfatter behandling med didanosin og forhøjet bilirubin. Co-inficerede patienter, der får både antiretroviral (ARV) og antihepatitis-behandling, bør monitoreres tæt. Deres Child-Pugh score bør vurderes under behandling. Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, for anbefalinger vedrørende behandlingsafbrydelse eller dosisjustering. Patienter, som udvikler leverdekompensation, skal seponere antihepatitis-behandlingen øjeblikkeligt, og ARV-behandlingen skal revurderes.

Hæmatologiske unormaliteter hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Patienter, der samtidig er inficeret med HCV/hiv og som modtager peginterferon alfa-2b/ribavirin behandling og cART, kan have øget risiko for at udvikle hæmatologiske unormaliteter (som neutropeni, trombocytopeni og anæmi) sammenlignet med HCV mono-inficerede patienter. Selvom hovedparten af dem kunne afhjælpes med en reduktion i dosis, bør tæt monitorering af hæmatologiske parametre foretages i denne population af patienter (se pkt. 4.2 og under "Laboratorieanalyser" og pkt. 4.8). Patienter, der blev behandlet med Rebetol og zidovudin har en øget risiko for at udvikle anæmi. Samtidig anvendelse af Rebetol med zidovudin kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.5).

Patienter med lave CD4-tællinger

Hos patienter, der er co-inficeret med HCV/hiv, er begrænsede effekt- og sikkerhedsdata (N = 25) tilgængelige i patienter med CD4-tællinger mindre end 200 celler/µl. Der er derfor grund til at udvise forsigtighed i behandlingen af patienter med lave CD4-tællinger.

For de antiretrovirale lægemidler, der skal tages samtidig med HCV-behandling, henvises der til de tilsvarende SmPC'er for opmærksomhed på og håndtering af toksicitet, der er specifik for det enkelte præparat og potentialet for overlappende toksiciteter med Rebetol.

Laboratorieanalyser

Standard hæmatologiske test, blodkemi (komplet blodtælling og differentieltælling, blodpladetæl, elektrolytter, serum kreatinin, leverfunktionsundersøgelser, urinsyre) og graviditetstest skal udføres hos alle patienter før påbegyndelse af behandling. Acceptable baselineværdier, der kan betragtes som en vejledning før initiering af Rebetol behandling af børn og unge:

- Hæmoglobin ≥ 11 g/dl (kvinder); ≥ 12 g/dl (mænd)

Laboratorieundersøgelser skal udføres efter 2 og 4 ugers behandling og herefter regelmæssigt efter klinisk behov. HCV-RNA bør måles løbende under behandlingen (se pkt. 4.2).

Urinsyre kan øges med Rebetol på grund af hæmolyse. Derfor skal muligheden for udvikling af gigt følges nøje hos prædisponerede patienter.

Benzylalkohol

Benzylalkohol kan medføre anafylaktoide reaktioner.

Store mængder benzylalkohol kan medføre metabolisk acidose. Der bør udvises særlig forsigtighed, når Rebetol ordineres til patienter med lever- eller nyresygdom.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 23,8 mg natrium pr. daglig dosis (se pkt. 4.2, tabel 1), svarende til 1,19% af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Sorbitol

Sorbitol kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig. Sorbitol er en kilde til fructose; patienter med arvelig fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage/få dette lægemiddel.

Saccharose

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel. Saccharose kan være skadeligt for tænderne.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Resultater af *in vitro* studier med både humane og rotte levermikrosompræparater viste ingen CYP-enzymmediert metabolisme af Rebetol. Rebetol hæmmer ikke CYP-enzymet. Der er ingen tegn fra toksicitetsundersøgelser på, at Rebetol inducerer leverenzymet. Der er således minimal mulighed for CYP-enzymbaserede interaktioner.

Rebetol kan muligvis påvirke azathioprins metabolisme ved at have en inhibitorisk virkning på inosinmonofosfat-dehydrogenase. Dette kan muligvis føre til en akkumulering af 6-methylthioinosinmonofosfat (6-MTIMP), som har været forbundet med myelotoksicitet hos patienter, som behandles med azathioprin. Brug af pegylerede alfa-interferoner og Rebetol sammen med azathioprin bør undgås. I individuelle tilfælde, hvor fordelene ved administrationen af Rebetol sammen med

azathioprin opvejer den potentielle risiko, anbefales tæt hæmatologisk monitorering ved samtidig brug af azathioprin for at identificere tegn på myelotoksicitet. Ved tegn på myelotoksicitet bør behandlingen med disse lægemidler afbrydes (se afsnit 4.4).

Ingen interaktionsundersøgelser er udført med Rebetol og andre lægemidler med undtagelse af interferon alfa-2b og antacida.

Der sås ingen farmakokinetiske interaktioner mellem Rebetol og interferon alfa-2b i en flerdosis farmakokinetisk undersøgelse.

Antacida

Biotilgængeligheden af Rebetol 600 mg blev reduceret ved samtidig indtagelse af et antacidum indeholdende magnesium, aluminium og simeticon; AUC_{0-12} faldt 14 %. Det er muligt, at den mindskede biotilgængelighed i denne undersøgelse skyldtes forsinket overførsel af Rebetol eller ændret pH. Denne interaktion betragtes ikke som værende klinisk relevant.

Nukleosidanaloger

Anvendelse af nukleosid-analoger, alene eller i kombination med andre nukleosider, har resulteret i lactacidose. Farmakologisk øger Rebetol fosforylerede metabolitter af purinnukleosider in vitro. Denne virkning kunne øge den risiko for lactacidose, der er forårsaget af purinnukleosid-analoger (såsom didanosin eller abacavir). Samtidig indgivelse af Rebetol og didanosin anbefales ikke. Rapporter om mitokondrietoksicitet, særlig mælkesyreacidose og pancreatitis, nogle fatale, har været rapporteret (se pkt. 4.4).

Til trods for at den nøjagtige mekanisme stadig mangler at blive belyst, er der set forværring af anæmi som følge af Rebetol, når zidovudin er en del af de lægemidler, der anvendes til behandling af hiv. Samtidig anvendelse af Rebetol med zidovudin kan ikke anbefales som følge af en øget risiko for anæmi (se pkt. 4.4).

Det bør overvejes, hvorvidt zidovudin kan erstattes i en kombinationsbehandling med anti-retrovirale (AR) lægemidler, hvis en sådan allerede er etableret. Dette vil være særligt vigtigt for patienter, der har zidovudininduceret anæmi i anamnesen.

En mulighed for interaktioner kan være til stede i op til to måneder (fem halveringstider for Rebetol) efter ophør af Rebetol behandling på grund af den lange halveringstid (se pkt. 5.2).

Der er ingen tegn på, at Rebetol har interaktion med ikke-nukleosid reverse transcriptasehæmmere eller proteasehæmmere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvindelige patienter

Rebetol må ikke anvendes af gravide kvinder (se pkt. 4.3 og 5.3). Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos kvindelige patienter (se pkt. 5.3). Behandling med Rebetol må kun initieres, når der foreligger en negativ graviditetstest umiddelbart før behandlingsstart. Fertile kvinder skal anvende effektiv kontraception under behandling og i ni måneder efter, behandlingen er afsluttet. Rutinemæssige graviditetstest skal udføres månedligt i denne periode. Hvis der opstår graviditet under behandlingen eller inden for ni måneder efter ophørt behandling, skal patienten informeres om den betydelige teratogene risiko ved Rebetol for fosteret (se pkt. 4.4).

Mandlige patienter og deres kvindelige partnere

Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos partnere til mandlige patienter, der tager Rebetol (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3). Rebetol ophobes intracellulært og udskilles meget langsomt fra kroppen. Det er uvist, om Rebetol i sædvæske vil udøve de potentielle teratogene eller genotoksiske virkninger på det humane embryo/foster. Selvom resultater fra omkring 300 prospektivt fulgte graviditeter med paternal eksponering for Rebetol ikke har vist en øget risiko for misdannelse sammenlignet med den almindelige population, og heller intet specifikt mønster for misdannelser, skal mandlige patienter

eller deres kvindelige fertile partnere rådes til at anvende effektiv kontraception under behandling med Rebetol og i seks måneder efter behandlingen. Rutinemæssige graviditetstest skal udføres månedligt i denne periode. Mænd, hvis partnere er gravide, skal informeres om at anvende kondom for at minimere overførsel af Rebetol til partneren.

Graviditet

Rebetol er kontraindiceret under graviditet. Non-kliniske studier har vist teratogenicitet og genotoksicitet for Rebetol (se pkt. 4.4 og 5.3).

Amning

Det er ukendt, om Rebetol udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos de ammede børn skal amning ophøre, før behandling påbegyndes.

Fertilitet

Non-kliniske data:

- Fertilitet: I dyreforsøg gav Rebetol reversible virkninger på spermatogenese (se pkt. 5.3).
- Teratogenicitet: Betydeligt teratogent og/eller embryocidt potentiale er vist for Rebetol i alle de dyrearter, i hvilke tilstrækkelige undersøgelser er blevet udført, og forekommer ved så lave doser som en tyvendel af den anbefalede humane dosis (se pkt. 5.3).
- Genotoksicitet: Rebetol bevirker genotoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Rebetol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner; andre lægemidler anvendt i kombination kan imidlertid have en negativ virkning. Patienter, der udvikler træthed, søvnighed eller forvirring under behandling, skal således advares mod at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Rebetols vigtigste sikkerhedsaspekt er hæmolytisk anæmi, der opstår inden for de første uger af behandlingen. Hæmolytisk anæmi forbundet med Rebetol-behandling kan resultere i forringelse af hjertefunktion og/eller forværring af allerede eksisterende hjertesygdom. Hos nogle patienter blev der også observeret forhøjet urinsyre og indirekte bilirubin forbundet med hæmolyse.

De bivirkninger, som er angivet i dette afsnit, er primært rapporteret fra kliniske studier og/eller som bivirkninger fra spontane rapporter, når Rebetol blev brugt i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.

Der henvises til SmPC'erne for de lægemidler, der anvendes i kombination med Rebetol, vedrørende yderligere bivirkninger rapporteret i forbindelse med disse præparater.

Pædiatrisk population

I kombination med peginterferon alfa-2b

I et klinisk forsøg med 107 børn og unge patienter (3 til 17 år) behandlet med peginterferon alfa-2b og Rebetol som kombinationsbehandling, var dosis ændring nødvendig hos 25 % af patienterne, mest almindeligt for anæmi, neutropeni og vægttab. Generelt svarede bivirkningsprofilen hos børn og unge til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning. Ved kombinationsbehandling i op til 48 uger med pegyleret interferon alfa-2b og Rebetol, blev der observeret væksthæmning, som medførte reduceret højde hos nogle patienter (se pkt. 4.4). Vægttab og væksthæmning var meget almindeligt under behandlingen (ved

slutningen af behandlingen var gennemsnitlig reduktion fra baseline i vægt- og højdepercentil henholdsvis 15 percentiler og 8 percentiler) og væksthastighed var inhiberet (< 3. percentil i 70 % af patienterne).

Ved udgangen af 24 ugers opfølgning efter behandlingen var den gennemsnitlige reduktion i forhold til *baseline* i vægt- og højdepercentiler stadig henholdsvis 3 percentiler og 7 percentiler, og 20 % af børnene fortsatte med at have hæmmet vækst (væksthastighed < 3. percentil). 94 af 107 børn blev inkluderet i det opfølgende 5-årige langtidsstudie. Virkningen på væksten var mindre hos de børn, der var blevet behandlet i 24 uger end hos dem, der var blevet behandlet i 48 uger. Blandt de børn, der blev behandlet i 24 eller 48 uger, reduceredes percentilen for alderen henholdsvis 1,3 og 9,0 percentiler fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen. Hos 24 % (11/46) af de børn, der blev behandlet i 24 uger, og 40 % (19/48) af de børn, der blev behandlet i 48 uger, var der en reduktion på > 15 percentil for alderen i perioden fra før behandling til afslutningen af den 5-årige langtidsopfølgning i forhold til *baseline*-percentilerne før behandlingen. Hos 11 % (5/46) af de børn, der blev behandlet i 24 uger og 13 % (6/48) af de børn, der blev behandlet i 48 uger, var der en reduktion fra *baseline* før behandling til afslutningen af den 5-årige langtidsopfølgning på > 30 percentiler for alderen. Med hensyn til vægten var der en reduktion i vægten for alderen fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen på henholdsvis 1,3 og 5,5 percentiler blandt de børn, der var blevet behandlet i 24 eller 48 uger. Med hensyn til BMI var der en reduktion i BMI for alderen fra før behandling til afslutning af langtidsopfølgningen på henholdsvis 1,8 og 7,5 percentiler blandt de børn, der var blevet behandlet i 24 eller 48 uger. Reduktion i den gennemsnitlige højdepercentil efter 1 års langtidsopfølgning var mest fremtrædende hos børn i præpuberteten. Reduktionen i højde, vægt og BMI, som blev set i behandlingsfasen i sammenligning med en normativ population, var ikke fuldstændigt indhentet ved afslutningen af perioden med langtidsopfølgning for børn, der havde været i behandling i 48 uger (se pkt. 4.4).

