

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebetol 200 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg ribaviriinia.

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 40 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli)

Valkoisia, läpinäkymättömiä ja merkitty sinisellä merkintämusteella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rebetol on tarkoitettu yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa kroonisen C-hepatiitin hoitoon aikuisille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Rebetol on tarkoitettu yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa kroonisen C-hepatiitin hoitoon pediatriisille potilaille (3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille), jotka eivät ole aikaisemmin saaneet hoitoa ja joilla maksa ei ole dekompensoitunut (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen C-hepatiitin hoitoon.

Annostus

Rebetolia on käytettävä yhdistelmähoitona kuten kohdassa 4.1 on kuvattu.

On tarpeen tutustua yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin, joissa on näiden valmisteiden määräämiseen liittyviä lisätietoja ja tietoja annossuosituksista, kun näitä valmisteita annetaan yhdessä Rebetolin kanssa.

Rebetol-kapselit otetaan suun kautta päivittäin kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

Aikuiset

Rebetolin suositeltu annos ja hoidon kesto riippuvat potilaan painosta ja yhdistelmässä käytettävästä lääkevalmisteesta. Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Jos erityistä annossuositusta ei ole annettu, on käytettävä seuraavaa annosta:

Potilaan paino: < 75 kg = 1000 mg ja > 75 kg = 1200 mg.

Pediatriiset potilaat

Tietoja alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidosta ei ole saatavilla.

Huom: Jos potilas painaa alle 47 kg tai ei kykene nielemään kapseleita, katso Rebetol 40 mg/ml oraaliuoksen valmisteyhteenvetoa.

Rebetol-valmisteen annostus lapsille ja nuorille lasketaan potilaan painon mukaan. Esimerkiksi yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa käytettäessä annostus painon mukaan on esitetty **taulukossa 1**. Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin, sillä jotkin yhdistelmähoito-ohjeet eivät noudata **taulukossa 1** esitettyä Rebetolin annostusohjetta.

Taulukko 1 Rebetol-annos pediatriksille potilaille painon mukaan käytettäessä yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa		
Potilaan paino (kg)	Päivittäinen Rebetol-annos	200 mg:n kapselien lukumäärä
47–49	600 mg	3 kapselia ^a
50–65	800 mg	4 kapselia ^b
> 65	Katso annossuositukset aikuisille	

^a1 aamuisin, 2 iltaisin

^b2 aamuisin, 2 iltaisin

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Annoksen muuttaminen aikuisilla

Rebetol-annoksen pienentäminen riippuu Rebetolin aloitusannostuksesta, joka riippuu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävästä lääkevalmisteesta.

Jos potilaalle ilmaantuu vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy Rebetoliin, Rebetol-annosta on muutettava tai Rebetol-hoito on keskeytettävä tarpeen mukaan, kunnes haittavaikutus lievittyy tai sen vaikeusaste pienenee.

Taulukossa 2 esitetään ohjeet annoksen muuttamiselle ja hoidon keskeyttämiselle potilaan hemoglobiinipitoisuuden, sydänstatusen ja konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuden perusteella.

Taulukko 2 Haittavaikutusten hoito		
Laboratorioarvot	Pienennä Rebetol-annosta*, jos:	Keskeytä Rebetol-hoito, jos:
Hemoglobiini potilailla, joilla ei ole sydänsairautta	< 10 g/dl (< 100 g/l)	< 8,5 g/dl (< 85 g/l)
Hemoglobiini: Potilaat, joiden anamneesissa vakaa sydänsairaus	Hemoglobiiniarvon lasku ≥ 2 g/dl (≥ 20 g/l) 4 viikon aikana missä tahansa hoidon vaiheessa (pysyvä annoksen pienennys)	< 12 g/dl (< 120 g/l) huolimatta 4 viikon hoidosta pienennetyllä annoksella
Bilirubiini – konjugoitumaton	> 5 mg/dl (> 85 μ mol/l)	> 4 mg/dl (> 68 μ mol/l) (aikuiset)

* Potilailla, jotka saavat Rebetolia annoksella 1000 mg (< 75 kg) tai 1200 mg (> 75 kg), annos pienennetään 600 mg:aan vuorokaudessa (annetaan yhtenä 200 mg:n kapselina aamulla ja kahtena 200 mg:n kapselina illalla). Jos poikkeavat arvot palautuvat normaaleiksi, Rebetol-hoito voidaan aloittaa uudelleen 600 mg:n vuorokausiannoksella ja annosta voidaan suurentaa 800 mg:aan vuorokaudessa hoitavan lääkärin harkinnan mukaan. Paluu suurempiin annoksiin ei kuitenkaan ole suositeltavaa.

Potilailla, jotka saavat Rebetolia annoksella 800 mg (< 65 kg) – 1000 mg (65–80 kg) – 1200 mg (81–105 kg) tai 1400 mg (> 105 kg), Rebetolin annosta pienennetään ensimmäisellä kerralla 200 mg/vrk (lukuun ottamatta 1400 mg:n annoksen saavia potilaita, joilla annosta pienennetään 400 mg/vrk). Tarvittaessa Rebetolin annosta pienennetään toisen kerran vielä 200 mg/vrk. Potilaat, joilla Rebetolin annos on pienennetty 600 mg:aan vuorokaudessa, ottavat yhden 200 mg:n kapselin aamulla ja kaksi 200 mg:n kapselia illalla.

Jos potilaalle ilmaantuu vakava haittavaikutus, joka saattaa liittyä yhdessä Rebetolin kanssa käytettäviin lääkevalmisteisiin, tutustu näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoihin, sillä jotkin yhdistelmähoito-ohjeet eivät noudata Rebetol-annoksen muuttamista ja/tai Rebetol-hoidon lopettamista koskevia **taulukossa 2** kuvattuja ohjeita.

Annoksen muuttaminen pediatriisilla potilailla

Pediatriisilla potilailla, joilla ei ole sydänsairautta, annoksen pienentämisessä noudatetaan samoja ohjeita kuin aikuisilla potilailla, joilla ei ole sydänsairautta, ottamalla huomioon hemoglobiiniarvot (**taulukko 2**).

Pediatriisista potilaista, joilla on sydänsairaus, ei ole tietoja (ks. kohta 4.4).

Taulukossa 3 esitetään ohjeet hoidon keskeyttämiselle potilaan konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuden perusteella.

Taulukko 3 Haittavaikutusten hoito	
Laboratorioarvot	Keskeytä Rebetol-hoito, jos:
Bilirubiini – konjugoitumaton	> 5 mg/dl (> 85 µmol/l) (> 4 viikon ajan) (lapset ja nuoret, jotka ovat saaneet interferoni alfa-2b:tä) tai > 4 mg/dl (> 68 µmol/l) (> 4 viikon ajan) (lapset ja nuoret, jotka ovat saaneet peginterferoni alfa-2b:tä)

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Rebetolin farmakokinetiikka ei ole merkittävästi iästä riippuvainen. Kuten nuoremmillakin potilailla, munuaisten toiminta on määritettävä ennen Rebetol-hoidon aloittamista (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat (3 vuotta täyttäneet lapset ja nuoret)

Rebetolia voidaan käyttää yhdistelmänä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa (ks. kohta 4.4). Rebetolin lääkemuo-to valitaan potilaan yksilöllisten ominaisuuksien mukaan.

Ribaviriinin turvallisuutta ja tehoa yhdessä virusspesifisten lääkkeiden kanssa näiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa esitettyihin muihin yhdistelmähoitoa koskeviin annossuosituksiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rebetolin farmakokinetiikka on muuttunut potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jolloin kreatiniinipuhdistuma alenee (ks. kohta 5.2). Siksi on suositeltavaa, että kaikilta potilailta määritetään munuaisten toiminta ennen Rebetol-hoidon aloittamista. Aikuisille potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/minuutti), annetaan vuorotellen 200 mg:n ja 400 mg:n vuorokausiannoksia. Aikuisille potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/minuutti), ja potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (End Stage Renal Disease, ESRD) tai jotka saavat hemodialyysihoitoa, annetaan Rebetolia 200 mg vuorokaudessa. **Taulukossa 4** on esitetty ohjeet annoksen muuttamiselle potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti anemian kehittymisen varalta. Annoksen muuttamisesta munuaisten vajaatoimintaa sairastaville pediatriisille potilaille ei ole tietoja saatavilla.

Taulukko 4 Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi aikuisilla potilailla	
Kreatiniinipuhdistuma	Rebetol-annos (vuorokaudessa)
30–50 ml/min	Vuorotellen joka toinen päivä annettavat annokset, 200 mg ja 400 mg
Alle 30 ml/min	200 mg vuorokaudessa
Hemodialyysi (ESRD)	200 mg vuorokaudessa

Maksan vajaatoiminta

Rebetolin ja maksan toiminnan välillä ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.2). Käytettäessä potilaille, joilla on dekompensoitunut kirroosi, on tutustuttava yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Antotapa

Rebetol otetaan suun kautta ruuan kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 5.3). Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa aloittaa Rebetol-hoitoa ennen kuin raskauden mahdollisuus on suljettu pois testeillä ennen hoidon aloittamista.
- Imetys.
- Aiempi vaikea sydänsairaus, mukaan lukien epävakaa tai kontrolloimaton sydänsairaus, viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana (ks. kohta 4.4).
- Hemoglobiнопатiat (esim. talassemia, sirppisoluanemia).

Katso Rebetolin kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden vasta-aiheet niiden valmisteyhteenvedoista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rebetolia on käytettävä yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 5.1).

Katso lisätietoja jäljempänä lueteltujen haittavaikutusten seurantaan ja hoitoon liittyvistä suosituksista ennen hoidon aloittamista ja muista (peg)interferoni alfaan liittyvistä varotoimista (peg)interferoni alfan valmisteyhteenvedosta.

Rebetolin yhdistelmähoitoon (peg)interferoni alfan kanssa liittyy useita vakavia haittavaikutuksia. Näitä ovat

- vaikeat psyykkiset ja keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset (kuten masennus, itsetuhoajatukset, itsemurhayritys ja aggressiivinen käyttäytyminen)
- lapsilla ja nuorilla kasvun hidastuminen, joka saattaa joillakin potilailla olla korjautumaton
- kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) määrän kasvu lapsilla ja nuorilla
- vaikeat silmäsairaudet
- hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat.

Pediatriset potilaat

Kun päätetään olla lykkäämättä yhdistelmähoitoa peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa aikuisiälle, on tärkeää ottaa huomioon, että tämä yhdistelmähoito on hidastanut kasvua, ja kasvun hidastuminen on joillakin potilailla ollut korjautumatonta. Hoitopäätös on tehtävä tapauskohtaisesti.

Hemolyysi

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin Rebetolia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai

interferoni alfa-2b:n kanssa, havaittiin enintään 14 %:lla aikuisista potilaista ja 7 %:lla lapsista ja nuorista potilaista hemoglobiiniarvojen laskevan alle 10 g:aan/dl (100 g:aan/l). Vaikka Rebetolilla ei ole suoria kardiovaskulaarisia vaikutuksia, Rebetol-hoitoon liittyvä anemia saattaa heikentää sydämen toimintaa ja/tai voimistua sepelvaltimotaudin oireita. Rebetolia on tämän vuoksi annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin todettu sydänsairaus (ks. kohta 4.3). Sydämen tila on arvioitava ennen hoidon aloittamista, ja sitä on seurattava kliinisesti hoidon aikana. Mikäli sydämen tila heikkenee, hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.2).

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänsairaus, tulisi ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista tai nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Teratogeeninen riski

Ennen Rebetol-hoidon aloittamista lääkärin on kerrottava kattavasti sekä mies- että naispotilaille Rebetolin teratogeenisesta riskistä, tehokkaan ja jatkuvan ehkäisyn välttämättömyydestä, ehkäisymenetelmien pettämisen mahdollisuudesta ja mahdollisista seurauksista, jos raskaus alkaa Rebetol-hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.6). Katso raskauden laboratorioseuranta kohdasta Laboratoriokokeet.

Akuutti yliherkkyys

Jos potilaalle kehittyä akuutti yliherkkyysreaktio (esim. urtikaria, angioedeema, keuhkoputkien supistuma, anafylaksi), Rebetolin anto on keskeytettävä välittömästi ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava. Hoitoa ei ole tarpeen keskeyttää ohimenevän ihottuman vuoksi.

Maksan toiminta

Potilaita, joille kehittyä hoidon aikana merkittävää maksan toiminnan poikkeavuutta, on seurattava tarkoin. Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoissa esitettyihin hoidon keskeyttämistä tai annoksen muuttamista koskeviin suosituksiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rebetolin farmakokinetiikka muuttui potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö, koska näennäinen puhdistuma on näillä potilailla pienentynyt. Siksi on suositeltavaa määrittää kaikkien potilaiden munuaisten toiminta ennen Rebetol-hoidon aloittamista. Kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman ribaviiripitoisuudet ovat huomattavasti kohonneet, joten Rebetol-annoksen muuttaminen on suositeltavaa aikuisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/minuutti. Annoksen muuttamisesta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatriisilla potilailla ei ole tietoja saatavilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Hemoglobiinipitoisuuksia on seurattava tarkoin hoidon aikana ja tarvittaessa on ryhdyttävä korjaaviin toimenpiteisiin (ks. kohta 4.2).

Mahdollisuus immunosuppression pahenemiseen

Pansytopeniaa ja luuydinlamaa on raportoitu kirjallisuudessa kun peginterferonia ja Rebetolia on annettu yhdessä atsatiopriinin kanssa. Raportoidut tapaukset ilmenivät 3–7 viikkoa yhdistelmän ottamisen jälkeen. Tämä luuydintoksisuus oli palautuvaa ja hävisi 4–6 viikon kuluttua lääkähoidon keskeyttämisen jälkeen (HCV:n antiviraalinen hoito yhdessä atsatiopriinin kanssa) eikä uusiutunut kummallakaan lääkkeellä kun niitä annettiin myöhemmin monoterapiana (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Mitokondriotoksisuus ja maitohappoasidoosi:

Varovaisuutta tulee noudattaa HIV-positiivisilla HCV-tartunnan saaneilla potilailla, joita hoidetaan nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjällä (NRTI) (erityisesti ddI ja d4T) yhdistettynä interferoni alfa/ribaviriini -hoitoon. Lääkärin tulee huolellisesti seurata mitokondriotoksisuuden ja maitohappoasidoosin merkkejä HIV-positiivisilta henkilöiltä, jotka saavat NRTI-hoitoa samanaikaisesti Rebetolin kanssa. Katso lisätietoja kohdasta 4.5.