I behandlingsfasen af dette studie var den mest udbredte bivirkning hos alle forsøgspersonerne var feber (80 %), hovedpine (62 %), neutropeni (33 %), træthed (30 %), anoreksi (29 %) og injektionskoncentration-site erytem (29 %). Kun 1 forsøgsperson ophørte behandlingen som følge af en bivirkning (trombocytopeni). Flertallet af bivirkninger i studiet var milde eller moderate i sværhedsgrad. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret hos 7 % (8/107) af alle forsøgspersonerne og inkluderede smerter ved injektionsstedet (1 %), smerter i ekstremitet (1 %), hovedpine (1 %), neutropeni (1 %), og feber (4 %). Vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger, som opstod i denne patientpopulation var nervøsitet (8 %), aggression (3 %), vrede (2%), depression/trykket stemning (4 %) og hypothyroidisme (3 %) og 5 forsøgspersoner modtog levothyroxin behandling for hypothyroidisme / forhøjede TSH.

Kombinationsterapi med interferon alfa-2b

I kliniske undersøgelser med 118 børn og unge 3 til 16 år, behandlet i kombination med interferon alfa-2b og Rebetol, afbrød 6 % behandling på grund af bivirkninger. Generelt svarede bivirkningsprofilen i den begrænsede undersøgte børn og unge population til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning, såvel som nedsat højdepercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 9 percentil) og vægtpercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 13 percentil) blev observeret under behandling. Inden for de 5 års opfølgning efter behandlingsperioden, havde børnene en gennemsnitlig højde på 44. percentil, hvilket var under medianen af den normative population og mindre end deres gennemsnitlige baseline-højde (48. percentil). Tyve (21 %) af 97 børn havde en > 15 percentilreduktion i højdepercentilen, hvoraf 10 af de 20 børn havde en > 30 percentilreduktion i deres højdepercentil fra starten af behandlingen til slutningen af langtidsopfølgningen (op til 5 år). Endelig sluthøjde var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsatte med at udvise manglende højde på > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling. Under kombinationsbehandlingen i op til 48 uger med interferon alfa-2b og Rebetol blev væksthæmning observeret, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter. Reduktion i middelhøjdepercentil fra baseline til udgangen af langtidsopfølgningen var mest fremtrædende hos præpubertale børn (se pkt. 4.4).

Derudover blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret hyppigere sammenlignet med voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og i den 6 måneder lange opfølgningsperiode efter

behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge også andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og søvnighed) (se pkt. 4.4). Derudover forekom lidelser på injektionsstedet, feber, anoreksi, opkastning og emotionel labilitet hyppigere hos børn og unge sammenlignet med voksne patienter. Dosisjusteringer var nødvendige hos 30 % af patienterne, mest almindeligt for anæmi og neutropeni.

Bivirkningstabell for den pædiatriske population

Rapporterede bivirkninger i **Tabel 4** er baseret på erfaring fra de to multicenter kliniske undersøgelser med børn og unge i behandling med Rebetol med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Indenfor systemorganklasserne er bivirkningerne opført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 4 Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser af Rebetol i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b i børn og unge	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig:	Virusinfektion, faryngitis
Almindelig:	Svampeinfektion, bakterieinfektion, lungeinfektion, nasofaryngitis, streptokokinfektion i svælget, otitis media, sinusitis, tandbylder, influenza, oral herpes, herpes simplex, urinvejsinfektion, vaginitis, gastroenteritis
Ikke almindelig:	Lungebetændelse, askariose, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. Cyster og polypper)	
Almindelig:	Uspecificerede svulster
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig:	Anæmi, neutropeni
Almindelig:	Trombocytopeni, lymfadenopati,
Det endokrine system	
Meget almindelig:	Hypothyreoidisme
Almindelig:	Hypertyreoidisme, virilisering
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Anoreksi, øget appetit, appetitløshed
Almindelig:	Hypertriglyceridæmi, hyperurikæmi, øget appetit
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig:	Depression, søvnløshed, emotionel labilitet
Almindelig:	Selvmodstander, aggression, forvirring, påvirke ansvarlighed, unormal opførsel, uro, søvngænger, angst, humør ændring, rastløshed, nervøsitet, søvnforstyrrelser, abnorme drømme, apati
Ikke almindelig:	Abnorm opførelse, nedtrykt humør, følelsesmæssig forstyrrelse, frygt, mareridt
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig:	Hyperkinesi, tremor, dysfoni, paræstesi, hypoæstesi, hyperæstesi, nedsat koncentration, døsig, opmærksomhedsforstyrrelser, dårlig søvn kvalitet
Ikke almindelig:	Neuralgi, sløvhed, psykomotorisk hyperaktivitet

Tabel 4 Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser af Rebetol i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b i børn og unge	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Øjne	
Almindelig:	Konjunktivitis, øjensmerter, abnormt syn, tårekirtellidelse
Ikke almindelig:	Konjunktival blødning, øjen kløe, keratitis, sløret syn, lysoverfølsomhed
Øre og labyrint	
Almindelig:	Svimmelhed
Hjerte	
Almindelig:	Takykardi, palpitationer
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Blegthed, ansigtsrødme
Ikke almindelig:	Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig:	Dyspnø, takypnø, næseblod, hoste, nasal kongestion, næseirritation, næseflåd, nysen, faryngolaryngeal smerte
Ikke almindelig:	Hiven efter vejret, nasalt ubehag
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Abdominal smerte, øvre abdominal smerte, opkastning, diarre, kvalme
Almindelig:	Mundsår, ulcerøs stomatitis, stomatitis, aftøs stomatitis, dyspepsi, keilit, glossitis, gastro-øsofageal reflux, rektal lidelse, gastrointestinal lidelse, obstipation, løse afføringer, tandpine, tandlidelse, abdominalt ubehag, oral smerte
Ikke almindelig:	Gingivitis
Lever og galdeveje	
Almindelig:	Hepatomegali
Ikke almindelig:	Unormal leverfunktion
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig:	Alopeci, udslæt
Almindelig:	Pruritus, lysoverfølsomhedsreaktion, makulopapuløst udslæt, eksem, hyperhidrose, akne, hudlidelse, neglelidelse, hudmisfarvning, tør hud, erytem, blå mærker
Ikke almindelig:	Pigmenteringsforstyrrelse, atopisk dermatitis, hud eksfoliation
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig:	Artralgi, myalgi, muskulosketale smerter
Almindelig:	Ekstremitetssmerter, rygsmerter, muskelsammentrækninger
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Ufrivillig vandladning, ændret vandladningsfrekvens, urininkontinens, proteinuri
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig:	<u>Kvinder:</u> Amenorre, menorrhagi, menstruationsforstyrrelser, vaginallidelse, <u>Mænd:</u> testikulær smerte
Ikke almindelig:	<u>Kvinder:</u> dysmenorre
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Træthed, rigor, feber, influenzalignende sygdom, asteni, utilpashed, irritabilitet

Tabel 4 Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser af Rebetol i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b i børn og unge	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Almindelig:	Brystsmerter, ødem, smertekuldefølelse
Ikke almindelig:	Bryst ubehag, ansigtssmerter
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Nedsat voksehastighed (højde- og/eller vægttab i forhold til alder)
Almindelig:	Forhøjet thyreoideastimulerende hormon i blodet, forhøjet thyroglobulin
Ikke almindelig:	Positiv anti-tyroid antistof
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Almindelig:	Hudrifter
Ikke almindelig:	Kontusion

De fleste af ændringerne i laboratorieværdierne for de kliniske forsøg med Rebetol/peginterferon alfa-2b var milde eller moderate. Fald i hæmoglobin, hvide blodlegemer, blodplader, neutrofiler og stigning i bilirubin kan påkræve en dosisreduktion eller permanent seponering af behandlingen (se pkt. 4.2). Selv om der blev observeret ændringer i laboratorieværdier hos nogle patienter behandlet med Rebetol anvendt i kombination med peginterferon alfa-2b i kliniske forsøg, vendte værdierne tilbage til baseline niveau inden for et par uger efter afslutningen af behandlingen.

Voksne

Bivirkninger rapporteret med en forekomst på > 10 % hos voksne patienter behandlet med Rebetol-kapsler i kombination med interferon alfa-2b eller pegyleret interferon alfa-2b i et år, blev også rapporteret hos børn og unge. Bivirkningsprofilen var også den samme ved lavere forekomster.

Brug af ribavirin i kombination med direkte virkende antivirale lægemidler (DAA)

På baggrund af gennemgang af sikkerhedsdata fra kliniske studier hos voksne med DAA i kombination med ribavirin var de hyppigste bivirkninger, som blev identificeret som værende associeret med ribavirin, anæmi, kvalme, opkastning, asteni, træthed, insomni, hoste, dyspnø, pruritus og udslæt. Med undtagelse af anæmi var de fleste af disse bivirkninger ikke alvorlige og forsvandt uden seponering af behandlingen.

Bivirkningstabel for voksne

Tabel 5 viser de bivirkninger, som er set i kliniske undersøgelser på voksne naive patienter behandlet i 1 år, såvel som de bivirkninger, som er set efter markedsføring. Et givet antal bivirkninger tilskrevet interferon behandling, men som har været rapporteret i sammenhæng med hepatitis C-behandling (i kombination med Rebetol) er også listet i **Tabel 5**. Desuden refererer SmPC'et for peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b til bivirkninger, der kan tilskrives interferoners monoterapi. Indenfor systemorganklasserne er bivirkningerne opført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt. Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 5 Bivirkninger set i kliniske undersøgelser og efter markedsføring af Rebetol med pegyleret interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig:	Virusinfektion, faryngitis
Almindelig:	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampeinfektion, influenza, luftvejsinfektion, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rinitis, urinvejsinfektion
Ikke almindelig:	Nedre luftvejsinfektion

Tabel 5 Bivirkninger set i kliniske undersøgelser og efter markedsføring af Rebetol med pegyleret interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Sjælden:	Lungebetændelse*
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Almindelig:	Uspecificerede svulster
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig:	Anæmi, neutropeni
Almindelig:	Hæmolytisk anæmi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Meget sjælden:	Aplastisk anæmi*
Ikke kendt:	Pure red cell-aplasi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
Immunsystemet	
Ikke almindelig:	Overfølsomhed overfor lægemidlet
Sjælden:	Sarkoidose*, reumatoid artrit (nyopstået eller forværret)
Ikke kendt:	Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, systemisk lupus erythematosus, vaskulitis, akutte overfølsomhedsreaktioner herunder urticaria, angioødem, forsnævring af bronkierne, anafylaksi
Det endokrine system	
Almindelig:	Hypothyroidisme, hypertyroidisme
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Anoreksi
Almindelig:	Hyperglykæmi, hyperurikæmi, hypokalcæmi, dehydrering, øget appetit
Ikke almindelig:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi*
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig:	Depression, angst, emotionel labilitet, søvnløshed
Almindelig:	Selvmodstanker, psykose, aggressiv opførsel, forvirring, agitation, vrede, humørændring, unormal adfærd, nervøsitet, søvnforstyrrelser, nedsat libido, apati, abnorme drømme, gråd
Ikke almindelig:	Selvmodsforsøg, panik anfald, hallucinationer
Sjælden:	Bipolar lidelse*
Meget sjælden:	Selvmod*
Ikke kendt:	Drabstanker*, mani*, ændring i mental status
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine, svimmelhed, mundtørhed, nedsat koncentration
Almindelig:	Amnesi, svigtende hukommelse, synkope, migræne, ataksi, paræstesi, dysfoni, tab af smagssans, hypæstesi, hyperæstesi, hypertoni, dødsighed, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor, smagsforstyrrelser
Ikke almindelig:	Neuropati, perifer neuropati
Sjælden:	Kramper*
Meget sjælden:	Cerebrovaskulær blødning*, cerebrovaskulær iskæmi* hjernebetændelse*, polyneuropati*
Ikke kendt:	Ansigtsslammelse, mononeuropati