Maksan dekompenzaatio samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla on edennyt kirroosi

Potilailla, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmä lääkehoitoa (cART-hoito, combined anti-retroviral therapy), saattaa maksan dekompenzaation ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla muita lähtötilanteessa huomioitavia tekijöitä, jotka saattavat olla yhteydessä lisääntyneeseen maksan dekompenzaation vaaraan, ovat didanosinihoito sekä kohonnut seerumin bilirubiinipitoisuusarvo.

Samanaikaista infektiota sairastavia potilaita, jotka saavat sekä antiretroviraalista hoitoa että hepatiittihoitoa, pitää tarkkailla huolellisesti määrittäen heidän Child-Pugh-arvonsa hoidon aikana. Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa esitettyihin hoidon keskeyttämistä tai annoksen muuttamista koskeviin suosituksiin. Jos potilaan tila etenee maksan dekompenzaation, pitää hepatiittihoito lopettaa välittömästi ja antiretroviraalinen hoito arvioida uudelleen.

Hematologiset poikkeamat samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saavat peginterferoni alfa-2b/ribaviriini- ja cART-hoitoa, saattaa hematologisten poikkeamien (kuten neutropenian, trombosytopenian ja anemian) riski lisääntyä verrattuna potilaisiin, joilla on pelkästään HCV-infektio. Vaikka suurin osa hematologisista poikkeamista saadaan hallintaan annosta pienentämällä, hematologisten parametrien tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2 sekä alla kappale ”Laboratoriokokeet” ja kohta 4.8).

Potilailla, jotka saavat Rebetolia ja tsidovudiinia, anemian riski on lisääntynyt. Rebetolin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla alhaiset CD4-määrät

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavista potilaista, joilla CD4-määrä on alle 200 solua/ μ l, on vain rajoitetusti tehoon ja turvallisuuteen liittyvää tietoa (N = 25). Varovaisuutta pitää siten noudattaa, kun hoidetaan potilaita, joilla on alhaiset CD4-määrät.

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien retroviruslääkkeiden valmisteyhtenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista Rebetolin kanssa.

Laboratoriokokeet

Tavanomaiset verikokeet, veren kemialliset testit (täydellinen verenkuvaa [TVK] ja erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, seerumin kreatiniini, maksan toimintakokeet, virtsahappo) ja raskaustesti pitää tehdä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Hyväksyttävät lähtöarvot, joita voidaan käyttää ohjearvoina ennen Rebetol-hoidon aloittamista, ovat:

- Hemoglobiini Aikuiset: ≥ 12 g/dl (≥ 120 g/l) (naiset), ≥ 13 g/dl (≥ 130 g/l) (miehet)
Lapset ja nuoret: ≥ 11 g/dl (≥ 110 g/l) (tytöt), ≥ 12 g/dl (≥ 120 g/l) (pojat)

Laboratoriomääritykset on tehtävä hoitoviikoilla 2 ja 4, ja tämän jälkeen ajoittain, silloin kun se on kliinisesti tarpeen. HCV-RNA pitää mitata ajoittain hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Virtsahappo saattaa lisääntyä Rebetol-hoidon aikana hemolyysistä johtuen. Siksi kihdin mahdollista

kehittymistä pitää seurata huolellisesti siihen taipuvaisilla potilailla.

Laktoosi

Yksi Rebetol-kapseli sisältää 40 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

In vitro -tutkimuksissa, joissa käytettiin sekä ihmisen että rotan maksan mikrosomipreparaatteja, ei havaittu merkkejä Rebetolin sytokromi P450-entsyymivälitteisestä metaboliasta. Rebetol ei inhiboi sytokromi P450-entsyymejä. Toksisuustutkimuksissa ei ollut merkkejä, että Rebetol indusoi maksaentsyymejä. Siten P450-entsyymivälitteisten interaktioiden mahdollisuus on vähäinen.

Koska Rebetol estää inosiinihapon dehydrogenaasia, se voi häiritä atsatiopriinin metaboliaa johtaen mahdollisesti 6-metyylitioinosiinimonofosfaatin (6-MTIMP) kertymiseen. Ilmiö on liitetty luuydintoksisuuteen atsatiopriinilla hoidetuilla potilailla. Pegyloitujen alfainterferonien ja Rebetolin käyttöä yhdessä atsatiopriinin kanssa tulisi välttää. Yksilöllisissä tapauksissa, joissa Rebetolin ja atsatiopriinin yhteiskäytöstä saatava hyöty arvioidaan mahdollista riskiä suuremmaksi, atsatiopriinin annon yhteydessä suositellaan veriarvojen huolellista seurantaa luuydintoksisuusoireiden varalta. Jos luuydintoksisuuden oireita ilmenee, hoito näillä lääkkeillä on keskeytettävä (ks. kohta 4.4).

Rebetolin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu peginterferoni alfa-2b:tä, interferoni alfa-2b:tä ja antasideja lukuun ottamatta.

Rebetolin ja peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia toistuvan annon farmakokineettisessä tutkimuksessa.

Antasidit

600 mg Rebetolin biologinen hyötyosuus pieneni, kun se otettiin samanaikaisesti magnesiumia, alumiinia tai simetikonia sisältävän antasidin kanssa; AUC_{0-t} pieneni 14 %. On mahdollista, että hyötyosuuden pieneneminen tässä tutkimuksessa johtui Rebetolin kulkeutumisen viivästyemisestä tai pH:n muutoksesta. Tämän yhteisvaikutuksen ei katsota olevan kliinisesti merkittävä.

Nukleosidianalogit

Nukleosidianalogien käyttö, yksin tai yhdessä muiden nukleosidien kanssa, on aiheuttanut maitohappoasidoosia. Farmakologisesti Rebetol lisää puriininukleosidien fosforyloituja metaboliitteja *in vitro*. Tämä aktiveetti saattaa lisätä puriininukleosidianalogien (esim. didanosini tai abakaviiri) aiheuttaman maitohappoasidoosin vaaraa. Rebetolin ja didanosinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Mitokondriotoksisuutta, erityisesti maitohappoasidoosia ja haimatulehdusta (myös kuolemaan johtanutta) on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Rebetolista johtuvaa anemian pahenemista on raportoitu, kun tsidovudiinia on käytetty osana HIV-lääkitystä, vaikkakin sen tarkka mekanismi vaatii vielä selvittämistä. Rebetolin samanaikainen käyttö tsidovudiinin kanssa ei ole suositeltavaa lisääntyneen anemian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Tsidovudiinin korvaamista antiretroviraalisessa yhdistelmähoidossa tulee harkita, mikäli anemiaa on jo havaittu. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla on aiemmin havaittu tsidovudiinin aiheuttamaa anemiaa.

Ribaviriinin pitkän puoliintumisajan vuoksi yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä jopa kaksi kuukautta (viisi Rebetolin puoliintumisaikaa) Rebetol-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Ei ole merkkejä siitä, että Rebetolilla olisi yhteisvaikutuksia non-nukleosidikäänteiskopioijan estäjien tai proteaasi-inhibiittorien kanssa.

Kirjallisuudessa on raportoitu ristiriitaisia löydöksiä abakaviirin ja Rebetolin samanaikaisesta käytöstä. Osa tuloksista viittaa siihen, että HIV/HCV-kaksoisinfektiota sairastavilla abakaviiria sisältävää antiretroviraalista hoitoa (ART-hoitoa) saavilla potilailla saattaa olla alhaisempi hoitovaste pegyloidun interferonin ja Rebetolin yhdistelmähoidolle. Varovaisuutta on noudatettava valmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naispotilaat

Rebetolia ei saa antaa raskaana oleville naisille (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Naispotilaiden tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä (ks. kohta 5.3). Rebetol-hoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin raskauden mahdollisuus on suljettu pois testeillä juuri ennen hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja yhdeksän kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Tänä aikana raskaudesta on toistettava rutiinimaisesti kuukausittain. Mikäli raskaus alkaa Rebetol-hoidon aikana tai yhdeksän kuukauden kuluessa sen päättymisestä, potilaalle on kerrottava, että Rebetolilla on merkittävä sikiön epämuodostumia aiheuttava vaikutus (ks. kohta 4.4).

Miespotilaat ja heidän naispartnerinsa

Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava, jotta vältettäisiin Rebetolia saavien miespotilaiden partnerien raskaus (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.3). Rebetol kertyy soluihin ja poistuu elimistöstä erittäin hitaasti. Ei tiedetä, siirtyykö siittiösolujen sisältämän Rebetolin mahdollinen teratogeeninen tai genotoksinen vaikutus ihmisen alkioon/sikiöön. Vaikka tiedot noin 300:sta prospektiivisesti seuratussa raskaudesta, jossa isä on altistunut Rebetolille, eivät osoita lisääntyntä epämuodostumien vaaraa verrattuna normaaliväestöön eivätkä myöskään minkään tietyn epämuodostumatyyppin riskin lisääntymistä, joko miespotilaita tai heidän hedelmällisessä iässä olevia naispartneriään on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä Rebetol-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tänä aikana on tehtävä raskaudesta kerran kuukaudessa. Miespotilaita, joiden partneri on raskaana, tulee neuvoa käyttämään kondomia, jotta minimoitaisiin Rebetolin kulkeutuminen partneriin.

Raskaus

Rebetol on vasta-aiheista raskauden aikana. Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Rebetol on teratogeeninen ja genotoksinen (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Rebetol ihmisen rintamaitoon. Koska imeväiselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys on lopetettava ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Prekliiniset tiedot

- Hedelmällisyys: Eläinkokeissa Rebetolilla oli vaikutuksia spermatogeneesiin, jotka olivat korjautuvia (ks. kohta 5.3).
- Teratogeenisuus: Rebetolilla on osoitettu olevan merkittäviä epämuodostumia ja/tai sikiökuolleisuutta aiheuttavia ominaisuuksia kaikissa eläinlajeissa, joissa Rebetolia on tutkittu asianmukaisesti. Näissä tutkimuksissa käytetyt annokset, joiden yhteydessä kyseisiä haittavaikutuksia on esiintynyt, ovat olleet jopa vain yksi kahdeskymmenesosa ihmisen suositusannoksista (ks. kohta 5.3).
- Genotoksisuus: Rebetol aiheuttaa genotoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rebetolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Käytettäessä samanaikaisesti muita lääkevalmisteita saattaa tällainen vaikutus kuitenkin esiintyä. Siten potilaita, joilla ilmenee väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta hoidon aikana, tulee varoittaa ajamisesta ja koneiden käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Rebetolin keskeinen turvallisuuteen liittyvä seikka on hemolyyttinen anemia, joka voi ilmetä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Rebetol-hoitoon liittyvä hemolyyttinen anemia saattaa johtaa sydämen toiminnan heikkenemiseen ja/tai sydänsairauden pahenemiseen. Joillakin potilailla on myös todettu virtsahapon ja konjugoitumattoman bilirubiinin arvojen kohonneen hemolyysin yhteydessä.

Tässä kohdassa luetellut haittavaikutukset ovat peräisin pääasiassa kliinisistä tutkimuksista ja/tai spontaaneista haittavaikutusraporteista, kun Rebetolia on käytetty yhdistelmänä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

Ribaviriinin käyttö yhdistelmänä virusspesifisten lääkkeiden (Direct Antiviral Agent, DAA) kanssa
Aikuisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista peräisin olevan turvallisuuteen liittyvän tiedon arvion perusteella, kun virusspesifisiä lääkkeitä käytettiin yhdistelmänä ribaviriinin kanssa, yleisimmät haittavaikutukset, joiden todettiin liittyvän ribaviriiniin, olivat anemia, pahoinvointi, oksentelu, astenia, väsymys, unettomuus, yskä, hengenahdistus, kutina ja ihottuma. Anemiaa lukuunottamatta suurin osa näistä haittavaikutuksista ei ollut vakavia ja ne hävisivät ilman hoidon lopettamista.

Lue myös yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedoista näiden valmisteiden muut haittavaikutukset.