Tabel 5 Bivirkninger set i kliniske undersøgelser og efter markedsføring af Rebetol med pegyleret interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Øjne	
Almindelig:	Synsforstyrrelser, sløret syn, konjunktivitis, øjenirritation, øjensmerter, abnormt syn, tårekirtellidelse, tørre øjne
Sjælden:	Blødninger i nethinden*, retinopati (herunder macula ødem)*, nethindearterieokklusion*, nethindeveneokklusion*, optisk neuropati*, papilødem*, synstab eller tab af synsfelt*, nethinde ekssudater*
Øre og labyrint	
Almindelig:	Vertigo, nedsat/tab hørelse, tinnitus, øresmerter
Hjerte	
Almindelig:	Takykardi, palpitationer
Ikke almindelig:	Myokardieinfarkt
Sjælden:	Kardiomyopati, arytmi*
Meget sjælden:	Iskæmisk hjertesygdom*
Ikke kendt:	Perikarde-effusion*, perikarditis*
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Hypotension, hypertension, ansigtsrødme
Sjælden:	Vaskulitis
Meget sjælden:	Perifer iskæmi*
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig:	Dyspnø, hoste
Almindelig:	Næseblod, vejrtrækningsproblemer, tilstoppede luftveje, tilstoppede bihuler, nasal kongestion, næseflåd, øget sekretion i øvre luftveje, faryngolaryngeal smerter, tør hoste
Meget sjælden:	Lungeinfiltration*, pneumoni*, interstitial pneumonitis*
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Diarre, opkastning, kvalme, abdominal smerte
Almindelig:	Ulcerøs stomatitis, stomatitis, mundsår, colitis, smerte i højre øvre kvadrant, dyspepsi, gastro-øsofageal refluks*, glossitis, keilit, abdominal udspiling, tandkødsblødning, gingivitis, løse afføringer, tandlidelse, obstipation, flatulens
Ikke almindelig:	Pankreatitis, mundsmerter
Sjælden:	Iskæmisk colitis
Meget sjælden:	Colitis ulcerosa*
Ikke kendt:	Parodontal lidelse, dental lidelse, pigmentering af tungen
Lever og galdeveje	
Almindelig:	Leverforstørrelse, gulsot, hyperbilirubinæmi*
Meget sjælden:	Hepatoksicitet (herunder dødelig)*
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig:	Alopeci, pruritus, tør hud, udslæt
Almindelig:	Psoriasis, forværret psoriasis, eksem, lysoverfølsomhedsreaktion, makulopapuløst udslæt, erythematøst udslæt, nattesved, hyperhidrose, dermatitis, akne, furunkulose*, erytem, urticaria, hudlidelse, blå mærker, øget svedtendens, unormal hårstruktur, neglelidelse*
Sjælden:	Kutan sarkoidose

Tabel 5 Bivirkninger set i kliniske undersøgelser og efter markedsføring af Rebetol med pegyleret interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Systemorganklasse	Bivirkninger
Meget sjælden:	Stevens Johnson syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme*
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletale smerter
Almindelig:	Arthritis, rygsmerter, muskelspasmer, ekstremitetssmerter
Ikke almindelig:	Knogle smerter, muskelsvaghed
Sjælden:	Rabdomyolyse*, myositis*
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Øget vandladningsfrekvens, polyuri, abnorm urin
Sjælden:	Nyresvigt, nyreinsufficiens*
Meget sjælden:	Nefrotisk syndrom*
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig:	<u>Kvinder</u> : Amenorre, menorrhagi, menstruationsforstyrrelser, dysmenorrhea, brystsmerte, ovarielidelse, vaginallidelse. <u>Mænd</u> : Impotens, prostatitis, erektil dysfunktion. <u>Begge køn</u> : Seksuel dysfunktion (ikke specificeret)*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Træthed, rigor, feber, influenzalignende symptomer, asteni, irritabilitet
Almindelig:	Brystsmerte, ubehag i brystet, perifere ødemer, utilpashed, unormal fornemmelse, tørst
Ikke almindelig:	Ansigtødem
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Vægttab
Almindelig:	Hjertemislyd

* Ovenstående frekvenser er fra kliniske forsøg med Rebetol i kombination med interferon alfa-2b (peglyeret eller non-peglyeret), da Rebetol altid udskrives samtidig med et alfa-interferon produkt, og de listede bivirkninger, som inkluderede reflekterende erfaring efter markedsføring, ikke tillader præcis kvantificering af frekvens.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

En stigning i urinsyre og indirekte bilirubin værdier forbundet med hæmolyse blev set hos nogle patienter behandlet med Rebetol anvendt i kombination med interferon alfa-2b i kliniske undersøgelser, men værdierne vendte tilbage til baseline niveau fire uger efter afsluttet behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske undersøgelser med Rebetol anvendt i kombination med interferon alfa-2b var den højeste rapporterede overdosering en total dosis på 10 g Rebetol (50 x 200 mg kapsler) og 39 MIE interferon alfa-2b (13 subkutane injektioner med 3 MIE hver) anvendt på en dag af en patient i forsøg på selvmord. Patienten blev observeret i to dage på skadestue, og i denne periode blev der ikke noteret nogen bivirkning fra overdoseringen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale midler til systemisk brug, antivirale midler til behandling af HCV-infektioner, ATC-kode: J05AP01

Virkningsmekanisme

Ribavirin (Rebetol) er en syntetisk nukleosidanalogue, der har vist *in vitro* aktivitet mod nogle RNA og DNA virus. Mekanismen ved hvilken Rebetol i kombination med andre lægemidler udøver sine virkninger mod HCV er ukendt. Orale former for Rebetol monoterapi er blevet undersøgt til behandling af kronisk hepatitis C i flere kliniske undersøgelser. Resultater fra disse undersøgelser viste, at Rebetol monoterapi ikke havde nogen effekt på at fjerne hepatitis virus (HCV-RNA) eller forbedre leverhistologien efter 6 til 12 måneders behandling og 6 måneders opfølgning.

Klinisk virkning og sikkerhed

I det aktuelle SmPC er kun brugen af Rebetol fra den originale udvikling med (peg)interferon alfa-2b beskrevet.

Pædiatrisk population

Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b

Børn og unge i alderen 3 til 17 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV-RNA blev indrullet i et multicenter forsøg og behandlet med Rebetol 15 mg/kg per dag plus pegyleret interferon alfa-2b 60 µg/m² én gang ugentligt i 24 eller 48 uger, baseret på HCV genotype og baseline viral load. Alle patienter blev fulgt i 24 uger efter behandlingen. I alt 107 patienter fik behandling hvoraf 52 % var kvinder, 89 % kaukasiske, 67 % med HCV Genotype 1 og 63 % < 12 år.

Populationen der var indrullet bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. På grund af mangel på data hos børn med svær progression af sygdommen, og potentialet for uønskede virkninger, fordel/risiko for kombinationen af Rebetol og pegyleret interferon alfa-2b skal det overvejes nøje i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Undersøgelsens resultater er sammenfattet i **Tabel 6**.

Tabel 6 Vedvarende virologisk respons rate (n ^{a,b} (%)) i tidligere ubehandlede børn og unge med genotype og behandlingsvarighed – Alle forsøgspersoner n = 107		
	24 uger	48 uger
Alle Genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Respons på behandling blev defineret som ikke detekterbar HCV-RNA ved 24 uger efter behandlingen, lavere grænse for detektion = 125 IE/ml.

b: n = antallet af respondenter/antal patienter med given genotype og fastsat behandlingsvarighed.

c: Patienter med genotype 3 lav viral load (< 600,000 IE/ml) skulle modtage 24 ugers behandling mens de med genotype 3 og høj viral load (≥ 600,000 IE/ml) skulle modtage 48 uger behandling.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

Børn og unge i alderen 3 til 16 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV RNA (målt hos et centralt laboratorium ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR analyse) blev inkluderet i to multicenter undersøgelser og fik Rebetol 15 mg/kg per dag plus interferon alfa-2b 3 MIE/m² tre gange om ugen i 1 år efterfulgt af 6 måneders opfølgning efter behandling. I alt 118 patienter blev inkluderet: 57 % mænd,

80 % kaukasiske og 78 % genotype 1, 64 % i alderen ≤ 12 år. Den inkluderede population bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. I de to multicenterforsøg, vedvarende virologiske responsrater hos børn og unge svarede til dem, der sås hos voksne (se **Tabel 7**). Grundet manglende resultater, fra disse to multicenterforsøg med børn med alvorlig sygdomsprogression, samt muligheden for bivirkninger, bør forholdet mellem fordele og ulemper af kombinationen Rebetol og interferon alfa-2b overvejes nøje i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Undersøgelsens resultater er summerede i **Tabel 7**.

Tabel 7	Vedvarende virologisk respons: Tidligere ubehandlede børn og unge
	Rebetol 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m² 3 gange om ugen
Samlet respons ^a (n=118)	54 (46)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81)*

*Antal (%) patienter

a. Defineret som HCV-RNA under detektionsgrænsen ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR-analyse ved afslutningen af behandlingen og i opfølgingsperioden

Data for langtidsvirkning

Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b

Et fem-årigt langtidsopfølgende observationsstudie indrullerede 94 pædiatriske patienter med kronisk hepatitis-C efter behandling i et multicenterstudie. Heraf var 63 vedvarende respondenter. Formålet med dette studie var årligt at vurdere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedvarende respondenter 24 uger efter behandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin i 24 eller 48 uger. Efter 5 år afsluttede 85 % (80/94) af alle deltagende patienter og 86 % (54/63) af de vedvarende respondenter studiet. Ingen af de pædiatriske forsøgspersoner med SVR fik tilbagefald i den 5-årige opfølgingsperiode.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

Et fem-årigt langtidsopfølgende observationsstudie indrullerede 97 pædiatriske patienter med kronisk hepatitis-C efter behandling i to af de tidligere nævnte multicenterstudier. Halvfjerds procent (68/97) af alle indrullerede forsøgspersoner fuldførte undersøgelsen, hvoraf 75 % (42/56) var vedholdende respondenter. Formålet med undersøgelsen var årligt at vurdere, varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedholdende respondenter 24 uger efter behandlingen med interferon alfa-2b og ribavirin i 48-uger. Alle på nær én af de pædiatriske patienter forblev vedvarende virologisk respondenter under den langvarige opfølgning efter afslutning af behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons i 5 år er 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] for pædiatriske patienter behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. Hertil kommer, at 98 % (51/52) med normale ALAT niveauer ved opfølgingsuge 24 havde normal ALAT-niveau ved deres sidste besøg.

SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke-pegylet interferon alfa-2b med Rebetol resulterede i langtids-clearance af virus, som resulterede i opløsning af den leverinfektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

I et crossover-studie med enkeltdosis-ribavirin hos raske voksne forsøgspersoner var formuleringerne kapsel og oral opløsning bioækvivalente.

Absorption

Ribavirin absorberedes hurtigt efter oral administration af en enkelt dosis (gennemsnitlig $T_{max}=1,5$ timer), efterfulgt af hurtig fordeling og forlængede eliminationsfaser (enkeltdosis halveringstid for absorption, distribution og elimination er hhv. 0,05, 3,73 og 79 timer). Absorptionen er omfattende med omkring 10 % af en radioaktivt mærket dosis udskilt i fæces. Den absolutte biotilgængelighed er imidlertid omkring 45 %-65 %, hvilket synes at skyldes *first pass* metabolisme. Der er en lineær relation mellem dosis og AUC_{if} efter enkelte doser på 200-1.200 mg ribavirin. Fordelingsvolumen er cirka 5.000 liter. Ribavirin bindes ikke til plasmaproteiner.

Fordeling

Ribavirin transport i non-plasmacompartments er blevet meget omfattende undersøgt i røde blodlegemer og er blevet identificeret til hovedsageligt at foregå via en e_s -type equilibrativ nukleosid transporter. Denne type transporter er til stede hos praktisk taget alle celletyper og kan være årsag til det høje fordelingsvolumen for ribavirin. Forholdet blod:plasma ribavirinkoncentrationer er cirka 60:1; det overskydende ribavirin i blodet er til stede som ribavirinnukleotider afsondret i erythrocytter.