Aikuiset

Kaksoishoito peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa

Rebetol kapselien turvallisuuden arviointi perustuu neljästä kliinisestä tutkimuksesta saatuihin tuloksiin. Tutkimukset tehtiin potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet interferonihoitoa (interferoni-naiivit potilaat). Tutkimuksista kaksi tehtiin Rebetolilla yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa ja kaksi Rebetolilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

Potilailla, joita hoidetaan interferoni alfa-2b:llä ja Rebetolilla aiempaan interferonihoitoon liittyvän relapsin jälkeen tai joita hoidetaan lyhyemmän aikaa, turvallisuusprofiili on todennäköisesti alla esitettyä parempi.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista aikuisilla

Taulukossa 5 luetellut haittavaikutukset perustuvat kokemuksiin kliinisistä tutkimuksista aikuisilla aiemmin hoitamattomilla potilailla, joita hoidettiin vuoden ajan, sekä markkinoillaolon aikaisiin kokemuksiin. Tietty määrä haittavaikutuksia, joita yleensä pidetään interferonihoitoon aiheuttamina, mutta joita on raportoitu C-hepatiittihoidon yhteydessä (yhdessä Rebetolin kanssa) on myös lueteltu **taulukossa 5**. Katso myös peginterferoni alfa-2b:n ja interferoni alfa-2b:n valmisteyhteenvedoista haittavaikutukset, jotka voivat johtua hoidosta pelkillä interferoneilla. Elinjärjestelmissä haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5 Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana Rebetolilla yhdessä pegyloidun interferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus
Yleinen:	Bakteeri-infektio (mukaan lukien sepsis), sieni-infektio, influenssa, ylähengitystieinfektio, bronkiitti, herpes simplex, sinuiitti, välikorvatulehdus, rinitti, virtsatietulehdus
Melko harvinainen:	Alahengitystieinfektio
Harvinainen:	Keuhkokuume*
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, neutropenia
Yleinen:	Hemolyyttinen anemia, leukopenia, trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia
Hyvin harvinainen:	Aplastinen anemia*
Tuntematon:	Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	Yliherkkyys lääkkeelle
Harvinainen:	Sarkoidoosi*, nivelreuma (uusi tai paheneva)
Tuntematon:	Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä, systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, akuutti yliherkkyysreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi
Umpieritys	
Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hyperglykemia, hyperurikemia, hypokalsemia, dehydraatio, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinainen:	Diabetes mellitus, hypertriglyseridemia*
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen:	Masennus, ahdistuneisuus, mielialan horjuvuus, unettomuus
Yleinen:	Itsetuhoajatukset, psykoosi, aggressiivinen käytös, sekavuus, agitaatio, kiukkuisuus, mielialan vaihtelu, epänormaali käytös, hermostuneisuus, unihäiriöt, libidon aleneminen, apatia, epänormaalit unet, itkeminen
Melko harvinainen:	Itsemurhayritykset, paniikkikohtaus, hallusinaatio
Harvinainen:	Kaksisuuntainen mielialahäiriö*
Hyvin harvinainen:	Itsemurha*
Tuntematon:	Murhanhimoiset ajatukset*, mania*, mielentilan muutos
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus, suun kuivuminen, keskittymiskyvyn heikentyminen
Yleinen:	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, pyörtyminen, migreeni, ataksia, parestesia, dysfonia, makuaistin menetys, hypoestesia, hyperestesia, hypertonia, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriintyminen, vapina, makuhäiriö
Melko harvinainen:	Neuropatia, perifeerinen neuropatia
Harvinainen:	Kouristuskohtaus*

Taulukko 5 Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana Rebetolilla yhdessä pegyloidun interferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Hyvin harvinainen:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto*, serebrovaskulaarinen iskemia*, enkefalopatia*, polyneuropatia*
Tuntematon:	Kasvohalvaus, mononeuropatiat
Silmät	
Yleinen:	Näkökyvyn häiriöt, näön sumentuminen, sidekalvotulehdus, silmän ärsytys, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö, kuivasilmäisyys
Harvinainen:	Verkkokalvon verenvuodot*, retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema)*, verkkokalvoaltimon tai -laskimon tukkeuma*, optinen neuritti*, papilloedeema*, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset*, verkkokalvon eksudaatit
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, kuulon heikkeneminen/menetyt, tinnitus, korvakipu
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Melko harvinainen:	Sydäninfarkti
Harvinainen:	Kardiomyopatia, rytmihäiriö*
Hyvin harvinainen:	Sydäniskemia*
Tuntematon:	Perikardiaalinen effuusio*, perikardiitti*
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypotensio, hypertensio, punoitus
Harvinainen:	Vaskuliitti
Hyvin harvinainen:	Perifeerinen iskemia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus, yskä
Yleinen:	Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, hengitysteiden tukkoisuus, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus, rinorrea, lisääntynyt erityis ylähengitysteissä, nielun tai kurkunpään kipu, kuiva yskä
Hyvin harvinainen:	Keuhkoinfiltraatit*, pneumoniitti*, interstitiaali pneumoniitti*
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
Yleinen:	Haavainen suutulehdus, suutulehdus, suun haavaumat, koliitti, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, gastroesofageaalinen refluksi*, kielitulehdus, huulitulehdus, vatsan turvotus, verenvuoto ikenistä, ientulehdus, löysät ulosteet, hammashäiriö, ummetus, ilmavaivat
Melko harvinainen:	Haimatulehdus, kipu suussa
Harvinainen:	Iskeeminen koliitti
Hyvin harvinainen:	Haavainen koliitti*
Tuntematon:	Hampaan vieruskudoksen häiriö, hampaan häiriö, kielen pigmentaatio
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hepatomegalia, ikterus, hyperbilirubinemia*
Hyvin harvinainen:	Hepatotoksisuus (myös hengenvaarallinen)*
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma

Taulukko 5 Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana Rebetolilla yhdessä pegyloidun interferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Yleinen:	Psoriaasi, psoriaasin paheneminen, ekseema, valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, yöhikoilu, liimahikoilu, ihotulehdus, akne, furunkkeli, eryteema, urtikaria, ihon häiriö, mustelmat, lisääntynyt hikoilu, epänormaali karvan rakenne, kynnen häiriö*
Harvinainen:	Ihosarkoidoosi
Hyvin harvinainen:	Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, erythema multiforme*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus, selkäkipu, lihaskouristus, kipu raajoissa
Melko harvinainen:	Luukipu, lihasheikkous
Harvinainen:	Rabdomyolyyysi*, myosiitti*
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen:	Lisääntynyt virtsaamistarve, polyuria, epänormaali virtsa
Harvinainen:	Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta*
Hyvin harvinainen:	Nefroottinen oireyhtymä*
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	<u>Naiset</u> : amenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, dysmenorrea, kipu rinnoissa, munasarjaan liittyvä häiriö, emättimen liittyvä häiriö. <u>Miehet</u> : impotenssi, eturauhastulehdus, erektiohäiriö. Seksuaalinen toimintahäiriö (määrittelemätön)*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	
Hyvin yleinen:	Väsymys, vilunväreet, kuume, influenssan kaltainen sairaus, astenia, ärtyisyys
Yleinen:	Rintakipu, epämukava tunne rinnassa, perifeerinen turvotus, huonovointisuus, epänormaali tunne, jano
Melko harvinainen:	Kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen
Yleinen:	Sydämen sivuääni

*Koska Rebetolia on aina määrätty yhdessä alfainterferonivalmisteen kanssa, ja yllä luetellut haittavaikutukset sekä kokemukset markkinoillaoloajalta eivät mahdollista esiintymistiheyksien tarkkaa määrittämistä, yllä esitetyt esiintymistiheydet ovat kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin Rebetolia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa (pegyloitu tai pegyloimaton).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hemoglobiiniarvon yli 4 g/dl:n (40 g/l:n) aleneminen havaittiin 30 %:lla potilaista, jotka saivat Rebetolia ja peginterferoni alfa-2b:tä, ja 37 %:lla potilaista, jotka saivat Rebetolia ja interferoni alfa-2b:tä. Hemoglobiiniarvot putosivat alle 10 g/dl:n (100 g/l:n) tasolle jopa 14 %:lla aikuisista potilaista ja 7 %:lla lapsista ja nuorista, jotka saivat Rebetolia yhdessä joko peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa.

Useimmat anemia-, neutropenia- ja trombosytopeniatapaukset olivat lieviä (WHO:n luokat 1 tai 2). Potilailla, jotka saivat Rebetolia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa, havaittiin joitakin vaikeampia neutropeniatapauksia (WHO:n luokka 3: 39/186 [21 %] ja WHO:n luokka 4: 13/186 [7 %]); myös WHO:n luokkaa 3 olevaa leukopeniaa raportoitiin 7 %:lla tässä tutkimusryhmässä.

Kliinisissä tutkimuksissa on joillain potilailla havaittu Rebetolin ja peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n yhteiskäytössä virtsahapon ja konjugoitumattoman bilirubiinin arvojen kohonneen hemolyysin yhteydessä. Arvot kuitenkin palautuivat lähtötasolle neljän viikon kuluessa hoidon

lopettamisesta. Erittäin harvalla näistä potilaista, joilla virtsahappotasot olivat kohonneet ja jotka saivat yhdistelmähoitoa, kehittyi kliininen kihti eikä se vaatinut hoitoannoksen muuttamista tai kliinisen tutkimuksen keskeyttämistä.

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Potilailla, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja jotka saavat Rebetolia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa, muita tutkimuksissa esiintymistiheydellä > 5 % raportoituja haittavaikutuksia (joita ei raportoitu monoinfektiopotilailla) olivat: suun kandidiaasi (14 %), lipodystrofian ilmaantuminen (13 %), CD4-lymfosyyttien määrän väheneminen (8 %), ruokahalun väheneminen (8 %), gamma-glutamyylitransferaasin lisääntyminen (9 %), selkäkipu (5 %), amylaasin lisääntyminen veressä (6 %), maitohapon lisääntyminen veressä (5 %), sytolyytinen maksatulehdus (6 %), lipaasin lisääntyminen (6 %) ja kipu raajoissa (6 %).

Mitokondriotoksisuus

Mitokondriotoksisuutta ja maitohappoasidoosia on raportoitu HIV-positiivisilla potilailla, jotka saavat NRTI-lääkitystä yhdistettynä Rebetoliin samanaikaisen HCV-infektion hoitoon (ks. kohta 4.4).

Laboratorioarvot samanaikaisessa HCV/HIV-infektiossa

Vaikka hematologista toksisuutta (neutropeniaa, trombosytopeniaa ja anemiaa) esiintyi useammin samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, suurin osa pysyi hallinnassa annosta muuttamalla ja harvoin vaadittiin hoidon ennen aikaista keskeytystä (ks. kohta 4.4). Hematologisia poikkeavuuksia raportoitiin enemmän Rebetolia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa saaneilla kuin Rebetolia interferoni alfa-2b:n kanssa saaneilla. Tutkimuksessa 1 (ks. kohta 5.1) absoluuttisten neutrofiilien määrän laskua alle tason 500 solua/mm^3 ($0,50 \times 10^9/l$) todettiin 4 %:lla (8/194) ja trombosyyttien määrän laskua alle tason $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) todettiin 4 %:lla (8/194) Rebetolia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa saaneilla. Anemiaa (hemoglobiini < 9,4 g/dl, [$< 94 \text{ g/l}$]) raportoitiin 12 %:lla (23/194) potilaista, jotka saivat Rebetolia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

CD4-lymfosyyttien määrän aleneminen

Rebetolin käyttöön yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa liittyi CD4+-solujen absoluuttisen määrän aleneminen ensimmäisten 4 viikon aikana ilman, että CD4+-solujen prosentuaalisessa määrässä tapahtui alenemista. CD4+-solujen määrän aleneminen korjaantui annoksen laskun tai hoidon lakkauttamisen myötä. Rebetolin käytöllä yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa ei ollut näkyvää negatiivista vaikutusta HIV:n virusmääriin hoidon tai seurantavaiheen aikana. Samanaikaista infektiota sairastavista potilaista, joiden CD4+-solujen määrät ovat < 200/ μl , on vain rajallisesti turvallisuustietoa (N = 25) (ks. kohta 4.4)

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien antiretroviruslääkkeiden valmisteyhteenvetoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista Rebetolin ja muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhdistelmähoito peginterferoni alfa-2b:n kanssa

Kliinisessä tutkimuksessa 107:llä 3–17-vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoitoa, annosta piti muuttaa 25 %:lla potilaista, yleisimmin anemian, neutropenian tai painon alenemisen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla ja nuorilla samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen. Jopa 48 viikon pegyloidun interferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoidon aikana havaittiin kasvun hidastumista, joka vähensi joidenkin potilaiden lopullista pituutta (ks. kohta 4.4). Painon aleneminen ja kasvun hidastuminen oli hyvin yleistä hoidon aikana (hoidon lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen 15 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti, kasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 8 persentiiliä) ja kasvunopeus hidastui (< 3. persentiiliä 70 %:lla potilaista).

24 viikkoa kestäneen hoidon jälkeisen seurannan lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen oli vielä 3 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti pituuskasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 7 persentiiliä, ja 20 %:lla lapsista kasvun hidastumista esiintyi edelleen (kasvunopeus < 3. persentiiliä).

94 lasta 107:stä osallistui 5 vuotta kestäneeseen pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Vaikutukset kasvuun olivat vähäisempiä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan kuin lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Iänmukainen pituuden persentiili pieneni hoidon aloittamisesta pitkäaikaisseurannan päättymiseen 1,3 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan, ja 9,0 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Hoitoa 24 viikon ajan saaneista lapsista 24 %:lla (11/46) ja 48 viikon ajan saaneista 40 %:lla (19/48) todettiin iänmukaisen pituuden persentiilin pienentyneen 5 vuoden pitkäaikaisseurannan päättyessä yli 15 persentiiliä ennen hoidon aloittamista mitattuun lähtötilanteen persentiiliin nähden. Hoitoa 24 viikkoa saaneista lapsista 11 %:lla (5/46) ja 48 viikon ajan saaneista 13 %:lla (6/48) havaittiin 5 vuoden pitkäaikaisseurannan päättyessä pituuden iänmukaisen persentiilin yli 30 persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta. Pitkäaikaisseurannan päättyessä painon iänmukaiset persentiilit olivat pienentyneet hoitoa 24 viikkoa saaneilla 1,3 persentiiliä lähtötilanteesta ja hoitoa 48 viikkoa saaneilla 5,5 persentiiliä lähtötilanteesta. Painoindeksin iänmukainen persentiili pieneni lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan päättymiseen 1,8 persentiiliä hoitoa 24 viikkoa saaneilla ja 7,5 persentiiliä hoitoa 48 viikkoa saaneilla. Pitkäaikaisseurannan ensimmäisenä vuonna keskimääräinen pituuskasvun persentiilin pieneneminen oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla. Hoitovaiheen aikana normaaliväestöön nähden todettu pituuden, painon ja painoindeksin Z-arvojen pienenemä ei ollut täysin korjaantunut pitkäaikaisseurannan aikana lapsilla, jotka saivat hoitoa 48 viikon ajan (ks. kohta 4.4).

Tämän tutkimuksen hoitovaiheessa yleisimmät haittavaikutukset olivat kuume (80 %), päänsärky (62 %), neutropenia (33 %), väsymys (30 %), ruokahaluttomuus (29 %) ja pistokohdan punoitus (29 %). Ainoastaan yksi koehenkilö keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi (trombosytopenia). Suurin osa tässä tutkimuksessa raportoiduista haittavaikutuksista oli vakavuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Vaikeita haittavaikutuksia raportoitiin 7 %:lla (8/107) kaikista koehenkilöistä ja niitä olivat pistokohdan kipu (1 %), kipu raajassa (1 %), päänsärky (1 %), neutropenia (1 %) ja kuume (4 %). Tässä potilasryhmässä merkittäviä, hoitoa seuranneita haittavaikutuksia olivat hermostuneisuus (8 %), aggressiivisuus (3 %), kiukkuisuus (2 %), masennus/masentunut mieliala (4 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (3 %) ja 5 koehenkilöä sai levotyroksiinihoitoa kilpirauhasen vajaatoiminnan/kohonneen TSH:n vuoksi.