Biotransformation

Ribavirin har to metaboliseringsveje: 1) en reversibel phosphorylering; 2) en nedbrydning, der involverer deribosylation og amidhydrolyse til at danne en triazolcarboxylsyremetabolit. Både ribavirin og dets triazolcarboxamid- og triazolcarboxylsyremetabolitter udskilles renalt.

Ribavirin giver høj inter- og intraindividuel variabilitet efter en enkelt oral dosis (intraindividuel variabilitet på cirka 30 % for både AUC og C_{max}), hvilket kan skyldes stor *first pass* metabolisme og overførsel inden for og uden for blodfordelingsrummet.

Elimination

Efter flergangsdosering ophobes ribavirin i udstrakt grad i plasma med en seks gange større AUC_{12hr} end ved engangsdosis. Efter peroral dosering med 600 mg to gange daglig blev steady-state nået efter cirka fire uger med gennemsnitlige steady-state plasmakoncentrationer omkring 2.200 ng/ml. Efter ophørt dosering var halveringstiden cirka 298 timer, hvilket sandsynligvis afspejler langsom elimination fra non-plasma compartments.

Overførsel til sædvæske

Der er foretaget undersøgelser af overførsel af ribavirin via sæd. Ribavirin-koncentrationen i sædvæske er cirka to gange højere end i serum. Den systemiske eksponering for ribavirin er imidlertid blevet vurderet hos en kvindelig partner efter samleje med en behandlet patient, og den forbliver yderst begrænset sammenlignet med den terapeutiske plasma-koncentration af ribavirin.

Effekt af fødeindtagelse

Biotilgængeligheden af en enkelt oral dosis ribavirin forøgedes ved samtidig indtagelse af et måltid med højt fedtindhold (AUC_{if} og C_{max} steg begge med 70 %). Det er muligt, at den øgede biotilgængeligheden i denne undersøgelse skyldtes forsinket overførsel af ribavirin eller ændret pH. Den kliniske relevans af resultaterne fra denne enkeltdosis undersøgelse er uvis. I den pivotale kliniske undersøgelse af effekt blev patienterne instrueret i at indtage ribavirin til et måltid for at opnå maksimal plasmakoncentration af ribavirin.

Nyrefunktion

Baseret på offentliggjorte data var enkeltdosisfarmakokinetikken for ribavirin ændret (øget AUC_{if} og C_{max}) hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med kontrolpersoner (kreatininclearance > 90 ml/minut). Det gennemsnitlige AUC_{if} var tre gange højere hos forsøgspersoner med kreatininclearance mellem 10 og 30 ml/min sammenlignet med kontrolpersoner. Hos forsøgspersoner med kreatininclearance mellem 30 og 50 ml/min var AUC_{if} to gange højere sammenlignet med

kontrolpersoner. Dette synes at være forårsaget af en reduktion af den tilsyneladende clearance hos disse patienter. Ribavirin koncentrationerne er praktisk taget uforandrede ved hæmodialyse.

Leverfunktion

Enkeltdosisfarmakokinetikken for ribavirin hos patienter med let, moderat eller svær leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh Classification A, B eller C) svarer til værdier for normale kontroller.

Pædiatrisk population

Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for Rebetol og peginterferon alfa-2b hos børn og unge patienter med kronisk hepatitis C er blevet evalueret i en klinisk undersøgelse. Hos børn og unge patienter, der fik legemsoverflade-justeret dosering af peginterferon alfa-2b på 60 µg/m²/uge, forventes det log-transformerede forholdsskøn over eksponering i doseringsinterval at være 58 % (90 % CI: 141-177 %) højere end observeret hos voksne, der fik 1,5 µg/kg/uge. De farmakokinetiske data for Rebetol (dosis-normaliseret) i dette studie svarede til dem rapporteret i et forudgående studie af Rebetol i kombination med interferon alfa-2b hos børn og unge patienter og hos voksne patienter.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for Rebetol kapsler og interferon alfa-2b hos børn og unge med kronisk hepatitis C i alderen 5 til 16 år er opsummeret i **Tabel 8**. Farmakokinetikken for Rebetol og interferon alfa-2b (dosis-normaliseret) er ens hos voksne og børn eller unge.

Tabel 8 Gennemsnitlig (% CV) flerdosis farmakokinetiske parametre for interferon alfa-2b og Rebetol kapsler ved administration til pædiatriske patienter med kronisk hepatitis C		
PARAMETER	Rebetol 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIE/m ² 3 gange om ugen (n = 54)
T _{max} (timer)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Tilsyneladende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke udført

*AUC₁₂ (ng.time/ml) for Rebetol; AUC₀₋₂₄ (IE.time/ml) for interferon alfa-2b

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Ribavirin

Ribavirin er embryotoksisk, teratogent eller begge dele ved doser et godt stykke under den anbefalede humane dosis i alle dyrearter, i hvilke undersøgelser er blevet udført. Misdannelser af kranium, gane, øje, kæbe, lemmer, skelet og mavetarm kanal blev registreret. Hyppigheden og sværhedsgraden af de teratogene påvirkninger steg med stigende doser. Overlevelsen af fostre og afkom var reduceret.

I en toksicitetsundersøgelse med rotter viste unger, der fik ribavirin 10, 25 og 50 mg/kg fra postnatal dag 7 til 63, et dosisrelateret fald i samlet vækst. Dette viste sig efterfølgende som mindre fald i legemsvægt, crown-rump længde og knoglelængde. I slutningen af restitutionsperioden var tibiale og femorale forandringer minimale, selvom de generelt var statistisk signifikante sammenlignet med kontrolgruppen hos hanner ved alle doseringsniveauer og hos hunner, der fik de to højeste doser sammenlignet med kontrolgruppen. Der blev ikke observeret histopatologiske effekter på knogler. Der blev ikke observeret ribavirin effekter på neuroadfærd eller reproduktiv udvikling. Opnåede plasmakoncentrationer hos rotteunger var under humane plasmakoncentrationer ved den terapeutiske dosis.

Erythrocytterne er et primært mål for toksicitet af ribavirin i dyreundersøgelser. Anæmi forekommer kort efter påbegyndt dosering, men er hurtigt reversibelt efter behandlingsophør.

I 3 og 6 måneders undersøgelser på mus for at undersøge ribavirin induceret testis- og sædcellepåvirkninger forekom abnormaliteter i sædceller ved doser på 15 mg/kg og derover. Disse doser til dyr giver systemiske eksponeringer et godt stykke under dem, der opnås hos mennesker ved terapeutiske doser. Efter behandlingsophør forekom praktisk taget fuldstændig bedring fra ribavirin induceret testistoksicitet inden for en til to sædcelledannende cykli (se pkt. 4.6).

Genotoksicitetsundersøgelser har vist, at ribavirin udøver nogen genotoksisk aktivitet. Ribavirin var aktiv i Balb/3T3 *in vitro* transformation assay. Genotoksisk aktivitet sås i mus lymfomtest og ved doser på 20-200 mg/kg i en mus mikronucleusprøve. En dominant letal test i rotter var negativ, hvilket tyder på, at hvis mutationer forekom i rotter, blev de ikke overført via mandlige kønsceller.

Ribavirin blev ikke fundet tumorfremkaldende i konventionelle studier af karcinogenicitet på gnavere med lav eksponering sammenlignet med human eksponering under terapeutiske omstændigheder (faktor 0,1 i rotter og 1 i mus). Derudover fremkaldte ribavirin ikke tumorer i en 26 ugers karcinogenicitetsundersøgelse med den heterozygote p53(+/-) musemodel og den maksimale tolererede dosis på 300 mg/kg (plasma ekspositionsfaktor cirka 2,5 sammenlignet med human eksponering). Disse undersøgelser antyder, at karcinogent potentiale af ribavirin hos mennesker, er usandsynlig.

Ribavirin og interferon

Ved anvendelse i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b forårsagede ribavirin ikke nogen virkninger, som ikke tidligere var set med hvert aktivt stof alene. Den væsentligste behandlingsrelaterede ændring var en reversibel mild til moderat anæmi, hvis sværhedsgrad var større, end hvad der sås med hvert aktivt stof for sig.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumcitrat
Citronsyre, vandfri
Natriumbenzoat (E 211)
Glycerol
Saccharose
Sorbitol, flydende (krystalliserende) (E 420)
Propylenglycol (E 1520)
Vand, rensat
Naturlig og kunstig tyggegummismag indeholdende benzylalkohol (E 1519) og propylenglycol.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år
Efter anbrud: Lægemidlet bør anvendes inden for en måned.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter første åbning af lægemidlet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Rebetol oral opløsning 100 ml er emballeret i 118 ml ravgule glasflasker (farvet EP Type IV glas, Ph Eur.).

Det børnesikrede låg har indre og ydre polypropylenskaller.

Den 10 ml orale doseringsprøjte består af en naturlig polyethylentromle, med en hvid polystyren stempelstang. Kalibreringer er markeret med 0,5 ml stigninger fra 1,5 ml til 10 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/107/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 25. januar 2005

Dato for seneste fornyelse: 23. april 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse af de hårde kapsler

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse af den orale opløsning

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

REBETOL – 84, 112, 140, 168 hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebetol 200 mg hårde kapsler
ribavirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 200 mg ribavirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 hårde kapsler
112 hårde kapsler
140 hårde kapsler
168 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rebetol 200 mg kapsler

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterfolie

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebetol 200 mg kapsler
ribavirin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Rebetol oral opløsning 40 mg/ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebetol 40 mg/ml oral opløsning
ribavirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder 40 mg ribavirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder benzylalkohol, propylenglycol, natriumbenzoat, natrium, sorbitol, flydende (krystalliserende), saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

oral opløsning
1 flaske på 100 ml
10 ml oral doseringssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/107/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rebetol 40 mg/ml oral opløsning

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Rebetol oral opløsning 40 mg/ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebetol 40 mg/ml oral opløsning
ribavirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder 40 mg ribavirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder benzylalkohol, propylenglycol, natriumbenzoat, natrium, sorbitol, flydende (krystalliserende), saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

oral opløsning
100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/107/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rebetol 200 mg hårde kapsler ribavirin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rebetol
3. Sådan skal du tage Rebetol
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rebetol indeholder det aktive stof ribavirin. Dette lægemiddel stopper mangfoldiggørelsen af hepatitis C-virus. Rebetol må ikke tages alene.

Afhængigt af hvilken genotype af hepatitis C-virus du har, kan lægen vælge at behandle dig med en kombination af dette lægemiddel og andre lægemidler. Der kan være yderligere begrænsninger til behandlingen afhængigt af, om du tidligere er blevet behandlet for kronisk hepatitis C-infektion eller ej. Din læge vil anbefale en passende behandling.

Kombinationen af Rebetol og andre lægemidler anvendes til at behandle voksne patienter, som har kronisk hepatitis C (kronisk HCV). Rebetol kan anvendes hos tidligere ubehandlede børn og unge (børn i alderen 3 år og ældre samt unge) uden alvorlig leversygdom.

Til pædiatriske patienter (børn og unge), der vejer mindre end 47 kg, er en opløsning tilgængelig.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rebetol

Tag ikke Rebetol

Tag ikke Rebetol, hvis noget af følgende gælder for dig eller det barn, du har ansvar for. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rebetol.

- hvis du er **allergisk** over for ribavirin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis du er **gravid eller planlægger at blive gravid** (se afsnittet "Graviditet og amning").
- hvis du **ammer**.
- hvis du har haft alvorlige **hjerterproblemer** inden for de sidste 6 måneder.
- hvis du har en eller anden form for **blodsygdom**, såsom blodmangel (lavt blodtal), talassæmi, seglcelleanæmi.

Bemærk: Læs afsnittet ”Tag ikke” i indlægssedlerne for de andre lægemidler, som anvendes sammen med dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er mange alvorlige bivirkninger forbundet med kombinationsbehandling med ribavirin og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Psykiatriske påvirkninger og påvirkninger af centralnervesystemet (såsom depression, selvmordstanker, selvmordsforsøg, aggressiv adfærd osv.). Søg omgående hjælp, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller får selvmordstanker, eller hvis din adfærd ændrer sig. Måske bør du overveje at bede et familiemedlem eller en god ven om at hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din adfærd
- Svære øjensygdomme
- Tand- og tandkødssygdomme: Tand- og tandkødssygdomme er set hos patienter, som er blevet behandlet med Rebetol og peginterferon alfa-2b samtidig. Du skal børste dine tænder grundigt 2 gange dagligt og gå til regelmæssigt tandeftersyn. Nogle patienter kan kaste op. Hvis du gør det, så husk at skylle munden omhyggeligt bagefter
- Nogle børn og unge opnår ikke fuld voksenalder
- Forhøjet hypofysehormon relateret til skjoldbruskkirtlen (TSH) hos børn og unge

Børn og unge

Hvis du har ansvar for et barn, og lægen beslutter ikke at udsætte kombinationsbehandlingen med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b indtil barnet er voksent, er det vigtigt at være opmærksom på, at denne kombinationsbehandling forårsager en væksthæmning, som kan være varig hos nogle patienter.