Yhdistelmähoito interferoni alfa-2b:n kanssa

Kaikkiaan 118 lapsella ja nuorella (3–16-vuotiaalla) potilaalla, jotka saivat interferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoitoa, tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksien vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli tässä rajatussa lasten ja nuorten ryhmässä samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen, kuten pituuskasvun persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 9 persentiiliä) ja painon persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 13 persentiiliä) pieneneminen hoidon aikana. Viisi vuotta kestäneessä hoidon jälkeisessä seurannassa 44. persentiili lapsista oli saavuttanut keskipituuden, joka oli alle normaaliväestön mediaanin ja pienempi kuin normaaliväestön lähtötilanteen keskipituus (48. persentiili). Kahdellakymmenellä lapsella 97:stä (21 %) pituuskasvu hidastui yli 15 persentiiliä ja näistä 10 lapsella 20:stä pituuskasvu hidastui yli 30 persentiiliä hoidon aloittamisen ja pitkäaikaisseurannan (jopa 5 vuotta) lopun välillä. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli yli 15 persentiiliä, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen. Interferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoito (jopa 48 viikkoa) aikana havaittiin kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Erityisesti keskipituuden persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan loppuun oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.4).

Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista pediatriisilla potilailla

Taulukossa 6 esitetyt haittavaikutukset perustuvat kokemuksiin lapsilla ja nuorilla tehdyistä kahdesta kliinisestä monikeskustutkimuksesta, joissa käytettiin Rebetolia yhdessä interferoni alfa-2b:n tai

peginterferoni alfa-2b:n kanssa. Elinjärjestelmissä haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa Rebetolilla yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus
Yleinen:	Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, nasofaryngiitti, streptokokkinielutulehdus, välikorvatulehdus, sinuiitti, hampaan absessi, influenssa, herpes suussa, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Melko harvinainen:	Pneumonia, askariaasi, kihomatotauti, vyöruusu, selluliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, neutropenia
Yleinen:	Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys	
Hyvin yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta
Yleinen:	Kilpirauhasen liikatoiminta, virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun väheneminen
Yleinen:	Hypertriglyseridemia, hyperurikemia
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen:	Masennus, unettomuus, mielialan horjuvuus
Yleinen:	Itsetuhoajatukset, aggressiivisuus, sekavuus, kiihtymysalttius, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, mielialan muutos, levottomuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Melko harvinainen:	Epänormaali käytös, masentunut mieliala, tunne-elämän häiriö, pelko, painajainen
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen:	Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriö, unen huono laatu
Melko harvinainen:	Neuralgia, letargia, psykomotorinen hyperaktiivisuus
Silmät	
Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Melko harvinainen:	Sidekalvon verenvuoto, silmän kutina, keratiitti, näön sumentuminen, valonarkuus
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus
Sydän	
Yleinen:	Takykardia, sydämentykytykys
Verisuonisto	
Yleinen:	Kalpeus, punoitus
Melko harvinainen:	Hypotensio

Taulukko 6 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset hättävähäikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisisä tutkimuksissa Rebetolilla yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Hättävähäikutukset
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorea, aivastelu, nielun ja kurkunpään kipu
Melko harvinainen:	Hengityksen vinkuminen, epämiellyttävät tuntemukset nenässä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Vatsakipu, ylävatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi
Yleinen:	Suun haavaumat, haavainen suutulehdus, suutulehdus, aftainen suutulehdus, dyspepsia, keiloosi, kielitulehdus, gastroesophageaalinen refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö, epämiellyttävät tuntemukset mahassa, kipu suussa
Melko harvinainen:	Ientulehdus
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Melko harvinainen:	Hepatomegalia
Iho ja ihonalainen kudös	
Hyvin yleinen:	Alopesia, ihottuma
Yleinen:	Kutina, valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, liukahikoilu, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat
Melko harvinainen:	Pigmenttihäiriö, atooppinen ihottuma, ihon hilseily
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Kipu raajoissa, selkäkipu, lihasten kontraktuura
Munaiset ja virtsatiet	
Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu, proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	<u>Naiset</u> : amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö. <u>Miehet</u> : kipu kiveksissä
Melko harvinainen:	<u>Naiset</u> : dysmenorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häitöt	
Hyvin yleinen:	Väsymys, vilunväreet, kuume, influenssan kaltainen sairaus, astenia, huonovointisuus, ärtyisyys
Yleinen:	Rintakipu, turvotus, kipu, vilun tunne
Melko harvinainen:	Epämiellyttävä tuntemus rinnassa, kipu kasvoissa
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden)
Yleinen:	Tyreoidea stimuloivan hormonin pitoisuuden kohoaminen veressä, tyreoglobuliinin pitoisuuden kohoaminen
Melko harvinainen:	Kilpirauhasen toimintaa estävä vasta-aine positiivinen
Vammat ja myrkytykset	
Yleinen:	Ihon laseraatio
Melko harvinainen:	Ruhje

Suurin osa laboratorioarvojen muutoksista oli lieviä tai kohtalaisia Rebetol/peginterferoni alfa-2b:n kliinisisä tutkimuksissa. Hemoglobiinin, valkosolujen, verihiutaleiden, neutrofiilien määrän lasku ja bilirubiinin määrän kasvu voivat edellyttää annoksen laskemista tai hoidon pysyvää keskeyttämistä (ks.

kohta 4.2). Vaikka laboratorioarvojen muutoksia havaittiin kliinisessä tutkimuksessa osalla potilaista, joita hoidettiin Rebetolilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa, arvot palautuivat lähtötasolle muutaman viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Rebetolilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suurin kuvattu yliannostus oli kokonaisannos, joka sisälsi 10 g Rebetolia (50 x 200 mg kapselia) ja 39 MIU (13 ihonalaista injeksiota á 3 MIU) interferoni alfa-2b-injektionestettä saman vuorokauden aikana itsemurhayrityksen yhteydessä. Potilasta tarkkailtiin kahden päivän ajan ensiapupoliklinikalla, eikä yliannostuksesta johtuvia haittavaikutuksia havaittu tänä aikana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, HCV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AP01.

Vaikutusmekanismi

Ribaviriini (Rebetol) on synteettinen nukleosidianalogi, jonka on osoitettu *in vitro* tehoavan joihinkin RNA- ja DNA-virusiin. Mekanismi, jolla Rebetol yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa tehoaa HCV:een, ei ole tunnettu. Suun kautta otettavaa Rebetol-monoterapiaa on tutkittu kroonisen C-hepatiitin hoidossa useissa kliinisissä tutkimuksissa. Näiden tutkimusten tulokset osoittivat, että Rebetol yksinään ei eliminoinut hepatiittivirusta (HCV-RNA) eikä parantanut maksan histologiaa 6–12 kuukauden hoidon eikä 6 kuukautta kestäväen seurantajakson aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Rebetol yhdistelmänä virusspesifisen lääkkeen (Direct Antiviral Agent, DAA) kanssa: Tutustu virusspesifisen lääkkeen valmisteyhteenvedossa esitettyihin kaikkiin kliinisiin tietoihin, jotka liittyvät tällaiseen yhdistelmähoitoon. Tässä valmisteyhteenvedossa kuvataan yksityiskohtaisesti ainoastaan Rebetolin käyttö (peg)interferoni alfa-2b:n kanssa, jonka kanssa se alun perin kehitettiin.

Kaksoishoito peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa: Rebetolin käyttöä yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa on selvitetty useissa kliinisissä tutkimuksissa. Näihin tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 30 IU/ml), maksabiopsia, joka sopi kroonisen hepatiitin histologiaan, kun krooniselle hepatiitille ei ole muuta aiheuttajaa, sekä poikkeava seerumin ALAT.

Aiemmin hoitamattomat potilaat

Kolmessa tutkimuksessa selvitettiin interferonin käyttöä aiemmin hoitamattomilla potilailla. Näistä kahdessa annettiin Rebetolia + interferoni alfa-2b:tä (C95-132 ja I95-143) ja yhdessä Rebetolia + peginterferoni alfa-2b:tä (C/I98-580). Kaikissa tapauksissa hoitoaika oli yksi vuosi ja seuranta kuusi kuukautta. Pitkäkestoinen vaste seuranta-ajan lopussa lisääntyi merkitsevästi, kun interferoni alfa-2b-hoitoon lisättiin Rebetol (41 % vs. 16 %, $p < 0,001$).

Kliinisissä tutkimuksissa C95-132 ja I95-143 Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoito osoittautui merkittävästi tehokkaammaksi kuin pelkkä interferoni alfa-2b (pitkäkestoinen vaste kaksinkertainen). Yhdistelmähoito myös hidasti taudin uusiutumista. Tämä todettiin kaikissa HCV:n genotyypeissä, erityisesti genotyypissä 1, jossa relapsien ilmaantuminen aleni 30 % verrattuna hoitoon pelkällä interferoni alfa-2b:llä.

Kliinisessä tutkimuksessa C/I98-580 1530 aiemmin hoitamattomasta potilasta sai vuoden ajan jotain seuraavista yhdistelmistä:

- Rebetol (800 mg/vrk) + peginterferoni alfa-2b (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) (n = 511).
- Rebetol (1000/1200 mg/vrk) + peginterferoni alfa-2b (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko kuukauden ajan ja sitten 0,5 mikrogrammaa/kg/viikko 11 kuukauden ajan) (n = 514).
- Rebetol (1000/1200 mg/vrk) + interferoni alfa-2b (3 MIU kolmesti viikossa) (n = 505).

Tässä tutkimuksessa Rebetolin ja peginterferoni alfa-2b:n (1,5 mikrogrammaa/kg/viikko) yhdistelmä oli merkittävästi tehokkaampi kuin Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmä, erityisesti potilailla, joilla oli genotyypin 1 infektio. Pitkäkestoinen hoitovaste arvioitiin kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

HCV-genotyyppi sekä lähtötilanteen virusmäärät ovat ennustavia tekijöitä, ja niiden tiedetään vaikuttavan vasteeseen. Tässä tutkimuksessa hoitovasteet kuitenkin riippuivat myös Rebetolin ja samanaikaisesti annettavan peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n annoksesta. Niillä potilailla, joilla Rebetol-annos oli yli 10,6 mg/kg (800 mg:n annos tyypillisellä 75 kg:n painoisella potilaalla) riippumatta viruksen genotyypistä tai virusmäärästä, hoitovasteet olivat merkittävästi paremmat kuin potilailla, joiden Rebetol-annos oli enintään 10,6 mg/kg (**taulukko 7**). Hoitovaste oli vieläkin parempi niillä potilailla, joiden Rebetol-annos oli yli 13,2 mg/kg.

Taulukko 7 Pitkäkestoinen hoitovaste yhdistelmällä Rebetol + peginterferoni alfa-2b (Rebetolin annos [mg/kg], genotyyppi ja virusmäärät)				
HCV genotyyppi	Rebetolin annos (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Kaikki genotyypit	Kaikki	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyyppi 1	Kaikki	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyyppi 1 ≤ 600 000 IU/ml	Kaikki	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyyppi 1 > 600 000 IU/ml	Kaikki	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	Kaikki	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

P0,5/R Rebetol (1000/1200 mg) + peginterferoni alfa-2b (1,5–0,5 mikrogrammaa/kg)

I/R Rebetol (1000/1200 mg) + interferoni alfa-2b (3 MIU)

Yksittäiseen tutkimukseen otettiin 224 genotyypin 2 tai 3 potilasta. He saivat peginterferoni alfa-2b:tä 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti ribaviriinia 800 mg–1400 mg suun kautta 6 kuukauden ajan (annos painon mukaan, vain kolme yli 105 kg:n painoista potilasta sai 1400 mg:n annoksen) (**taulukko 8**). 24 %:lla potilaista oli bridging -tyyppinen fibroosi tai kirroosi (Knodell 3/4).

Taulukko 8. Virologinen vaste hoidon lopussa, pitkäkestoinen virologinen vaste ja relapsi HCV-genotyypin ja virusmäärän mukaan*			
	Rebetol 800–1400 mg/vrk ja peginterferoni alfa-2b 1,5 µg/kg kerran viikossa		
	Vaste hoidon lopussa	Pitkäkestoinen virologinen vaste	Relapsi
Kaikki potilaat	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Koehenkilön, jolla HCV-RNA:n taso oli alle havaitsemisrajan seurantaviikon 12 käynnillä ja tiedot puuttuivat seurantaviikon 24 käynnillä, katsottiin saaneen pitkäkestoisen vasteen. Koehenkilön, jolta puuttuivat tiedot sekä seurantaviikon 12 käynnillä että sen jälkeen, ei katsottu saaneen vastetta viikon 24 seurantakäynnillä.

Potilaat sietivät kuuden kuukauden pituisen hoidon tässä tutkimuksessa paremmin kuin vuoden pituisen hoidon keskeisessä yhdistelmähoitotutkimuksessa: keskeyttämisä 5 % vs. 14 %, annosmuutoksia 18 % vs. 49 %.

Avoimessa tutkimuksessa 235 potilasta, joilla oli genotyypin 1 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml), saivat peginterferoni alfa-2b:tä 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti Rebetolia painon mukaan. Hoitovaste 24 viikon hoidon jälkeen oli 50 %. 41 prosentilla potilaista (97/235) plasman HCV-RNA-tasot olivat alle havaitsemisrajan hoitoviikoilla 4 ja 24. Tässä alaryhmässä hoitovaste oli 92 % (89/97). Hyvä hoitovaste todettiin tämän potilasryhmän välialalyysissä (n = 49) ja tulos vahvistettiin prospektiivisessä seurannassa (n = 48).

Alustavien tietojen mukaan 48 viikon pituiseen hoitoon saattaa liittyä parempi hoitovaste (11/11) ja alhaisempi taudin uusiutumisen riski (0/11 vs. 7/96 verrattuna 24 viikon hoitoon).