Derudover er følgende bivirkninger forekommet hos patienter, der tager Rebetol:

Hæmolyse: Rebetol kan medføre nedbrydning af røde blodlegemer, hvilket forårsager anæmi, som kan svække din hjertefunktion eller forværre symptomerne på hjertesygdom.

Pancytopeni: Rebetol kan medføre nedsat antal blodplader samt røde og hvide blodlegemer, når det anvendes sammen med peginterferon.

Standardblodprøver vil blive taget for at tjekke dit blod samt nyre- og leverfunktion.

- Blodprøver vil blive taget regelmæssigt for at hjælpe din læge til at vide, om denne behandling virker.
- Afhængigt af resultaterne af disse prøver, kan din læge ændre/tilpasse antallet af hårde kapsler, du eller barnet skal have, ordinere en anden pakningsstørrelse af dette lægemiddel, og/eller ændre varigheden af din behandling.
- Hvis du har eller udvikler alvorlige nyre- eller leverlidelser, vil denne behandling blive stoppet.

Søg **omgående** læge, hvis du udvikler symptomer på en svær allergisk reaktion (såsom vanskeligheder med at trække vejret, hvæsende vejrtrækning eller nældefeber) under denne behandling.

Tal med din læge, hvis du eller barnet du har ansvar for:

- er en kvinde i den **fertile** alder (se afsnittet ”Graviditet og amning”).
- er en **mand**, og din kvindelige partner er i den fødedygtige alder (se afsnittet ”Graviditet og amning”).
- tidligere har haft en **hjertelidelse** eller har en hjertesygdom.
- har andre problemer med **leveren** ud over hepatitis C-infektion.
- har problemer med dine **nyrer**.
- har **hiv-** (humant immundefektvirus) infektion eller nogensinde har haft andre problemer med dit immunsystem.

Se indlægssedlen for (peg)interferon alfa for yderligere information om disse sikkerhedsforhold.

Bemærk: Læs afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler” i indlægssedlerne for de andre lægemidler, du tager sammen med Rebetol, før du begynder kombinationsbehandlingen.

Brug til børn og unge

Hvis barnet vejer under 47 kg eller ikke kan sluge kapslen, findes en oral opløsning af Rebetol.

Brug af anden medicin sammen med Rebetol

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller det barn du har ansvar for, bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin:

- azathioprin er et lægemiddel, der undertrykker immunsystemet (immunsuppressivum), og anvendelse af denne medicin i kombination med Rebetol kan øge risikoen for at udvikle alvorlige blodsygdomme.
- medicin mod hiv (humant immundefektvirus - [nukleosid revers transkriptasehæmmer (**NRTI**) og/eller anti-retroviral kombinationsbehandling (**cART**)]:
 - Dette lægemiddel i kombination med alfa interferon og anti-hiv-medicin kan øge risikoen for mælkesyreacidose, leversvigt og udvikling af blodabnormiteter (reduktion i antallet af røde blodlegemer (der transporterer ilt), visse hvide blodlegemer (der bekæmper infektioner) og blodkoagulerende celler kaldet blodplader).
 - Med **zidovudin** eller **stavudin** er det ikke sikkert, om dette lægemiddel vil ændre måden, disse lægemidler virker på. Dit blod vil derfor blive undersøgt regelmæssigt for at sikre, at hiv-infektionen ikke forværres. Hvis den forværres, vil din læge beslutte, om din Rebetol-behandling skal ændres. Endvidere kan patienter, der får **zidovudin** med **ribavirin** i kombination **med alfa interferoner** have øget risiko for at udvikle anæmi (lavt antal røde blodceller). Derfor kan brugen af zidovudin og ribavirin i kombination med alfa interferoner ikke anbefales.
 - På grund af risikoen for mælkesyreacidose (ophobning af mælkesyre i kroppen) og pankreatitis kan brugen af **ribavirin** og **didanosin** ikke anbefales, og brugen af **ribavirin** og **stavudin** skal undgås.
 - Patienter med både hiv- og HCV-infektion med fremskreden leversygdom, der tager cART, kan have øget risiko for forværring af leverfunktionen. Tilføjelse af behandling med en alfa interferon alene eller i kombination med ribavirin kan øge risikoen i denne patientundergruppe.

Bemærk: Læs afsnittet ”Brug af anden medicin” i indlægssedlen for de andre lægemidler, der anvendes sammen med Rebetol, før du begynder kombinationsbehandlingen med dette lægemiddel.

Graviditet og amning

Hvis du er **gravid**, må du ikke tage dette lægemiddel. Lægemidlet kan være meget skadeligt for dit ufødte barn (foster).

Både kvindelige og mandlige patienter skal tage **særlige forholdsregler** i forbindelse med deres seksuelle aktivitet for at undgå graviditet:

- **Piger eller kvinder** i den fertile alder:
Du skal have en negativ graviditetstest før behandlingen, hver måned under behandlingen og i 9 måneder efter, behandlingen er stoppet. Du skal bruge sikker prævention under behandlingen og i 9 måneder efter sidste dosis. Dette skal du tale med din læge om.
- **Mænd:**
Hav ikke samleje med en gravid kvinde, medmindre du **bruger kondom**. Dette vil reducere muligheden for, at ribavirin efterlades i kvindens krop.
Hvis din kvindelige partner ikke er gravid i øjeblikket, men er i den fertile alder, skal hun testes for graviditet hver måned under behandlingen og i 6 måneder efter, behandlingen er stoppet. Du eller din kvindelige partner skal bruge sikker prævention i den periode, du tager Rebetol og i 6 måneder efter, behandlingen er stoppet. Dette kan diskuteres med din læge (se afsnittet ”Tag ikke Rebetol”).

Hvis du er kvinde og **ammer**, må du ikke tage dette lægemiddel. Afbryd amning, før du begynder at tage lægemidlet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner, men andre lægemidler anvendt i kombination med Rebetol, kan påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Kør derfor ikke bil og arbejd ikke med værktøj eller maskiner, hvis du bliver døsigt, søvntig eller desorienteret af denne behandling.

Rebetol indeholder lactose

Hver kapsel indeholder en lille mængde **lactose**.

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du **ikke tåler visse sukkerarter**.

Rebetol indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Rebetol

Generel information omkring brugen af dette lægemiddel:

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tag ikke mere end den anbefalede dosis og tag medicinen så længe som foreskrevet. Din læge har bestemt den korrekte dosis af lægemidlet på basis af din eller barnets vægt.

Voksne

Den anbefalede dosis og behandlingsvarighed af Rebetol afhænger af, hvor meget patienten vejer, og hvilken medicin som anvendes i kombinationsbehandlingen.

Brug til børn og unge

Dosering til børn over 3 år og unge afhænger af, hvor meget patienten vejer, og hvilken medicin der anvendes i kombinationsbehandlingen. Den anbefalede dosis af Rebetol i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b er vist i nedenstående tabel.

Rebetol-dosis baseret på kropsvægt ved anvendelse sammen med med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos børn over 3 år og unge		
Hvis barnet/den unge vejer (kg)	Normal daglig Rebetol-dosis	Antal 200 mg kapsler
47 - 49	600 mg	1 kapsel om morgenen og 2 kapsler om aftenen
50 - 65	800 mg	2 kapsler om morgenen og 2 kapsler om aftenen
> 65	Se voksendosis	

Tag den ordinerede dosis gennem munden med vand og sammen med mad. Tyg ikke de hårde kapsler. Til børn og unge, som ikke kan sluge en hård kapsel, findes en oral opløsning af dette lægemiddel.

Bemærk: Dette lægemiddel anvendes i kombination med andre lægemidler mod hepatitis C virus-infektion. For fuldstændig information læs afsnittet "Sådan skal du bruge" i indlægssedlen for de andre lægemidler, du tager sammen med Rebetol.

Hvis du har taget for meget Rebetol

Fortæl det til din læge eller apotekspersonalet så hurtigt som muligt.

Hvis du har glemt at tage Rebetol

Tag/giv den manglende dosis så hurtigt som muligt samme dag. Hvis der er gået en hel dag, skal du tale med din læge. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel, der er anvendt i kombination med andre lægemidler, kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Selvom ikke alle bivirkningerne forekommer, kan de kræve lægelig behandling, hvis de forekommer.

Bivirkningerne angivet i dette afsnit er primært set, når ribavirin er blevet anvendt i kombination med lægemidler, der indeholder interferon.

Når dette lægemiddel blev anvendt i kombination med andre lægemidler til behandling af hepatitis C (også kaldet direkte virkende antivirale lægemidler) i studier med voksne, var de hyppigst rapporterede bivirkninger forbundet med dette lægemiddel: anæmi (lavt niveau af røde blodlegemer), kvalme, opkastning, træthed, udmattelse, insomni (søvnbesvær), hoste, åndenød, kløe og udslæt.

Se også indlægssedlerne for de øvrige lægemidler, som anvendes i kombination med ribavirin for information om bivirkningerne for disse lægemidler.

Kontakt din læge omgående, hvis du oplever nogle af følgende bivirkninger, der kan forekomme under kombinationsbehandling med andre lægemidler:

- brystsmerte eller vedvarende hoste, ændringer i måden, dit hjerte slår på, besvimelse,
- forvirring, nedtrykthed, selvmordstanker eller aggressiv opførsel, selvmordsforsøg, tanker om at true andre på livet,
- følelseløshed eller prikkende fornemmelse,
- besvær med at sove, tænke eller koncentrere sig,
- kraftige mavesmerter, sort eller tjærelignende afføring, blod i afføring eller urin, smerter i nederste del af ryggen eller siden,
- smertefuld eller vanskelig vandladning,
- alvorlig blødning fra din næse,
- feber eller kulderystelser begyndende efter nogle få ugers behandling,
- problemer med synet eller hørelsen,
- kraftig hududslæt eller rødme.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med kombinationen af dette lægemiddel hårde kapsler og et alfa interferon produkt **hos voksne**:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- fald i antallet af røde blodlegemer (som kan medføre træthed, åndenød, svimmelhed), fald i neutrofiler (der gør dig mere modtagelig for forskellige infektioner),
- koncentrationsbesvær, følelse af angst eller nervøsitet, humørsvingninger, følelse af nedtrykthed eller irritabilitet, følelse af søvnighed, besvær med at falde i søvn eller sove igennem,
- hoste, mundtørhed, faryngitis (ondt i halsen),
- diarré, svimmelhed, feber, influenzalignende symptomer, hovedpine, kvalme, kulderystelser, virusinfektion, opkastning, svaghed,
- appetitløshed, vægttab, mavesmerte,
- tør hud, irritation, hårtab, kløe, muskelsmerter, muskelømhed, smerte i led og muskler, udslæt.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- fald i antallet af celler, der får blodet til at størkne, kaldet blodplader (hvilket kan resultere i, at det er lettere at få blå mærker og spontane blødninger), fald i visse hvide blodlegemer kaldet lymfocytter (som hjælper med at bekæmpe infektion), nedsættelse af skjoldbruskkirtlens funktion (hvilket kan

- gøre dig træt, depressiv, forøge din følsomhed for kulde samt andre symptomer), forhøjet sukker eller urinsyre (som ved urinsur gig) i blodet, lavt calciumniveau i blodet, alvorlig anæmi,
- svampe- eller bakterieinfektioner, gråd, agitation, hukommelsestab eller nedsat hukommelse, nervøsitet, unormal adfærd, aggressiv opførsel, vrede, forvirring, manglende interesse, mental lidelse, humørændringer, unormale drømme, ønske om at skade sig selv, følelse af søvnighed, søvnbesvær, manglende interesse i sex eller manglende mulighed for at gennemføre sex, svimmelhed (følelse af at dreje rundt),
 - uklart eller unormalt syn, øjenirritation eller -smerte eller -infektion, tørre eller tårefyldte øjne, ændringer i din hørelse eller stemme, ringen for ørerne, øreinfektion, ørepine, forkølelsessår (herpes simplex), smagsforstyrrelser, tab af smagssans, blødende tandkød eller sår i munden, brændende fornemmelse på tungen, ømhed i tungen, tandkødsbetændelse, tandproblem, migræne, luftvejsinfektioner, bihulebetændelse, næseblod, hoste uden slim, hurtig eller besværlig vejrtrækning, tilstoppet eller løbende næse, tørst, tandlidelse,
 - hjertemislyd (unormal lyd af hjerteslag), brystsmerte eller ubehag i brystet, svaghedsfornemmelse, utilpashed, rødme, øget svedtendens, ubehag ved varme og overdreven svedtendens, lavt eller højt blodtryk, hjertebanken, hurtig hjerterytme,
 - oppustethed, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, luft fra tarmene, øget appetit, irriteret tyktarm, irritation i prostatakirtlen, gulsot (gul hud), løse afføringer, smerte på højre side af dine ribben, forstørret lever, maveonde, hyppig vandladningstrang, større vandladning end sædvanlig, urinvejsinfektion, unormal urin,
 - uregelmæssig, manglende eller udebleven menstruation, unormalt kraftige og forlængede menstruationsperioder, smertefuld menstruation, lidelse i æggestok eller skede, brystsmerte, erektilproblemer,
 - unormal hårstruktur, akne, gig, blå mærker, eksem (betændt, rød, kløende og tør hud i nogle tilfælde med væskende læsioner), nældefeber, øget eller nedsat følsomhed ved berøring, neglelidelse, muskelspasmer, følelseløshed eller prikkende fornemmelse, smerte i lemmerne, ledsmerter, rystende hænder, psoriasis, oppustede eller opsvulmede hænder og ankler, lysfølsomhed, udslæt med hævede plettede læsioner, rødme i huden eller hudlidelse, hævet ansigt, opsvulmede kirtler (opsvulmede lymfeknuder), ømme muskler, tumor (uspecificeret), usikker gang, forstyrrelser i væskebalancen.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- at høre eller se billeder, der ikke er til stede,
- hjerteanfald, panikanfald,
- overfølsomhedsreaktion over for medicinen,
- betændelse i bugspytkirtlen, knoglesmerter, diabetes mellitus (sukkersyge),
- muskelsvaghed.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- anfald (kramper),
- lungebetændelse,
- reumatoid arthrit, nyreproblemer,
- mørk eller blodig afføring, intense mavesmerter,
- sarkoidose (en sygdom karakteriseret ved længerevarende feber, vægttab, ledsmerter og -opsvulmen, hudskader og hævede kirtler),
- vaskulitis.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- selvmord,
- slagtilfælde (cerebrovaskulær hændelse).

Ikke kendte bivirkninger (hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- tanker om at true andre på livet,
- mani (unormalt stor eller unødvendig entusiasme),
- perikarditis (betændelse i hjertesækken), perikardial effusion [en væskeansamling, der udvikles mellem perikardium (hjertesækken) og selve hjertet],
- ændring i tungens farve.

Bivirkninger hos børn og unge

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret ved kombinationen af dette lægemiddel og et interferon alfa-2b produkt **hos børn og unge**:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal røde blodlegemer (som kan medføre træthed, åndenød, svimmelhed), nedsat antal neutrofiler (der gør barnet mere modtagelig for forskellige infektioner),
- nedsættelse af skjoldbruskkirtlens funktion (hvilket kan gøre dig træt, depressiv, forøge din følsomhed for kulde samt andre symptomer),
- følelse af depression eller irritabilitet, ubehag i maven, utilpashed, humørsvingninger, følelse af søvnighed, besvær med at falde i søvn eller sove igennem, virusinfektion, svaghedsfølelse, diarré, svimmelhed, feber, influenzalignende symptomer, hovedpine, tab af eller øget appetit, vægttab, nedsat vækst (højde og vægt), smerte på højre side af dine ribben, faryngitis (ondt i halsen), kulderystelser, mavesmerter, opkastning,
- tør hud, hårtab, irritation, kløe, muskelsmerter, muskelømhed, smerte i led og muskler, udslæt.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- fald i antallet af celler, der får blodet til at størkne, kaldet blodplader (som kan resultere i at det er lettere at få blå mærker og spontane blødninger),
- forhøjet triglycerid i blodet, forhøjet urinsyre i blodet (som ved urinsur gig), forøgelse af skjoldbruskkirtelfunktionen (hvilket kan give nervøsitet, varmeintolerans og øget svedtendens, vægttab, hjertebanken, rysten),
- agitation, vrede, aggressiv opførsel, adfærdsforstyrrelse, koncentrationsbesvær, følelsesmæssig ustabilitet, besvimelse, følelse af angst eller nervøsitet, følelse af kulde, følelse af forvirring, følelse af rastløshed, følelse af søvnighed, manglende interesse eller opmærksomhed, humør ændringer, smerter, dårlig søvn kvalitet, gå i søvne, selvmordsforsøg, problemer med at sove, usædvanlige drømme, ønske om at skade sig selv,
- bakterieinfektioner, almindelig forkølelse, svampeinfektioner, unormalt syn, tørre eller tårefyldte øjne, øreinfektion, øjenirritation eller -smerte eller -infektion, tab af smagssans, ændringer i din stemme, forkølelsessår, hoste, tandkødsbetændelse, næseblod, næseirritation, mundsmerte, faryngitis (ondt i halsen), hurtig vejrtrækning, luftvejsinfektioner, afskalling af læberne og revner i hjørnerne af munden, åndenød, bihulebetændelse, nysen, sår i munden, ømhed i tungen, tilstoppet eller løbende næse, ondt i svælget, tandpine, tandbyld, tandlidelse, svimmelhed (følelse af at dreje rundt), svaghed,
- brystsmerte, rødmen, palpitationer (dunkende hjerteslag), hurtig hjerterytme,
- abnorm leverfunktion,
- sure opstød, rygsmerte, sengevædning, forstoppelse, gastro-øsofageal eller rektal lidelse, inkontinens, øget appetit, betændelse i membranen i maven og tarmen, maveonde, løs afføring,
- vandladningslidelser, urinvejsinfektion,
- svær, uregelmæssig eller udebleven menstruation, unormal kraftig og forlænget menstruation, lidelser i vagina, inflammation i vagina, testikelsmerter, udvikling af mandlige kropstræk,
- akne, blå mærker, eksem (betændt, rød, kløende og tør hud, i nogle tilfælde med væskende læsioner), øget eller nedsat følsomhed for berøring, øget svedtendens, øgning i muskelbevægelse, ømme muskler, smerte i arme og ben, neglelidelse, følelsesløshed eller prikkende følelse, bleg hud, udslæt med hævede plettede læsioner, rystende hænder, rødmen af huden eller hudlidelser, misfarvning af huden, lysfølsomhed, hudsår, hævelse på grund af væskeophobning, hævede kirtler (hævede lymfeknuder), rysten, tumor (uspecificeret).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- abnorm adfærd, emotionel lidelse, angst, mareridt,
- blødning fra slimhinden i indre øjenlåg, sløret syn, døsigthed, overfølsomhed over for lys, kløende øjne, ansigtssmerter, tandkødsbetændelse,
- brystubehag, besvær med at trække vejret, lungeinfektion, nasal ubehag, lungebetændelse, hiven efter vejret,
- lavt blodtryk,

- forstørret lever,
- smertefuld menstruation,
- kløe ved endetarmen (børneorm eller spoleorm), blæredannende udslæt (helvedesild), nedsat følsomhed over for berøring, muskeltrækninger, smerter i huden, bleghed, afskalning af huden, rødme, hævelse.

Forsøg på at gøre skade på sig selv har også været rapporteret hos voksne, børn og unge.

Dette lægemiddel i kombination med et alfa interferonprodukt kan også forårsage:

- aplastisk anæmi, pure red cell aplasia (en tilstand, hvor kroppen er ophørt med eller har nedsat produktionen af røde blodlegemer). Dette forårsager svær anæmi, og symptomer herpå omfatter usædvanlig træthed og mangel på energi,
- vrangforestilling,
- øvre- og nedre luftvejsinfektion,
- betændelse i bugspytkirtlen,
- kraftigt udslæt, som kan optræde i forbindelse med blærer i mund, næse, øjne og andre slimhindemembraner (erythema multiforme, Stevens Johnson syndrom), toksisk epidermal nekrolyse (blæredannelse og afskalning af det øverste lag af huden).

Følgende bivirkninger er også blevet rapporteret ved kombination af dette lægemiddel og et alfa interferon produkt:

- unormale tanker, høre og se ting som ikke er til stede, ændret mental status, desorientering,
- angioødem (hævede hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, hvilket gør det svært at synke eller trække vejret),
- Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (en autoimmun inflammatorisk sygdom, der påvirker øjne, hud og membraner i øre, hjerne og rygmarg),
- sammentrækning af bronkierne og anafylaksi (en alvorlig allergisk reaktion, der rammer hele kroppen), vedvarende hoste,
- øjenproblemer herunder beskadigelse af nethinden, obstruktion af arterien i nethinden, inflammation af den optiske nerve, hævelse af øjet og nethinde-ekssudater (hvid aflejring på nethinden),
- forstørret mave, halsbrand, problemer med tarmbevægelser eller smertefulde tarmbevægelser,
- akutte overfølsomhedsreaktioner herunder urticaria (nældefeber), blå mærker, intens smerte i arme og/eller ben, smerter i ben eller lår, indskrænket bevægelsesområde, stivhed, sarcoidosis (en sygdom karakteriseret ved vedvarende feber, vægttab, ømme og hævede led, hudlæsion og hævede kirtler).

Dette lægemiddel i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b kan også bevirke:

- mørk, grumset eller unormalt farvet urin,
- vejrtrækningsproblemer, ændringer i den måde dit hjerte slår, brystsmerte, smerte i venstre arm, kæbesmerte,
- bevidstløshed,
- tab af brugsevne, hængende eller tab af kraft i ansigtsmuskler, tab af følesans,
- synstab.

Du eller din plejer skal kontakte lægen omgående, hvis du oplever nogle af disse bivirkninger.

Hvis du er en **voksen patient med både HCV- og hiv-infektion, der får anti-hiv-behandling**, kan samtidig indtagelse af dette lægemiddel og peginterferon alfa øge din risiko for forværring af leverfunktionen (antiretroviral kombinationsbehandling (cART)) og øge risikoen for mælkesyreacidose, leverskader og udvikling af unormaliteter af blodet (nedsat antal røde blodlegemer, der transporterer ilt, visse hvide blodlegemer, der bekæmper infektion og celler, som får blodet til at størkne og som kaldes blodplader) (NRTI).

Hos HCV/hiv co-inficerede patienter, der fik cART, er nedenstående supplerende bivirkninger forekommet ved kombinationen af Rebetol hårde kapsler og peginterferon alfa-2b (ikke listet ovenfor under bivirkninger hos voksne):

- nedsat appetit,
- rygsmerter,

- nedsat antal CD4-lymfocytter,
- ufuldkommen fedtomsætning,
- leverbetændelse,
- smerte i lemmer,
- svamp i mundhulen (trøske),
- unormale laboratorieblodværdier.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Brug ikke lægemidlet uden at tale med din læge eller apotekspersonalet, hvis du bemærker en ændring i udseendet af de hårde kapsler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rebetol indeholder:

- Aktivt stof: Ribavirin 200 mg.
- Øvrige indholdsstoffer: Mikrokrystallinsk cellulose, lactosemonohydrat (40 mg), croscarmellosenatrium og magnesiumstearat. Kapselskallen indeholder gelatine og titandioxid (E 171). Kapselskalprægningen indeholder shellac, propylenglycol (E 1520), ammoniumhydroxid og farvestof (E 132).

Udseende og pakningsstørrelser

Dette lægemiddel er en hvid, uigennemsigtig, hård kapsel mærket med blå tryk.

Lægemidlet fås i forskellige pakningsstørrelser indeholdende 84, 112, 140 eller 168 kapsler a 200 mg til at sluge.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Din læge vil ordinere den pakningsstørrelse, som er bedst til dig.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Rebetol, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@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_czechslovak@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 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
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 B.V.
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
inform_pt@merck.com

România

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rebetol 40 mg/ml oral opløsning ribavirin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebetol
3. Sådan skal du tage Rebetol
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Denne indlægsseddel indeholder information til den pædiatriske patient (et barn eller en ung i alderen 3 til 17 år) eller til hans eller hendes forældre eller værge.