Laajassa satunnaistetussa tutkimuksessa oli 3070 aiemmin hoitamaton, genotyyppi 1:n kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta. Tutkimuksessa verrattiin kahden peginterferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa 48 viikon hoidon ajan [peginterferoni alfa-2b 1,5 µg/kg ja 1 µg/kg ihon alle kerran viikossa yhdessä päivittäin suun kautta otettavan 800–1400 mg Rebetol-annoksen (jaettuna kahteen osa-annokseen) kanssa ja peginterferoni alfa-2a:ta 180 µg ihon alle kerran viikossa yhdessä päivittäin suun kautta otettavan 1000–1200 mg ribaviriiniannoksen kanssa (jaettuna kahteen osa-annokseen)]. Hoitovaste mitattiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena (SVR), joka määritettiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 24 viikkoa hoidon jälkeen (ks. **taulukko 9**).

Taulukko 9. Virologinen hoitovaste viikolla 12, vaste hoidon lopussa, taudin uusiutuminen* ja pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR)

Hoitoryhmä	% (määrä) potilaista		
	peginterferoni alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	peginterferoni alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferoni alfa-2a 180 µg + ribaviriini
HCV-RNA alle havaitsemisrajan viikolla 12	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Vaste hoidon lopussa*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Taudin uusiutuminen*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR potilailla, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan viikolla 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* HCV-RNA PCR-määrittely, havaitsemisen alaraja 27 IU/ml

Varhaisen virologisen hoitovasteen puuttuminen viikolla 12 (havaittavan HCV-RNA:n alenema < 2 log₁₀ lähtötasoon verrattuna) oli hoidon lopettamisen kriteeri.

Kaikissa kolmessa hoitoryhmässä pitkäkestoinen virologisen hoitovasteen saaneiden määrä oli samanlainen. Afroamerikkalaisen syntyperän (jonka tiedetään olevan ennustetta huonontava tekijä HCV:n häätämiseksi) omaavat potilaat, joita hoidettiin peginterferoni alfa-2b:llä (1,5 µg/kg) yhdessä Rebetolin kanssa, saivat useammin pitkäkestoinen virologisen hoitovasteen verrattuna peginterferoni alfa-2b:tä 1 µg/kg annoksen saaneisiin. Potilaat, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:tä 1,5 µg/kg yhdessä Rebetolin kanssa ja joilla oli kirroosi, normaalit ALAT-arvot, lähtötilanteen virusmäärä > 600 000 IU/ml tai jotka olivat yli 40-vuotiaita, saivat harvemmin pitkäkestoinen virologisen hoitovasteen. Valkoihoiset potilaat saivat useammin pitkäkestoinen virologisen hoitovasteen kuin afroamerikkalaiset. Potilailla, joilla HCV-RNA oli hoidon lopussa alle havaitsemisrajan, tauti uusiutui 24 %:lla.

Pitkäkestoinen virologisen hoitovasteen ennustettavuus aiemmin hoitamattomilla potilailla

Viikolla 12 saavutettu virologinen hoitovaste määritettiin virusmäärän vähintään 2 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena ja viikolla 4 saavutettu virologinen hoitovaste virusmäärän vähintään 1 logaritmin alenemana tai havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena. Näiden ajankohtien (viikko 4 ja 12) on osoitettu ennustavan pitkäkestoista hoitovastetta (ks. **taulukko 10**).

Taulukko 10. Hoidon aikaisen virologisen hoitovasteen ennustava arvo annettaessa yhdistelmähoitona 1,5 µg/kg peginterferoni alfa-2b:tä ja 800–1400 mg Rebetolia.

	Negatiivinen			Positiivinen		
	Ei vastetta hoitoviikolla	Ei pitkäkestoista vastetta	Ennustava arvo	Vaste hoitoviikolla	Pitkäkestoinen vaste	Ennustava arvo
Genotyyppi 1*						
Viikkoon 4 mennessä*** (n=950)						
HCV-RNA negatiivinen	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥1 logaritmin alenema	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)

Viikkoon 12 mennessä*** (n=915)						
HCV-RNA negatiivinen	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 2 logaritmin alenema	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Genotyyppi 2,3**						
Viikkoon 12 mennessä (n=215)						
HCV-RNA negatiivinen tai virusmäärän ≥ 2 logaritmin alenema	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotyypissä 1 hoidon kesto 48 viikkoa

** Genotyypissä 2, 3 hoidon kesto 24 viikkoa

*** Esitetyt tulokset ovat yhdestä ajankohdasta. Yksittäinen potilas voi puuttua tai hänellä on voinut olla erilainen tulos viikolla 4 tai 12.

[†] Näitä kriteereitä on käytetty protokollassa: Jos viikolla 12 HCV-RNA on positiivinen ja $< 2 \log_{10}$ alenema lähtötasoon verrattuna, potilaan hoito pitää lopettaa. Jos viikolla 12 HCV-RNA on positiivinen ja $\geq 2 \log_{10}$ alenema lähtötasoon verrattuna, HCV-RNA pitää mitata uudelleen viikolla 24 ja jos tulos on positiivinen, hoito pitää lopettaa.

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HCV-infektio. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 11**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomia, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko Rebetolia (800 mg/vrk) ja peginterferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) tai Rebetolia (800 mg/vrk) ja interferoni alfa-2b:tä (3 MIU TIW) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomia, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko Rebetolia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) ja peginterferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) tai Rebetolia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) ja interferoni alfa-2b:tä (3 MIU TIW). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 11 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyyppin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu Rebetolilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

	Tutkimus 1 ¹			Tutkimus 2 ²		
	Rebetol (800 mg/vrk) + peginterferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko)	Rebetol (800 mg/vrk) + interferoni alfa-2b (3 MIU TIW)	p-arvo ^a	Rebetol (800–1200 mg/vrk) ^d + peginterferoni alfa-2b (100 tai 150 ^c µg/viikko)	Rebetol (800–1200 mg/vrk) ^d + interferoni alfa-2b (3 MIU TIW)	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko peginterferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko peginterferoni alfa-2b:tä.

d: Rebetolin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Histologinen vaste

Tutkimuksessa 1 otettiin maksabiopsiat ennen ja jälkeen hoidon ja ne olivat saatavilla 210 potilaalle 412:sta (51 %). Sekä Metavir-pisteytys että Ishak-aste alenivat Rebetol-hoitoa yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa saaneilla. Tämä alenema oli merkittävä vasteen saaneilla (-0,3 Metavir ja -1,2 Ishak) ja stabiili (-0,1 Metavir ja -0,2 Ishak) niillä, jotka eivät saaneet vastetta. Noin 1/3:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneista aktiviteetti parani eikä se huonontunut yhdelläkään. Tässä tutkimuksessa ei havaittu paranemista fibroosin suhteen. Genotyyppin 3 HCV-infektiota sairastavilla potilailla rasvoittuminen parani merkittävästi.

Aiemmin hoidetut potilaat

- Uusintahito peginterferoni alfa-2b:llä yhdessä Rebetolin kanssa potilailla, joilla aiempi hoito ei tehonnut (potilaat, joilla tauti uusiutui tai hoito ei tehonnut):

Ei-vertailevassa tutkimuksessa 2293 potilasta, joilla oli kohtalainen tai vaikea fibroosi ja joilla aiempi hoito alfainterferoni/ribaviriini -yhdistelmällä ei tehonnut, saivat uusintahitona peginterferoni alfa-2b:tä, 1,5 mikrogrammaa/kg ihon alle kerran viikossa ja samanaikaisesti painon mukaan annosteltua Rebetolia. Aiemman hoidon epäonnistuminen määriteltiin taudin uusiutumisena tai hoidon tehottomuutena (HCV-RNA positiivinen vähintään 12 viikon pituisen hoidon jälkeen).

Potilaat, joilla HCV-RNA oli negatiivinen hoitoviikolla 12, jatkoivat hoitoa 48 viikkoa, jonka jälkeen oli vielä 24 viikon seurantavaihe. Hoitovaste viikolla 12 määriteltiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 12 viikon pituisen hoidon jälkeen. Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste (SVR) määritettiin havaittavan HCV-RNA:n puuttumisena 24 viikkoa hoidon jälkeen (**taulukko 12**).

Taulukko 12 Uusintahoidon vasteet potilailla, joilla aiempi hoito ei tehonnut		
Potilaat, joilla HCV-RNA oli alle havaitsemisrajan viikolla 12 ja SVR uusintahoidon jälkeen		
	interferonialfa/ribaviriini	peginterferonialfa/ribaviriini
		Kaikki potilaat*

	Vaste viikko 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	Vaste viikko 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % CI	SVR % (n/N) 99 % CI
Kaikki	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Aiempi vaste					
Relapsi	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
Genotyyppi 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
Genotyyppi 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2; 15,9
Genotyyppi 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7; 12,1
Genotyyppi 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
Genotyyppi					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
METAVIR Fibroosipisteet					
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
Lähtötilanteen virusmäärä					
Korkea virusmäärä (> 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 (239/1441) 14,1; 19,1
Alhainen virusmäärä (≤ 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-responder) Potilaat, joilla hoito ei tehonnut määritettyä seerumin/plasman HCV-RNA positiivisuutena vähintään 12 viikon pituisen hoidon jälkeen.

Plasman HCV-RNA mitattiin tutkimuspohjaisella kvantitatiivisella polymeerasiketjureaktiomäärityksellä keskuslaboratoriossa.

*Intent-to-treat -ryhmään sisältyy 7 potilasta, joiden aiemman hoidon tietoja vähintään edeltävältä 12 viikolta ei voitu varmistaa.

Kaiken kaikkiaan noin 36 %:lla (821/2286) potilaista plasman HCV-RNA-tasot olivat alle havaitsemisrajan viikolla 12 käytettäessä tutkimuspohjaista testiä (havaitsemisraja 125 IU/ml). Tässä

alaryhmässä pitkäkestoisen virologisen vasteen sai 56 % (463/823). Potilailla, joilla aiempi hoito pegyloimattomalla interferonilla tai pegyloidulla interferonilla ei ollut tehonnut ja jotka olivat negatiivisia viikolla 12, pitkäkestoisen vasteen sai 59 % ja 50 %. Niistä 480 potilaasta, joilla havaittiin > 2 logaritmin virusmäärän alenema, mutta joilla virus oli havaittavissa viikolla 12, kaikkiaan 188 potilasta jatkoi hoidossa. Näillä potilailla pitkäkestoinen virologinen vaste oli 12 %.

Potilaat, joilla aiempi hoito pegyloidulla interferonialfalla ja ribaviriinilla ei ollut tehonnut, saivat pienemmällä todennäköisyydellä viikolla 12 vasteen uusintahoidolla kuin ne potilaat, joilla aiempi hoito pegyloimattomalla interferonialfalla ja ribaviriinilla ei ollut tehonnut (12,4 % vs. 28,6 %). Jos hoitovaste saavutettiin viikolla 12, pitkäkestoisessa hoitovasteessa oli kuitenkin pieni ero riippumatta aiemmasta hoidosta tai aiemmasta hoitovasteesta.

- Uusintahoito potilailla, joilla aiempi yhdistelmähoito Rebetolilla ja interferoni alfa-2b:llä ei tehonnut Kahdessa tutkimuksessa selvitettiin Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmän käyttöä relapsoineille potilaille (C95-144 ja I95-145). 345 kroonista hepatiittia sairastavaa potilasta, jotka olivat relapsoineet aiemman interferoni-hoidon jälkeen, hoidettiin kuuden kuukauden ajan ja sen jälkeen oli kuuden kuukauden seurantajakso. Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoito sai aikaan pitkäkestoisen virologisen vasteen, joka oli kymmenkertainen pelkällä interferoni alfa-2b:llä saatuun vasteeseen verrattuna (49 % vs. 5 %, $p < 0,0001$). Tämä etu säilyi siitä riippumatta, millaisia olivat tavanomaiset interferoni alfa-2b:llä saavutettava hoitovastetta ennustavat tekijät, kuten virustaso, HCV:n genotyyppi ja histologinen luokka.

Tiedot pitkäaikaistehosta – aikuiset

Kahteen laajaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen otettiin mukaan toiseen 1071 potilasta, jotka olivat aiemmassa tutkimuksessa saaneet pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä (Rebetolin kanssa tai ilman) ja toiseen 567 potilasta, jotka olivat aiemmassa tutkimuksessa saaneet pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (Rebetolin kanssa tai ilman). Tutkimusten tarkoituksena oli arvioida pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. Ensin mainitussa tutkimuksessa 462 potilasta oli hoidon jälkeen pitkäaikaisseurannassa vähintään 5 vuotta ja toisessa tutkimuksessa 327 potilasta. Ensimmäisessä tutkimuksessa 12 potilaalla 492:sta pitkäkestoisen vasteen saaneesta tauti uusiutui ja toisessa tutkimuksessa vastaavasti tauti uusiutui 3 potilaalla 366:sta.

Kaplan–Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on 97 % (95 % CI: 95–99 %) potilailla, jotka saivat pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä (Rebetolin kanssa tai ilman) ja 99 % (95 % CI: 98–100 %) potilailla, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (Rebetolin kanssa tai ilman).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan interferoni alfa-2b:llä (pegyloidulla tai pegyloimattomalla, Rebetolin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Pediatriiset potilaat

Hoidon teho ja turvallisuus

Rebetol yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli määritettävissä, tehtiin kliininen monikeskustutkimus. Potilaat saivat Rebetolia 15 mg/kg vuorokaudessa sekä pegyloitua interferoni alfa-2b:tä 60 µg/m² kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotyypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihoisia, 67 %:lla oli genotyyppi I ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttuvat lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, Rebetolin ja pegyloidun interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoiton hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4

ja 4.8). Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 13**.

Taulukko 13. Pitkäkestoinen virologinen vaste ($n^{a,b}$ (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt n = 107		
	24 viikkoa	48 viikkoa
Kaikki genotyypit	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyyppi 1	-	38/72 (53 %)
Genotyyppi 2	14/15 (93 %)	-
Genotyyppi 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyyppi 4	-	4/5 (80 %)

a: HCV-RNA ei määritettävissä, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen, havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n =hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä (≥ 600 000 IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

Rebetol yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

3–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Rebetolia 15 mg/kg vuorokaudessa sekä interferoni alfa-2b:tä 3 MIU/m² kolmesti viikossa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia, 78 %:lla oli genotyyppi 1 ja 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Kahdessa monikeskustutkimuksessa pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska tiedot puuttuvat näistä kahdesta monikeskustutkimuksesta lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8). Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 14**.