1. Virkning og anvendelse

Rebetol indeholder det aktive stof ribavirin. Dette lægemiddel stopper mangfoldiggørelsen af hepatitis C-virus. Rebetol må ikke tages alene.

Kombinationen af Rebetol og andre lægemidler anvendes til at behandle patienter, som har kronisk hepatitis C (kronisk HCV). Rebetol kan anvendes hos tidligere ubehandlede børn og unge (børn i alderen 3 år og ældre samt unge) uden alvorlig leversygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebetol

Tag ikke Rebetol

Tag ikke Rebetol, hvis noget af gælder sker for dig eller det barn du har ansvar for. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rebetol.

- hvis du er **allergisk** over for ribavirin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis du er **gravid eller planlægger at blive gravid** (se afsnittet "Graviditet og amning").
- hvis du **ammer**.
- hvis du har haft alvorlige **hjerterproblemer** inden for de sidste 6 måneder.
- hvis du har en eller anden form for **blodsygdom**, såsom blodmangel (lavt blodtal), talassæmi, seglcelleanæmi.

Bemærk: Læs afsnittet "Tag ikke" i indlægssedlen for de andre lægemidler, som anvendes sammen med dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er mange alvorlige bivirkninger forbundet med kombinationsbehandling med ribavirin og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Psykiatriske påvirkninger og påvirkninger af centralnervesystemet (såsom depression, selvmordstanker, selvmordsforsøg, aggressiv adfærd osv.). Søg omgående hjælp, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller får selvmordstanker, eller hvis din adfærd ændrer sig. Måske bør du overveje at bede et familiemedlem eller en god ven om at hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din adfærd
- Svære øjensygdomme
- Tand- og tandkødssygdomme: Tand- og tandkødssygdomme er set hos patienter, som er blevet behandlet med Rebetol og peginterferon alfa-2b samtidig. Du skal børste dine tænder grundigt 2 gange dagligt og gå til regelmæssigt tandeftersyn. Nogle patienter kan kaste op. Hvis du gør det, så husk at skylle munden omhyggeligt bagefter
- Nogle børn og unge opnår ikke fuld voksenalder
- Forhøjet hypofysehormon relateret til skjoldbruskkirtlen (TSH) hos børn og unge

Børn og unge

Hvis du har ansvar for et barn, og lægen beslutter ikke at udsætte kombinationsbehandlingen med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b indtil barnet er voksent, er det vigtigt at være opmærksom på, at denne kombinationsbehandling forårsager en væksthæmning, som kan være varig hos nogle patienter.

Derudover er følgende bivirkninger forekommet hos patienter, der tager Rebetol:

Hæmolyse: Rebetol kan medføre nedbrydning af røde blodlegemer, hvilket forårsager anæmi, som kan svække din hjertefunktion eller forværre symptomer på hjertesygdom.

Pancytopeni: Rebetol kan medføre nedsat antal blodplader samt antal af røde og hvide blodlegemer, når det anvendes sammen med peginterferon.

Standardblodprøver vil blive taget for at tjekke dit blod samt nyre- og leverfunktion.

- Blodprøver vil blive taget regelmæssigt for at hjælpe din læge til at vide, om denne behandling virker.
- Afhængigt af resultaterne af disse undersøgelser, kan din læge ændre/tilpasse antallet af hårde kapsler, du eller barnet skal have, ordinere en anden pakningsstørrelse af dette lægemiddel, og/eller ændre varigheden af din behandling.
- Hvis du har eller udvikler alvorlige nyre- eller leverlidelser, vil denne behandling blive stoppet.

Søg **omgående** læge, hvis du udvikler symptomer på en svær allergisk reaktion (såsom vanskeligheder med at trække vejret, hvæsende vejrtrækning eller nældefeber) under denne behandling.

Tal med din læge, hvis du eller barnet du har ansvar for:

- er en kvinde i den **fertile** alder (se afsnittet "Graviditet og amning").
- er en **mand**, og din kvindelige partner er i den fødedygtige alder (se afsnittet "Graviditet og amning").
- tidligere har haft en **hjertelidelse** eller har en hjertesygdom.
- har andre problemer med leveren ud over hepatitis C-infektion.
- har problemer med dine **nyrer**.
- har **hiv-** (humant immundefekt virus) infektion eller nogensinde har haft andre problemer med dit immunsystem.

Se indlægssedlen for (peg)interferon alfa for yderligere information om disse sikkerhedsforhold.

Bemærk: Læs afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" i indlægssedlen for de andre lægemidler, du tager sammen med Rebetol, før du begynder kombinationsbehandlingen.

Brug af anden medicin sammen med Rebetol

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller det barn du har ansvar for bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin:

- azathioprin er et lægemiddel, der undertrykker immunsystemet (immunsuppressivum), og anvendelse af denne medicin i kombination med Rebetol kan øge risikoen for at udvikle alvorlige blodsygdomme.
- Medicin mod hiv (humant immundefekt virus - [nukleosid revers transkriptasehæmmer (NRTI) og/eller anti-retroviral kombinationsbehandling (cART)]):
 - Dette lægemiddel i kombination med alfa interferon og anti-hiv medicin kan øge risikoen for mælkesyreacidose, leversvigt og udvikling af blodabnormiteter (reduktion i antallet af røde blodlegemer (der transporterer ilt), visse hvide blodlegemer (der bekæmper infektioner) og blodkoagulerende celler kaldet blodplader).
 - Med **zidovudin** eller **stavudin** er det ikke sikkert, at dette lægemiddel vil ændre måden, disse lægemidler virker på. Dit blod vil derfor blive undersøgt regelmæssigt for at sikre, at hiv-infektionen ikke forværres. Hvis den forværres, vil din læge beslutte, om din Rebetol-behandling skal ændres. Endvidere kan patienter, der får **zidovudin** med **ribavirin** i kombination **med alfa interferoner** have øget risiko for at udvikle anæmi (lavt antal røde blodceller). Derfor kan brugen af zidovudin og ribavirin i kombination med alfa interferoner ikke anbefales.
 - På grund af risikoen for mælkesyreacidose (ophobning af mælkesyre i kroppen) og pankreatitis kan brugen af **ribavirin** og **didanosin** ikke anbefales, og brugen af **ribavirin** og **stavudin** skal undgås.
 - Patienter med både hiv- og HCV-infektion med fremskreden leversygdom, der tager cART, kan have øget risiko for forværring af leverfunktionen. Tilføjelse af behandling med en alfa interferon alene eller i kombination med ribavirin kan øge risikoen i denne patientundergruppe.

Bemærk: Læs afsnittet ”Brug af anden medicin” i indlægssedlen for de andre lægemidler, der anvendes sammen med Rebetol, før du begynder kombinationsbehandlingen med dette lægemiddel.

Graviditet og amning

Hvis du er **gravid**, må du ikke tage dette lægemiddel. Lægemidlet kan være meget skadeligt for dit ufødte barn (foster).

Både kvindelige og mandlige patienter skal tage **særlige forholdsregler** i forbindelse med deres seksuelle aktivitet for at undgå graviditet:

- **Piger** eller **kvinder** i den fertile alder:
Du skal have en negativ graviditetstest før behandlingen, hver måned under behandlingen og i 9 måneder efter, behandlingen er stoppet. Du skal bruge sikker prævention under behandlingen og i 9 måneder efter sidste dosis. Dette skal du tale med din læge om.
- **Mænd:**
Hav ikke samleje med en gravid kvinde, medmindre du **bruger kondom**. Dette vil reducere muligheden for, at ribavirin efterlades i kvindens krop.
Hvis din kvindelige partner ikke er gravid i øjeblikket, men er i den fertile alder, skal hun testes for graviditet hver måned under behandlingen og i 6 måneder efter, behandlingen er stoppet. Du eller din kvindelige partner skal bruge sikker prævention i den periode, du tager Rebetol og i 6 måneder efter, behandlingen er stoppet. Dette kan diskuteres med din læge (se afsnittet ”Tag ikke Rebetol”).

Hvis du er kvinde og **ammer**, må du ikke tage dette lægemiddel. Afbryd amning, før du begynder at tage Rebetol.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke din evne til at køre bil eller betjene maskiner, men andre lægemidler anvendt i kombination med Rebetol kan påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Kør

derfor ikke bil og arbejde ikke med værktøj eller maskiner, hvis du bliver døsigt, søvntig eller desorienteret af denne behandling.

Rebetol indeholder benzylalkohol (E 1519)

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg benzylalkohol pr. ml.

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du har en lever- eller nyresygdom. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”).

Rebetol indeholder propylenglycol (E 1520)

Dette lægemiddel indeholder 100,3 mg propylenglycol pr. ml.

Rebetol indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 23,8 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt) pr. daglig dosis. Dette svarer til 1,19% af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Rebetol indeholder natriumbenzoat (E 211)

Dette lægemiddel indeholder 1 mg natriumbenzoat pr. ml.

Rebetol indeholder sorbitol (E 420)

Dette lægemiddel indeholder 142 mg sorbitol pr. ml. Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig, at du (eller dit barn) har intolerance over for nogle sukkerarter eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge, før du (eller dit barn) tager eller får dette lægemiddel.

Rebetol indeholder saccharose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du **ikke tåler visse sukkerarter**. Saccharose kan være skadeligt for tænderne.

3. Sådan skal du bruge Rebetol

Generel information omkring brugen af dette lægemiddel:

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tag ikke mere end den anbefalede dosis og tag medicinen så længe som foreskrevet.

Din læge har bestemt den korrekte dosis af dette lægemiddel på basis af din eller barnets vægt.

Brug til børn og unge

Dosering til børn over 3 år og unge afhænger af, hvor meget patienten vejer, og hvilken medicin der anvendes i kombinationsbehandlingen. Den anbefalede dosis af Rebetol i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b er vist i nedenstående tabel.

Rebetol oral opløsning		
Almindelig dosering som skal anvendes med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b til børn over 3 år og unge		
Hvis patienten vejer så mange kg	Afmål og indgiv denne dosis	
	Morgendosis	Aftendosis
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

Rebetol oral opløsning		
Almindelig dosering som skal anvendes med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b til børn over 3 år og unge		
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. Afmåling:

Du kan afmåle dosen med den vedlagte orale doseringsprøjte.

Den orale plastik doseringsprøjte består af to dele, en uigennemsigtig tromle, og en hvid stempelstang, der passer ind i tromlen. Stangen er markeret med 0,5 ml markeringer startende ved 1,5 ml (øverst på toppen af stangen) og sluttende ved 10 ml.



A. Indfør den samlede doseringsprøjte i flasken af Rebetol oral opløsning.



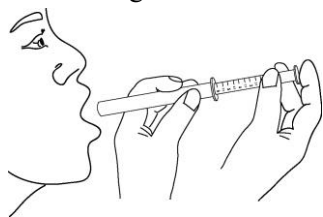
B. Mens du holder spidsen i væsken, trækkes stangen ud. Mens opløsningen fylder sprøjten, vil du se tallene på stangen gå op, såsom 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml, etc.

Bemærk: Din læge kan have ændret mængden baseret på de seneste testresultater.

C. Træk stangen ud, indtil du kan læse det korrekte antal ml for den dosis, du afmåler.

D. Tag den orale sprøjte ud af flasken og kontroller, at den korrekte mængde synes i bunden af sprøjten. Hvis du har for meget eller for lidt, så prøv igen indtil du har den korrekte mængde.

2. Levering:

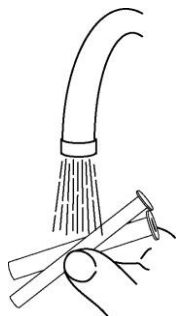


Prøv at undgå, at den orale sprøjte rører indersiden af munden.

Hold sprøjten op til din mund og frigiv dosis ind i munden (eller munden hos den patient, du tager dig af) ved at trykke stangen ind.

Synk dosis.

3. Skylning:



Hvis sprøjten rører indersiden af munden, så skyl den med vand, før den indføres i flasken igen. Sprøjten bør skylles med vand efter hver anvendelse for at undgå klæbrighed.

4. Tag al din medicin:

Tag eller indgiv den foreskrevne dosis gennem munden om morgenen og aftenen, til et måltid.

Bemærk: Dette lægemiddel anvendes i kombination med andre lægemidler mod hepatitis C virus-infektion. For fuldstændig information læs afsnittet "Sådan skal du bruge" i indlægssedlen for de andre lægemidler, du tager sammen med Rebetol.