Taulukko 14. Pitkäkestoinen virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Rebetol 15 mg/kg/vrk + interferoni alfa-2b 3 MIU/m² kolmesti viikossa
Kokonaisvaste ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

a Määritettynä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

Tiedot pitkäaikaistehosta

Rebetol yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

94 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen havainnoivaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Tutkittavista 63:lla todettiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 24 tai 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Viiden vuoden kuluttua 85 % (80/94) kaikista mukaan otetuista tutkittavista ja 86 % (54/63) pitkäaikaisen vasteen saaneista tutkittavista päätti tutkimuksen. Viiden vuoden seuranta-aikana tauti ei uusiutunut yhdelläkään sellaisella pediatriisella tutkittavalla, jolla oli todettu

pitkäkestoinen virologinen hoitovaste.

Rebetol yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

97 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui kahden edellä mainitun monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen havainnoivaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Tutkimuksen kävi loppuun 70 % (68/97) osallistuneista potilaista, joista 75 %:lla (42/56) todettiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Yhtä lukuun ottamatta kaikilla lapsilla ja nuorilla pitkäkestoinen virologinen vaste säilyi pitkäaikaisseurannassa interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon päättymisen jälkeen. Kaplan–Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] lapsilla ja nuorilla, jotka saivat interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriiniä. Lisäksi 98 %:lla (51/52) tutkimukseen osallistuneista potilaista, joilla ALAT-arvot olivat normaalit seurantajakson viikolla 24, ALAT-arvot säilyivät normaaleina viimeisellä käynnillä.

Pitkäkestoinen hoitovaste (SVR), kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä yhdessä Rebetolin kanssa johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksainfektion häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä aikuisilla tehdyssä ribaviriinin vaihtovuoroisessa kerta-annostutkimuksessa todettiin, että kapseli- ja oraaliliuoslääkemuodot olivat bioekvivalentteja.

Imeytyminen

Suun kautta otettu ribaviriini-kerta-annos imeytyy nopeasti (keskim. T_{\max} =1,5 tuntia). Ribaviriini jakautuu elimistöön nopeasti ja poistuu hitaasti (kerta-annoksen imeytymisen puoliintumisaika on 0,05 tuntia, jakautumisen puoliintumisaika 3,73 tuntia ja eliminaation puoliintumisaika 79 tuntia). Imeytyminen on tehokasta; noin 10 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyy ulosteen mukana. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on kuitenkin noin 45 %–65 %, mikä johtunee ensikierron metaboliasta. Ribaviriinin kerta-annoksen ja $AUC_{0-\infty}$ -arvon välillä on lineaarinen suhde annoksella 200–1200 mg. Jakautumistilavuus on noin 5000 litraa. Ribaviriini ei sitoudu plasman proteiineihin.

Jakautuminen

Ribaviriinin kulkeutumista ei-plasma-aitioihin on tutkittu eniten punasoluissa, ja sen on todettu kulkeutuvan pääasiassa tyypin e_s ekvilibraatiivisen nukleosidikuljettajan kautta. Tämäntyyppisiä kuljettajaproteiineja on käytännöllisesti katsoen kaikissa solutyypeissä, ja ne saattavat olla syynä ribaviriinin suureen jakautumistilavuuteen. Ribaviriinin pitoisuus kokoveressä on noin 60-kertainen verrattuna sen pitoisuuteen plasmassa. Kokoveren ribaviriinylimäärä esiintyy ribaviriininukleotideina, jotka erottautuvat veren punasoluihin.

Biotransformaatio

Ribaviriinilla on kaksi aineenvaihduntareittiä: 1) palautuva fosforylaatioreitti; 2) degradaatioreitti, johon liittyy deribosylaatiota ja amidihydrolyysiä ja joka tuottaa triatsolikarboksihappometaboliittia. Sekä ribaviriini että sen triatsolikarboksamidi- ja triatsolikarboksihappometaboliitit poistuvat myös elimistöstä munuaisten kautta.

Ribaviriinin farmakokinetiikan on havaittu vaihtelevan merkittävästi sekä yksilöiden välillä että samalla henkilöllä oraalisen kerta-annoksen jälkeen (samalla henkilöllä AUC ja C_{\max} voivat vaihdella noin 30 %), mikä saattaa olla seurausta laajasta ensikierron metaboliasta sekä kulkeutumisesta veriaitiolla ja sen ulkopuolelle.

Eliminaatio

Toistuvan annon jälkeen ribaviriini kertyy voimakkaasti plasmassa, jossa sen AUC_{12h} on kuusinkertainen verrattuna kerta-annokseen. Kun ribaviriinia annettiin 600 mg per os kahdesti päivässä, vakaa tila saavutettiin noin neljän viikon kuluessa, jolloin keskimääräinen vakaa tilan ribaviriinipitoisuus plasmassa oli noin 2200 ng/ml. Kun anto keskeytettiin, puoliintumisaika oli noin 298 tuntia, mikä johtunee ribaviriinin hitaasta eliminoitumisesta ei-plasma-aitioista.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutuminen siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeuttiseen pitoisuuteen plasmassa.

Ravinnon vaikutus

Ribaviriinin oraalisen kerta-annoksen biologinen hyötyosuus suureni, kun potilaalle annettiin samanaikaisesti runsaasti rasvaa sisältävä ateria (AUC_{tf} ja C_{max} suurenevät molemmat 70 %). On mahdollista, että hyötyosuuden suureneminen tässä tutkimuksessa johtui ribaviriinin kulkeutumisen viivästyisestä tai pH:n muutoksesta. Tämän kerta-annostutkimuksen tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Keskeisessä kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa potilaita neuvottiin ottamaan ribaviriini ruokailun yhteydessä, jotta saavutettaisiin suurimmat ribaviriinipitoisuudet plasmassa.

Munuaisten toiminta

Julkaistujen tietojen perusteella ribaviriinin kerta-annoksen farmakokinetiikka muuttui (suurentunut AUC_{tf} ja C_{max}) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrokkeihin nähden (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min). Keskimääräinen AUC_{tf} oli verrokkeihin nähden kolme kertaa suurempi tutkittavilla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 10–30 ml/min. Tutkittavilla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30–50 ml/min, AUC_{tf} oli kaksi kertaa suurempi kuin verrokeilla. Tämä johtunee näillä potilailla lasketun puhdistuman vähenemisestä. Hemodialyysi ei vaikuta oleellisesti ribaviriinipitoisuuksiin.

Maksan toiminta

Ribaviriinin kerta-annoksen farmakokinetiikka potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka A, B tai C) vastaa farmakokinetiikkaa terveillä verrokeilla.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia iäkkäillä koehenkilöillä ei ole tehty. Farmakokineettisessä väestötutkimuksessa ikä ei kuitenkaan ollut tärkein tekijä ribaviriinin kinetiikassa; munuaisten toiminta on määrävä tekijä.

Farmakokineettinen väestöanalyysi tehtiin harvaan kerättyjen seerumi pitoisuusarvojen perusteella neljästä kontrolloidusta kliinisestä kokeesta. Kehitetyn puhdistumamallin perusteella havaittiin, että paino, sukupuoli, ikä ja seerumin kreatiniini olivat tärkeimmät kovariantit. Miehillä puhdistuma oli noin 20 % suurempi kuin naisilla. Puhdistuma lisääntyi ruumiinpainon funktiona ja väheni yli 40-vuotiailla. Näillä ribaviriinipuhdistuman kovarianttien vaikutuksilla näyttää olevan vain vähäistä kliinistä merkitystä merkittävän jäännösvaihtelun vuoksi, jota mallissa ei oteta huomioon.

Pediatriiset potilaat

Rebetol yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

Rebetolin ja peginterferoni alfa-2b:n toistuvien annosten farmakokineettisiä ominaisuuksia kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla on arvioitu kliinisen tutkimuksen aikana. Lapsilla ja nuorilla, jotka saivat ihon pinta-alan mukaan määritetyn annoksen peginterferoni alfa-2b:tä 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{viikko}$, altistuksen log-muunnetun suhde-estimaatin annosteluajanjaksojen aikana on ennustettu olevan 58 % (90 % CI: 141–177 %) korkeampi kuin aikuisilla, jotka saivat 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{viikko}$. Rebetolin farmakokinetiikka (vakioidut annokset) olivat tässä tutkimuksessa samanlaiset kuin aikaisemmassa Rebetol-tutkimuksessa raportoidut, jossa Rebetolia annettiin yhdessä interferoni

alfa-2b:n kanssa lapsille ja nuorille sekä aikuisille potilaille.

Rebetol yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

Rebetol kapselien ja interferoni alfa-2b:n toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5–16-vuotiailla) on yhteenveto **taulukossa 15**. Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 15. Rebetol kapselien ja interferoni alfa-2b:n keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla pediatriisilla potilailla		
Parametri	Rebetol 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n=17)	Interferoni alfa-2b 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n=54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/h/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.h/ml) Rebetolille; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) interferoni alfa-2b:lle

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ribaviriini

Ribaviriini on sikiötoksinen ja/tai teratogeeninen annoksilla, jotka ovat huomattavasti ihmisen suositusannoksia pienempiä kaikissa tutkituissa eläinlajeissa. Kallon, kitalaen, silmän, leuan, raajojen, luuston ja maha-suolikanavan alueen epämuodostumia on havaittu. Teratogeenisten vaikutusten insidenssi ja vaikeusaste lisääntyi annosriippuvaisesti. Sikiöiden ja jälkeläisten eloonjääminen väheni.

Toksisuustutkimuksessa nuorilla rotilla, jotka saivat 7.–63. päivinä syntymän jälkeen 10, 25 ja 50 mg/kg ribaviriinia, osoitettiin annokseen liittyvä väheneminen yleisessä kasvukehityksessä. Tämä ilmeni myöhemmin lievänä kehon painon, lakiperämitan sekä luiden pituuden vähentymisenä. Palautumisvaiheen lopulla muutokset sääri- ja reisiluissa olivat vähäisiä vaikkakin yleensä tilastollisesti merkitseviä verrattuna kontroleihin, uroksilla kaikilla annostasoilla ja naarailla kahdella korkeimmalla annostasolla. Luissa ei havaittu histopatologisia vaikutuksia. Ribaviriinin ei havaittu vaikuttavan neuropsykologiseen tai reproduktiiviseen kehitykseen. Nuorilla rotilla mitatut pitoisuudet plasmassa suurimmalla siedetyllä annoksella olivat alhaisemmat kuin ihmisillä plasmassa mitatut pitoisuudet hoitoannosta käytettäessä.

Eläinkokeissa ribaviriinin toksisuus kohdistuu pääasiassa veren punasoluihin. Anemia ilmenee pian lääkityksen aloittamisen jälkeen, mutta häviää nopeasti hoidon päätyttyä.

Kun ribaviriinin aiheuttamia kives- ja siittiömuutoksia tutkittiin hiirillä kolme ja kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, siemennesteen poikkeavuuksia todettiin annostasolla 15 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla. Nämä annokset aiheuttivat eläimissä systeemistä altistumista, joka oli selvästi vähäisempää kuin ihmisillä terapeuttisilla annoksilla saatu. Kun hoito keskeytettiin, ribaviriinin aiheuttamat kivistoksiset vaikutukset hävisivät pääosin täydellisesti yhden tai kahden spermatogeneesikierron aikana (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuustutkimukset ovat osoittaneet, että ribaviriini on jonkinasteisesti genotoksinen. Ribaviriini oli aktiivinen Balb/3T3 *in vitro* transformation assay -analyysissä. Genotoksisuutta havaittiin hiiren lymfooma-kokeessa, ja annostasolla 20–200 mg/kg hiiren mikronukleuskokeessa. Dominantti letaalikoe rotilla oli negatiivinen, mikä viittaa siihen, että jos rotilla esiintyy mutaatioita, ne eivät ole välittyneet uroksen gameetin kautta.

Jyrsijöillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa jyrsijöiden altistus oli alhainen verrattuna ihmisen terapeuttisilla annoksilla saamaan altistukseen (kerroin 0,1 rotilla ja 1 hiirillä), ribaviriinin ei osoitettu aiheuttavan kasvaimia. Lisäksi 26 viikkoa kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa

käytettiin heterotsygoottista p53 (+/-) hiirimallia, ribaviriini ei aiheuttanut kasvaimia suurimmalla siedetyllä annoksella 300 mg/kg (plasman altistuskerroin noin 2,5 verrattuna ihmisen altistukseen). Näiden tutkimusten perusteella voidaan todeta ribaviriinin karsinogeenisen potentiaalin olevan ihmisillä epätodennäköinen.

Ribaviriini ja interferoni

Käytettäessä yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa ribaviriini ei aiheuttanut mitään sellaisia vaikutuksia, joita ei olisi aiemmin todettu jommallakummalla vaikuttavalla aineella yksinään. Tärkein hoidosta aiheutunut muutos oli palautuva, lievä tai kohtalainen anemia. Sen vaikeusaste oli suurempi kuin kummankaan vaikuttavan aineen yksinään aiheuttama.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)

Kapselin merkinnät

Shellakka
Propyleeniglykoli (E 1520)
Ammoniumhydroksidi
Väriaine (E 132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Rebetol-kapselit on pakattu läpipainopakkauksiin, jotka sisältävät polyvinyylidikloridia (PVC)/polyetyleenä (PE)/polyvinyylideenidikloridia (PVdC).

Pakkauskoot ovat 84, 112, 140 ja 168 kapselia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/107/001	84 kovaa kapselia
EU/1/99/107/005	112 kovaa kapselia
EU/1/99/107/002	140 kovaa kapselia
EU/1/99/107/003	168 kovaa kapselia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. toukokuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebetol 40 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 40 mg ribaviriinia.

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan

Rebetol sisältää 0,5 mg bentsyylialkoholia (E 1519) millilitraa kohti.

Rebetol sisältää 100,3 mg propyleeniglykolia (E 1520) millilitraa kohti.

Rebetol sisältää 1,4 mg natriumia millilitraa kohti.

Rebetol sisältää 1 mg natriumbentsoattia (E 211) millilitraa kohti.

Rebetol sisältää 142 mg sorbitolia (E 420) millilitraa kohti.

Rebetol sisältää 300 mg sakkaroosia millilitraa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas, väritön, vaalea tai kellertävä oraaliliuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rebetol on tarkoitettu yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa kroonisen C-hepatiitin hoitoon pediatriisille potilaille (3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille), jotka eivät ole aikaisemmin saaneet hoitoa ja joilla maksa ei ole dekompensoitunut (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen C-hepatiitin hoitoon.

Annostus

Rebetolia on käytettävä yhdistelmähoitona kuten kohdassa 4.1 on kuvattu.

On tarpeen tutustua yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin, joissa on näiden valmisteiden määräämiseen liittyviä lisätietoja ja tietoja annossuosituksista, kun näitä valmisteita annetaan yhdessä Rebetolin kanssa.

Rebetol oraaliliuoksen vahvuus on 40 mg/ml.

Rebetol oraaliliuos otetaan suun kautta päivittäin kahtena osa-annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

Pediatriiset potilaat

Tietoja alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidosta ei ole saatavilla.

Rebetolin annos lapsille ja nuorille lasketaan potilaan painon mukaan. Esimerkiksi yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa käytettäessä annostus painon mukaan on esitetty **taulukossa 1**. Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin, sillä jotkin yhdistelmähoito-ohjeet eivät noudata **taulukossa 1** esitettyä Rebetolin annostusohjetta.

Tällä potilasryhmällä kliinisissä tutkimuksissa käytetty Rebetolin annos oli 15 mg/kg/vrk (**taulukko 1**).

Taulukko 1 Rebetol oraaliliuos – annos lapsille ja nuorille käytettäessä yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa	
Paino (kg)	Mitattava annos (aamu / ilta)
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

Yli 47 kg:n painoiset potilaat, jotka pystyvät nielemään kapseleita, voivat ottaa vastaavan annoksen ribaviiriini 200 mg:n kapseleita kahtena osa-annoksena (ks. Rebetol-kapseleiden valmisteyhteenveto).

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Rebetol-annoksen pienentäminen riippuu Rebetolin aloitusannostuksesta, joka riippuu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävästä lääkevalmisteesta.

Jos potilaalle ilmaantuu vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy Rebetoliin, Rebetol-annosta on muutettava tai Rebetol-hoito on keskeytettävä tarpeen mukaan, kunnes haittavaikutus lievittyy tai sen vaikeusaste pienenee.

Taulukossa 2 esitetään ohjeet annoksen muuttamiselle ja hoidon keskeyttämiselle potilaan hemoglobiinipitoisuuden ja konjugoitumattoman bilirubiinipitoisuuden perusteella.

Pediatrisista potilaista, joilla on sydänsairaus, ei ole tietoja (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2 Haittavaikutusten hoito		
Laboratorioarvot	Pienennä Rebetol-annosta*, jos:	Keskeytä Rebetol-hoito, jos:
Haemoglobiini potilailla, joilla ei ole sydänsairautta	< 10 g/dl (< 100 g/l)	< 8,5 g/dl (< 85 g/l)
Bilirubiini – konjugoitumaton	-	> 5 mg/dl (> 85 µmol/l) (> 4 viikon ajan) (lapset ja nuoret, jotka ovat saaneet interferoni alfa-2b:tä) tai > 4 mg/dl (> 68 µmol/l) (> 4 viikon ajan) (lapset ja nuoret, jotka oot saaneet peginterferoni alfa-2b:tä)

* Lapsilla ja nuorilla, joita hoidetaan Rebetolilla ja peginterferoni alfa-2b:llä, Rebetolin annos pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 12 mg/kg/vrk ja toisella kerralla Rebetolin annos pienennetään tasolle 8 mg/kg/vrk.

Lapsilla ja nuorilla, joita hoidetaan Rebetolilla ja interferoni alfa-2b:llä, Rebetolin annos pienennetään tasolle 7,5 mg/kg/vrk.

Jos potilaalle ilmaantuu vakava haittavaikutus, joka saattaa liittyä yhdessä Rebetolin kanssa käytettäviin lääkevalmisteisiin, tutustu näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin, sillä jotkin yhdistelmähoito-ohjeet eivät noudata Rebetol-annoksen muuttamista ja/tai Rebetol-hoidon lopettamista koskevia **taulukossa 2** kuvattuja ohjeita.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat (3 vuotta täyttäneet lapset ja nuoret)

Rebetolia voidaan käyttää yhdistelmänä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa (ks. kohta 4.4). Rebetolin lääkemuo to valitaan potilaan yksilöllisten ominaisuuksien mukaan.

Ribaviriinin turvallisuutta ja tehoa yhdessä virusspesifisten lääkkeiden kanssa näiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa esitettyihin muihin yhdistelmähoitoa koskeviin annossuosituksiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rebetolin farmakokinetiikka on muuttunut potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jolloin kreatiniinipuhdistuma alenee (ks. kohta 5.2). Siksi on suositeltavaa, että kaikilta potilailta määritetään munuaisten toiminta ennen Rebetol-hoidon aloittamista. Aikuisille potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/minuutti), annetaan vuorotellen 200 mg:n ja 400 mg:n vuorokausiannoksia. Aikuisille potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/minuutti), ja potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (End Stage Renal Disease, ESRD) tai jotka saavat hemodialyysihoitoa, annetaan Rebetolia 200 mg vuorokaudessa. **Taulukossa 3** on esitetty ohjeet annoksen muuttamiselle potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti anemian kehittymisen varalta. Annoksen muuttamisesta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatrisilla potilailla ei ole tietoja saatavilla.

Taulukko 3 Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi aikuisilla potilailla	
Kreatiniinipuhdistuma	Rebetol-annos (vuorokaudessa)
30–50 ml/min	Vuorotellen joka toinen päivä annettavat annokset, 200 mg ja 400 mg
Alle 30 ml/min	200 mg vuorokaudessa
Hemodialyysi (ESRD)	200 mg vuorokaudessa

Maksan vajaatoiminta

Rebetolin ja maksan toiminnan välillä ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.2). Käytettäessä potilaille, joilla on dekompensoitunut kirroosi, on tutustuttava yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoihin.

Antotapa

Rebetol otetaan suun kautta ruuan kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 5.3). Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa aloittaa Rebetol-hoitoa, ennen kuin raskauden mahdollisuus on suljettu pois testeillä ennen hoidon aloittamista.
- Imetys.
- Aiempi vaikea sydänsairaus, mukaan lukien epävakaa tai kontrolloimaton sydänsairaus, viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana (ks. kohta 4.4).
- Hemoglobiнопатiat (esim. talassemia, sirppisoluanemia).

Katso Rebetolin kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden vasta-aiheet niiden valmisteyhteenvedoista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rebetolia on käytettävä yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 5.1).

Katso lisätietoja jäljempänä lueteltujen haittavaikutusten seurantaan ja hoitoon liittyvistä suosituksista ennen hoidon aloittamista ja muista (peg)interferoni alfaan liittyvistä varoimista (peg)interferoni alfan valmisteyhteenvedosta.

Rebetolin yhdistelmähoitoon (peg)interferoni alfan kanssa liittyy useita vakavia haittavaikutuksia. Näitä ovat

- vaikeat psyykkiset ja keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset (kuten masennus, itsetuhoajatukset, itsemurhayritys ja aggressiivinen käyttäytyminen)
- lapsilla ja nuorilla kasvun hidastuminen, joka saattaa joillakin potilailla olla korjautumaton
- kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) määrän kasvu lapsilla ja nuorilla
- vaikeat silmäsairaudet
- hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat.

Pediatriset potilaat

Kun päätetään olla lykkäämättä yhdistelmähoitoa peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa aikuisiälle, on tärkeää ottaa huomioon, että tämä yhdistelmähoito on hidastanut kasvua, ja kasvun hidastuminen on joillakin potilailla ollut korjautumatonta. Hoitopäätös on tehtävä tapauskohtaisesti.

Hemolyysi

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin Rebetolia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa, havaittiin enintään 14 %:lla aikuisista potilaista ja 7 %:lla lapsista ja nuorista hemoglobiiniarvojen laskevan alle 10 g:aan/dl (100 g:aan/l). Vaikka Rebetolilla ei ole suoria kardiovaskulaarisia vaikutuksia, Rebetol-hoitoon liittyvä anemia saattaa heikentää sydämen toimintaa ja/tai voimistaa sepelvaltimotaudin oireita. Rebetolia on tämän vuoksi annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin todettu sydänsairaus (ks. kohta 4.3). Sydämen tila on arvioitava ennen hoidon aloittamista, ja sitä on seurattava kliinisesti hoidon aikana. Mikäli sydämen tila heikkenee, hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.2).

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriötä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänsairaus, tulisi ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista tai nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Teratogeeninen riski

Ennen Rebetol-hoidon aloittamista lääkärin on kerrottava kattavasti sekä mies- että naispotilaille Rebetolin teratogeenisesta riskistä, tehokkaan ja jatkuvan ehkäisyyn välttämättömyydestä, ehkäisy menetelmien pettämisen mahdollisuudesta ja mahdollisista seurauksista, jos raskaus alkaa Rebetol-hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.6). Katso raskauden laboratorioseuranta kohdasta Laboratoriokokeet.

Akuutti yliherkkyys

Jos potilaalle kehittyy akuutti yliherkkyysreaktio (esim. urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi), Rebetolin anto on keskeytettävä välittömästi ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava. Hoitoa ei ole tarpeen keskeyttää ohimenevän ihottuman vuoksi.

Maksan toiminta

Potilaita, joille kehittyy hoidon aikana merkittävää maksan toiminnan poikkeavuutta, on seurattava tarkoin. Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa esitettyihin hoidon keskeyttämistä tai annoksen muuttamista koskeviin suosituksiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rebetolin farmakokinetiikka muuttui potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö, koska näennäinen puhdistuma on näillä potilailla pienentynyt. Siksi on suositeltavaa määrittää kaikkien potilaiden munuaisten toiminta ennen Rebetol-hoidon aloittamista. Kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman ribaviriinipitoisuudet ovat huomattavasti kohonneet, joten Rebetol-annoksen muuttaminen on suositeltavaa aikuisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/minuutti. Annoksen muuttamisesta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatriisilla potilailla ei ole tietoja saatavilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Hemoglobiinipitoisuuksia on seurattava tarkoin hoidon aikana ja tarvittaessa on ryhdyttävä korjaaviin toimenpiteisiin (ks. kohta 4.2).

Mahdollisuus immunosuppression pahenemiseen

Pansytopeniaa ja luuydinlamaa on raportoitu kirjallisuudessa kun peginterferonia ja Rebetolia on annettu yhdessä atsatiopriinin kanssa. Raportoidut tapaukset ilmenivät 3–7 viikkoa yhdistelmän ottamisen jälkeen. Tämä luuydintoksisuus oli palautuvaa ja hävisi 4–6 viikon kuluttua lääkehoidon keskeyttämisen jälkeen (HCV:n antiviraalinen hoito yhdessä atsatiopriinin kanssa) eikä uusiutunut kummallakaan lääkkeellä kun niitä annettiin myöhemmin monoterapiana (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Mitokondriotoksisuus ja maitohappoasidoosi:

Varovaisuutta tulee noudattaa HIV-positiivisilla HCV-tartunnan saaneilla potilailla, joita hoidetaan nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjällä (NRTI) (erityisesti ddI ja d4T) yhdistettynä interferoni alfa/ribaviriini -hoitoon. Lääkärin tulee huolellisesti seurata mitokondriotoksisuuden ja maitohappoasidoosin merkkejä HIV-positiivisilta henkilöiltä, jotka saavat NRTI-hoitoa samanaikaisesti Rebetolin kanssa. Katso lisätietoja kohdasta 4.5.

Maksan dekompenzaatio samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla on edennyt kirroosi

Potilailla, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmä lääkehoitoa (cART-hoito, combined anti-retroviral therapy), saattaa maksan dekompenzaation ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla muita lähtötilanteessa huomioitavia tekijöitä, jotka saattavat olla yhteydessä lisääntyneeseen maksan dekompenzaation vaaraan, ovat didanosinihoito sekä kohonnut seerumin bilirubiinipitoisuusarvo.

Samanaikaista infektiota sairastavia potilaita, jotka saavat sekä antiretroviraalista hoitoa että hepatiittihoitoa, pitää tarkkailla huolellisesti määrittäen heidän Child-Pugh-arvonsa hoidon aikana. Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa esitettyihin hoidon keskeyttämistä tai annoksen muuttamista koskeviin suosituksiin. Jos potilaan tila etenee maksan dekompenzaatioon, pitää hepatiittihoito lopettaa välittömästi ja antiretroviraalinen hoito arvioida uudelleen.

Hematologiset poikkeamat samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saavat peginterferoni alfa-2b/ribaviiriini- ja cART-hoitoa, saattaa hematologisten poikkeamien (kuten neutropenian, trombositopenian ja anemian) riski lisääntyä verrattuna potilaisiin, joilla on pelkästään HCV-infektio. Vaikka suurin osa hematologisista poikkeamista saadaan hallintaan annosta pienentämällä, hematologisten parametrien tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2 sekä alla kappale ”Laboratoriokokeet” ja kohta 4.8).

Potilailla, jotka saavat Rebetolia ja tsidovudiinia, anemian riski on lisääntynyt. Rebetolin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla alhaiset CD4-määrät

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavista potilaista, joilla CD4-määrä on alle 200 solua/ μ l, on vain rajoitetusti tehoon ja turvallisuuteen liittyvää tietoa (N = 25). Varovaisuutta pitää siten noudattaa, kun hoidetaan potilaita, joilla on alhaiset CD4-määrät.

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien retroviruslääkkeiden valmisteyhteenvedoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista Rebetolin kanssa.

Laboratoriokokeet

Tavanomaiset verikokeet, veren kemialliset testit (täydellinen verenkuvaa [TVK] ja erittelylaskenta, trombositit, elektrolyytit, seerumin kreatiniini, maksan toimintakokeet, virtsahappo) ja raskaustesti pitää tehdä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Hyväksyttävät lähtöarvot, joita voidaan käyttää ohjearvoina ennen Rebetol-hoidon aloittamista lapsille ja nuorille, ovat:

- Hemoglobiini ≥ 11 g/dl (≥ 110 g/l) (naispuoliset), ≥ 12 g/dl (≥ 120 g/l) (miespuoliset)

Laboratoriomääritykset on tehtävä hoitoviikoilla 2 ja 4, ja tämän jälkeen ajoittain silloin, kun se on kliinisesti tarpeen. HCV-RNA pitää mitata ajoittain hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Virtsahappo saattaa lisääntyä Rebetol-hoidon aikana hemolyyisistä johtuen. Siksi kihdin mahdollista kehittymistä pitää seurata huolellisesti siihen taipuvaisilla potilailla.