Hvis du har taget for meget Rebetol

Fortæl det til din læge eller apotekspersonalet så hurtigt som muligt.

Hvis du har glemt at tage Rebetol

Tag/giv den manglende dosis så hurtigt som muligt samme dag. Hvis der er gået en hel dag, skal du tale med din læge. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel, der er anvendt i kombination med andre lægemidler, kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Selvom ikke alle bivirkningerne forekommer, kan de kræve lægelig behandling, hvis de forekommer.

Bivirkningerne angivet i dette afsnit er primært set, når ribavirin er blevet anvendt i kombination med lægemidler, der indeholder interferon.

Se også indlægssedlerne for de øvrige lægemidler, som anvendes i kombination med ribavirin for information om bivirkningerne for disse lægemidler.

Kontakt din læge omgående, hvis du oplever nogle af følgende bivirkninger, der kan forekomme under kombinationsbehandling med andre lægemidler:

- brystsmerte eller vedvarende hoste, ændringer i måden, dit hjerte slår på, besvimelse,
- forvirring, nedtrykthed, selvmordstanker eller aggressiv opførsel, selvmordsforsøg, tanker om at true andre på livet,
- følelseløshed eller prikkende fornemmelse,
- besvær med at sove, tænke eller koncentrere sig,
- kraftige mavesmerter, sort eller tjærelignende afføring, blod i afføring eller urin, smerter i nederste del af ryggen eller siden,

- smertefuld eller vanskelig vandladning,
- alvorlig blødning fra din næse,
- feber eller kulderystelser begyndende efter nogle få ugers behandling,
- problemer med synet eller hørelsen,
- kraftig hududslæt eller rødme.

Børn og unge

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med kombinationen af dette lægemiddel og et alfa interferon-2b produkt **hos børn og unge**:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- fald i antallet af røde blodlegemer (som kan medføre træthed, åndenød, svimmelhed), fald i neutrofiler (der gør dig mere modtagelig for forskellige infektioner),
- nedsættelse af skjoldbruskkirtlens funktion (hvilket kan gøre dig træt, depressiv, forøge din følsomhed for kulde samt andre symptomer),
- følelse af nedtrykthed eller irritabilitet, ubehag i maven, utilpashed, humørsvingninger, følelse af søvnighed, besvær med at falde i søvn eller sove igennem, virusinfektion, svaghedsfølelse,
- diarré, svimmelhed, feber, influenzalignende symptomer, hovedpine, tab af eller øget appetit, vægttab, nedsat vækstrate (højde og vægt), smerte på højre side af dine ribben, faryngitis (ondt i halsen), kulderystelser, mavesmerte, opkastning,
- tør hud, hårtab, irritation, kløe, muskelsmerter, muskelømhed, smerte i led og muskler, udslæt.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- fald i antallet af celler, der får blodet til at størkne, kaldet blodplader (hvilket kan resultere i, at det er lettere at få blå mærker og spontane blødninger),
- forhøjet triglycerid i blodet, forhøjet urinsyre i blodet (som ved urinsur gigt), forøgelse af skjoldbruskkirtelfunktionen (hvilket kan give nervøsitet, varmeintolerans og øget svedtendens, vægttab, hjertebanken, rysten),
- agitation, vrede, aggressiv opførsel, adfærdsforstyrrelse, koncentrationsbesvær, følelsesmæssig ustabilitet, besvimelse, følelse af angst eller nervøsitet, følelse af kulde, følelse af forvirring, følelse af rastløshed, følelse af søvnighed, manglende interesse eller opmærksomhed, humør ændringer, smerter, dårlig søvn kvalitet, gå i søvne, selvmordsforsøg, problemer med at sove, usædvanlige drømme, ønske om at skade sig selv,
- bakterieinfektioner, almindelig forkølelse, svampeinfektioner, unormalt syn, tørre eller tårefyldte øjne, øreinfektion, øjenirritation eller -smerte eller -infektion, tab af smagssans, ændringer i din stemme, forkølelæssår, hoste, tandkødsbetændelse, næseblod, næseirritation, mundsmerte, faryngitis (ondt i halsen), hurtig vejrtrækning, luftvejsinfektioner, afskalling af læberne og revner i hjørnerne af munden, åndenød, bihulebetændelse, nysen, sår i munden, ømhed i tungen, tilstoppet eller løbende næse, ondt i hals, tandpine, tandbyld, tandlidelse, svimmelhed (følelse af at dreje rundt), svaghed,
- brystsmerte, rødmen, hjertebanken, hurtig hjerterytme,
- abnorm leverfunktion,
- sure opstød, rygsmerte, sengevædning, forstoppelse, gastro-øsofageal eller rektal lidelse, inkontinens, øget appetit, betændelse i membranen i maven og tarmen, maveonde, løse afføring,
- vandladningslidelser, urinvejsinfektion,
- svær, uregelmæssige eller udebleven menstruation, unormal kraftig og forlænget menstruation, lidelser i vagina, inflammation i vagina, testikelsmerte, udvikling af mandlige kropstræk,
- akne, blå mærker, eksem (betændt, rød, kløende og tør hud, i nogle tilfælde med væskende læsioner), øget eller nedsat følsomhed for berøring, øget svedtendens, øgning i muskelbevægelse, ømme muskler, smerte i arme og ben, neglelidelse, følelsesløshed eller prikkende følelse, bleg hud, udslæt med hævede plettede læsioner, rystende hænder, rødmen af huden eller hudlidelser, misfarvning af huden, lysfølsomhed, hudsår, hævelse på grund af væskeophobning, hævede kirtler (hævede lymfeknuder), rysten, tumor (uspecificeret).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- abnorm adfærd, emotionel lidelse, angst, mareridt,

- blødning fra slimhinden i indre øjenlåg, sløret syn, døsigthed, overfølsomhed overfor lys, kløende øjne, ansigtssmerte, tandkødsbetændelse,
- brystubehag, besvær ved at trække vejret, lungeinfektion, nasal ubehag, lungebetændelse, hiven efter vejret,
- lavt blodtryk,
- forstørret lever,
- smertefuld menstruation,
- kløe ved endetarmen (børneorm eller spoleorm), blæredannende udslæt (helvedesild), nedsat følsomhed overfor berøring, muskeltrækninger, smerter i huden, bleghed, afskalning af huden, rødme, hævelse.

Voksne

Brug af ribavirin i kombination med direkte virkende antivirale lægemidler:

Når dette lægemiddel blev anvendt i kombination med andre lægemidler til behandling af hepatitis C (også kaldet direkte virkende antivirale lægemidler) i studier med voksne, var de hyppigst rapporterede bivirkninger forbundet med dette lægemiddel: anæmi (lavt niveau af røde blodlegemer), kvalme, opkastning, træthed, udmattelse, insomni (søvnbesvær), hoste, åndenød, kløe og udslæt.

Følgende yderligere *bivirkninger* er set med kombinationen af dette lægemiddel og et alfa-interferonprodukt **hos voksne, men ikke hos børn**:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- fald i visse hvide blodlegemer kaldet leukocytter der hjælper med at bekæmpe infektion, forhøjet blodsukker, lavt calciumniveau i blodet,
- hukommelsestab, gråd, blødende tandkød, svimmelhed, vrede, nedsat hukommelse, mental lidelse,
- hjertemislyd (unormal lyd af hjerteslag), vejrtrækningsbesvær, lavt eller højt blodtryk,
- sløret syn, ændring i hørelse, ringen for ørerne, ørepine, oppustet, brændende fornemmelse på tungen, ændret smagssans, tab af smagssansen, tør mund, migræne, hoste uden slim, tørst,
- unormal urin, øget vandladning,
- irriteret tyktarm, irritation i prostatakirtlen, luft i tarmene (prut),
- gulsot (gul hud)
- lidelse i æggestokkene, brystsmerte, manglende sexlyst eller manglende evne til at gennemføre samleje, erektilproblemer,
- unormal hårstruktur, arthritis, psoriasis, muskelspasmer, hævede eller opsvulmede hænder og ankler, hævet ansigt, usikker gang, forstyrrelse i vandbalancen.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- at høre eller se billeder, der ikke er til stede,
- hjerteanfald, panikanfald,
- overfølsomhedsreaktion overfor medicinen,
- betændelse i bugspytkirtlen, knoglesmerte, diabetes mellitus (sukkersyge),
- muskelsvaghed.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- anfald (kramper),
- lungebetændelse,
- reumatoid arthrit, nyreproblemer,
- mørk eller blodig afføring, intense mavesmerter,
- sarkoidose (en sygdom karakteriseret ved længerevarende feber, væggtab, ledsmerter og -opsvulmen, hudskader og hævede kirtler)
- vaskulitis.

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- selvmord,
- slagtilfælde (cerebrovaskulær hændelse).

Ikke kendte bivirkninger (hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- tanker om at true andre på livet,
- mani (unormalt stor eller unødvendig entusiasme)
- perikarditis (betændelse i hjertesækken), perikardial effusion [en væskeansamling, der udvikles mellem perikardium (hjertesækken) og selve hjertet],
- ændring i tungens farve.

Forsøg på at gøre skade på sig selv har også været rapporteret hos voksne, børn og unge.

Dette lægemiddel i kombination med et alfa interferonprodukt kan også forårsage:

- aplastisk anæmi, pure red cell aplasia (en tilstand, hvor kroppen er ophørt med eller har nedsat produktionen af røde blodlegemer). Dette forårsager svær anæmi, og symptomer herpå omfatter usædvanlig træthed og mangel på energi,
- vrangforstillinger,
- øvre- og nedre luftvejsinfektion,
- betændelse i bugspytkirtlen,
- kraftigt udslæt, som kan optræde i forbindelse med blærer i mund, næse, øjne og andre slimhindemembraner (erythem multiforme, Stevens Johnson syndrom) og toksisk epidermal nekrolyse (blæredannelse og afskalning af det øverste lag af huden).

De følgende bivirkninger er også blevet rapporteret ved kombination af dette lægemiddel og et alfa interferon produkt:

- unormale tanker, høre og se ting som ikke er til stede, ændret mental status, desorientering,
- angioødem (hævede hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, hvilket gør det svært at synke eller trække vejret),
- Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (en autoimmun inflammatorisk sygdom, der påvirker øjne, hud og membraner i øret, hjerne og rygmarv),
- sammentrækning af bronkierne og anafylaksi (en alvorlig allergisk reaktion der rammer hele kroppen), vedvarende hoste,
- øjenproblemer herunder beskadigelse af nethinden, obstruktion af arterien i nethinden, inflammation af den optiske nerve, hævelse af øjet og nethinde-ekssudater (hvid aflejring på nethinden),
- forstørret mave, halsbrand, problemer med tarmbevægelser eller smertefulde tarmbevægelser,
- akutte overfølsomhedsreaktioner herunder urticaria (nældefeber), blå mærker, intens smerte i arme og/eller ben, smerter i ben eller lår, indskrænket bevægelsesområde, stivhed, sarcoidosis (en sygdom karakteriseret ved vedvarende feber, vægttab, ømme og hævede led, hudlæsion og hævede kirtler).

Dette lægemiddel i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b kan også bevirke:

- mørk, grumset eller unormalt farvet urin,
- vejrtrækningsproblemer, ændringer i den måde dit hjerte slår, brystsmerte, smerte i venstre arm, kæbesmerte,
- bevidstløshed,
- tab af brugsevne, hængende eller tab af kraft i ansigtsmuskler, tab af følesans,
- synstab.

Du eller din plejer skal kontakte lægen omgående, hvis du oplever nogle af disse bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned. Når flasken er blevet åbnet, kan den orale opløsning anvendes i en måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Brug ikke lægemidlet uden at tale med din læge eller apotekspersonalet, hvis du bemærker en ændring i udseendet af opløsningen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rebetol indeholder:

- Aktivt stof: Ribavirin 40 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumcitrat, citronsyre, vandfri, natriumbenzoat (E 211), glycerol, saccharose, sorbitol, flydende (krystalliserende) (E 420), propylenglycol (E 1520), vand, rensset, naturlig og kunstig tyggegummismag indeholdende benzylalkohol (E 1519) og propylenglycol.

Udseende og pakningsstørrelser

Denne opløsning er emballeret i 118 ml ravgule glasflasker indeholdende 100 ml oral opløsning. En 10 ml oral doseringssprøjte er vedlagt for at afmåle dosis.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Rebetol, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +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
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 0)
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 B.V.
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
inform_pt@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 (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)

Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.