Bentsyylialkoholi

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa anafylaktoidisia reaktioita. Suuret määrät bentsyylialkoholia saattavat aiheuttaa metabolista asidoosia. Eryistä varovaisuutta on noudatettava, jos Rebetol-valmistetta määrätään potilaille, joilla on maksa- tai munuaissairaus.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 23,8 mg natriumia per päivittäinen annos (ks. kohta 4.2, taulukko 1), joka vastaa 1,19 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Sorbitoli

Sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden samanaikaisesti annettavien suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen. Sorbitoli on fruktoosin lähde; tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää/pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Sakkarooosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkarooosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Sakkarooosi voi olla haitallinen hampaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

In vitro -tutkimuksissa, joissa käytettiin sekä ihmisen että rotan maksan mikrosomipreparaatteja, ei havaittu merkkejä Rebetolin sytokromi P450 entsyymivälitteisestä metaboliasta. Rebetol ei inhiboi sytokromi P450 entsyymejä. Toksisuustutkimuksissa ei ollut merkkejä, että Rebetol indusoi maksaentsyymejä. Siten P450 entsyymi-välitteisten interaktioiden mahdollisuus on vähäinen.

Koska Rebetol estää inosiinihapon dehydrogenaasia, se voi häiritä atsatiopriinin metaboliaa johtaen mahdollisesti 6-metyyliinosiiniinimonofosfaatin (6-MTIMP) kertymiseen. Ilmiö on liitetty luuydintoksisuuteen atsatiopriinilla hoidetuilla potilailla. Pegyloitujen alfainterferonien ja Rebetolin käyttöä yhdessä atsatiopriinin kanssa tulisi välttää. Yksilöllisissä tapauksissa, joissa Rebetolin ja atsatiopriinin yhteiskäytöstä saatava hyöty arvioidaan mahdollista riskiä suuremmaksi, atsatiopriinin annon yhteydessä suositellaan veriarvojen huolellista seuranta luuydintoksisuusoireiden varalta. Jos luuydintoksisuuden oireita ilmenee, hoito näillä lääkkeillä on keskeytettävä (ks. kohta 4.4).

Rebetolin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu interferoni alfa-2b:tä ja antasideja lukuun ottamatta.

Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia toistuvan annon farmakokineettisessä tutkimuksessa.

Antasidit

600 mg Rebetolin biologinen hyötyosuus pieni, kun se otettiin samanaikaisesti magnesiumia, alumiinia tai simetikonin sisältävän antasidin kanssa; AUC_{0-12} pieni 14 %. On mahdollista, että hyötyosuuden pieneneminen tässä tutkimuksessa johtui Rebetolin kulkeutumisen viivästyisestä tai pH:n muutoksesta. Tämän yhteisvaikutuksen ei katsota olevan kliinisesti merkittävä.

Nukleosidianalogit

Nukleosidianalogien käyttö, yksin tai yhdessä muiden nukleosidien kanssa, on aiheuttanut maitohappoasidoosia. Farmakologisesti Rebetol lisää puriininukleosidien fosforyloituja metaboliitteja *in vitro*. Tämä aktiviteetti saattaa lisätä puriininukleosidianalogien (esim. didanosini tai abakaviiri) aiheuttaman maitohappoasidoosin vaaraa. Rebetolin ja didanosinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Mitokondriotoksisuutta, erityisesti maitohappoasidoosia ja haimatulehdusta (myös kuolemaan johtanutta) on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Rebetolista johtuvaa anemian pahenemista on raportoitu, kun tsidovudiinia on käytetty osana HIV-lääkitystä, vaikkakin sen tarkka mekanismi vaatii vielä selvittämistä. Rebetolin samanaikainen käyttö tsidovudiinin kanssa ei ole suositeltavaa lisääntyneen anemian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Tsidovudiinin korvaamista antiretroviraalisessa yhdistelmähoitossa tulee harkita, mikäli anemiaa on jo havaittu. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla on aiemmin havaittu tsidovudiinin aiheuttamaa anemiaa.

Ribaviriinin pitkän puoliintumisajan vuoksi yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä jopa kaksi kuukautta (viisi Rebetolin puoliintumisaikaa) Rebetol-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Ei ole merkkejä siitä, että Rebetolilla olisi yhteisvaikutuksia non-nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjien tai proteaasi-inhibiittorien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naispotilaat

Rebetolia ei saa antaa raskaana oleville naisille (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Naispotilaiden tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä (ks. kohta 5.3). Rebetol-hoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin raskauden mahdollisuus on suljettu pois testeillä juuri ennen hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja yhdeksän kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Tänä aikana raskaustesti on toistettava rutiinimaisesti kuukausittain. Mikäli raskaus alkaa Rebetol-hoidon aikana tai yhdeksän kuukauden kuluessa sen päättymisestä, potilaalle on kerrottava, että Rebetolilla on merkittävä sikiön epämuodostumia aiheuttava vaikutus (ks. kohta 4.4).

Miespotilaat ja heidän naispartnerinsa

Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava, jotta vältettäisiin Rebetolia saavien miespotilaiden partnerien raskaus (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.3). Rebetol kertyy soluihin ja poistuu elimistöstä erittäin hitaasti. Ei tiedetä, siirtyykö siittiösolujen sisältämän Rebetolin mahdollinen teratogeeninen tai genotoksinen vaikutus ihmisen alkioon/sikiöön. Vaikka tiedot noin 300:sta prospektiivisesti seuratussa raskaudesta, jossa isä on altistunut Rebetolille, eivät osoita lisääntyntä epämuodostumien vaaraa verrattuna normaaliväestöön eivätkä myöskään minkään tietyn epämuodostumatyyppin riskin lisääntymistä, joko miespotilaita tai heidän hedelmällisessä iässä olevia naispartnereitaan on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä Rebetol-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tänä aikana on tehtävä raskaustesti kerran kuukaudessa. Miespotilaita, joiden partneri on raskaana, tulee neuvoa käyttämään kondomia, jotta minimoitaisiin Rebetolin kulkeutuminen partneriin.

Raskaus

Rebetol on vasta-aiheista raskauden aikana. Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Rebetol on teratogeeninen ja genotoksinen (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Rebetol ihmisen rintamaitoon. Koska imeväiselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys on lopetettava ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Prekliiniset tiedot:

- Hedelmällisyys: Eläinkokeissa Rebetolilla oli vaikutuksia spermatogeneesiin, jotka olivat korjautuvia (ks. kohta 5.3).
- Teratogeenisuus: Rebetolilla on osoitettu olevan merkittäviä epämuodostumia ja/tai sikiökuolleisuutta aiheuttavia ominaisuuksia kaikissa eläinlajeissa, joissa Rebetolia on tutkittu asianmukaisesti. Näissä tutkimuksissa käytetyt annokset, joiden yhteydessä kyseisiä haittavaikutuksia on esiintynyt, ovat olleet jopa vain yksi kahdeskymmenesosa ihmisen suositusannoksista (ks. kohta 5.3).
- Genotoksisuus: Rebetol aiheuttaa genotoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rebetolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Käytettäessä samanaikaisesti

muita lääkevalmisteita saattaa tällainen vaikutus kuitenkin esiintyä. Siten potilaita, joilla ilmenee väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta hoidon aikana, tulee varoittaa ajamisesta ja koneiden käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Rebetolin keskeinen turvallisuuteen liittyvä seikka on hemolyyttinen anemia, joka voi ilmetä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Rebetol-hoitoon liittyvä hemolyyttinen anemia saattaa johtaa sydämen toiminnan heikkenemiseen ja/tai sydänsairauden pahenemiseen. Joillakin potilailla on myös todettu virtsahapon ja konjugoitumattoman bilirubiinin arvojen kohonneen hemolyysin yhteydessä.

Tässä kohdassa luetellut haittavaikutukset ovat peräisin pääasiassa kliinisistä tutkimuksista ja/tai spontaaneista haittavaikutusraporteista, kun Rebetolia on käytetty yhdistelmänä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

Lue yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedoista näiden valmisteiden muut haittavaikutukset.

Pediatriset potilaat

Yhdistelmähoito peginterferoni alfa-2b:n kanssa

Kliinisessä tutkimuksessa 107:llä 3–17-vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoitoa, annosta piti muuttaa 25 %:lla potilaista, yleisimmin anemian, neutropenian tai painon alenemisen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla ja nuorilla samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen. Jopa 48 viikon pegyloidun interferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoidon aikana havaittiin kasvun hidastumista, joka vähensi joidenkin potilaiden lopullista pituutta (ks. kohta 4.4). Painon aleneminen ja kasvun hidastuminen oli hyvin yleistä hoidon aikana (hoidon lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen 15 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti, kasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 8 persentiiliä) ja kasvunopeus hidastui (< 3. persentiiliä 70 %:lla potilaista).

24 viikkoa kestäneen hoidon jälkeisen seurannan lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen oli vielä 3 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti pituuskasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 7 persentiiliä, ja 20 %:lla lapsista kasvun hidastumista esiintyi edelleen (kasvunopeus < 3. persentiiliä). 94 lasta 107:stä osallistui 5 vuotta kestäneeseen pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Vaikutukset kasvuun olivat vähäisempiä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan kuin lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Iänmukainen pituuden persentiili pieneni hoidon aloittamisesta pitkäaikaisseurannan päättymiseen 1,3 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan, ja 9,0 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Hoitoa 24 viikon ajan saaneista lapsista 24 %:lla (11/46) ja 48 viikon ajan saaneista 40 %:lla (19/48) todettiin iänmukaisen pituuden persentiilin pienentyneen 5 vuoden pitkäaikaisseurannan päättyessä yli 15 persentiiliä ennen hoidon aloittamista mitattuun lähtötilanteen persentiiliin nähden. Hoitoa 24 viikkoa saaneista lapsista 11 %:lla (5/46) ja 48 viikon ajan saaneista 13 %:lla (6/48) havaittiin 5 vuoden pitkäaikaisseurannan päättyessä pituuden iänmukaisen persentiilin yli 30 persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta. Pitkäaikaisseurannan päättyessä painon iänmukaiset persentiilit olivat pienentyneet hoitoa 24 viikkoa saaneilla 1,3 persentiiliä lähtötilanteesta ja hoitoa 48 viikkoa saaneilla 5,5 persentiiliä lähtötilanteesta. Painoindeksin iänmukainen persentiili pieneni lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan päättymiseen 1,8 persentiiliä hoitoa 24 viikkoa saaneilla ja 7,5 persentiiliä hoitoa 48 viikkoa saaneilla. Pitkäaikaisseurannan ensimmäisenä vuonna keskimääräinen pituuskasvun persentiilin pieneneminen oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla. Hoitovaiheen aikana normaaliväestöön nähden todettu pituuden, painon ja painoindeksin Z-arvojen pienenemä ei ollut täysin korjaantunut pitkäaikaisseurannan aikana lapsilla, jotka saivat hoitoa 48 viikon ajan (ks. kohta 4.4).

Tämän tutkimuksen hoitovaiheessa yleisimmät haittavaikutukset olivat kuume (80 %), päänsärky (62 %), neutropenia (33 %), väsymys (30 %), ruokahaluttomuus (29 %) ja pistokohdan punoitus (29 %). Ainoastaan yksi koehenkilö keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi (trombosytopenia). Suurin osa tässä tutkimuksessa raportoiduista haittavaikutuksista oli vakavuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Vaikeita

haittavaikutuksia raportoitiin 7 %:lla (8/107) kaikista koehenkilöistä ja niitä olivat pistokohdan kipu (1 %), kipu raajassa (1 %), päänsärky (1 %), neutropenia (1 %) ja kuume (4 %). Tässä potilasryhmässä merkittäviä, hoitoa seuranneita haittavaikutuksia olivat hermostuneisuus (8 %), aggressiivisuus (3 %), kiukkuisuus (2 %), masennus/masentunut mieliala (4 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (3 %) ja 5 koehenkilöä sai levotyroksiinihoitoa kilpirauhasen vajaatoiminnan/kohonneen TSH:n vuoksi.

Yhdistelmähoito interferoni alfa-2b:n kanssa

Kaikkiaan 118 lapsella ja nuorella (3-16-vuotiaalla) potilaalla, jotka saivat interferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoitoa, tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksien vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli tässä rajatussa lasten ja nuorten ryhmässä samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen, kuten pituuskasvun persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 9 persentiiliä) ja painon persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 13 persentiiliä) pieneneminen hoidon aikana. Viisi vuotta kestäneessä hoidon jälkeisessä seurannassa 44. persentiili lapsista oli saavuttanut keskipituuden, joka oli alle normaaliväestön mediaanin ja pienempi kuin normaaliväestön lähtötilanteen keskipituus (48. persentiili). Kahdellakymmenellä lapsella 97:stä (21 %) pituuskasvu hidastui yli 15 persentiiliä ja näistä 10 lapsella 20:stä pituuskasvu hidastui yli 30 persentiiliä hoidon aloittamisen ja pitkäaikaisseurannan (jopa 5 vuotta) lopun välillä. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli yli 15 persentiiliä, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen. Interferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoidon (jopa 48 viikkoa) aikana havaittiin kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Erityisesti keskipituuden persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan loppuun oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.4).

Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista pediatriisilla potilailla

Taulukossa 4 esitetyt haittavaikutukset perustuvat kokemuksiin lapsilla ja nuorilla tehdyistä kahdesta kliinisestä monikeskustutkimuksesta, joissa käytettiin Rebetolia yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa. Elinjärjestelmissä haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa Rebetolilla yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus
Yleinen:	Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, nasofaryngiitti, streptokokkinielutulehdus, välikorvatulehdus, sinuiitti, hampaan absessi, influenssa, herpes suussa, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Melko harvinainen:	Pneumonia, askariaasi, kihomatotauti, vyöruusu, selluliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, neutropenia
Yleinen:	Trombosytopenia, lymfadenopatia

Taulukko 4 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisisä tutkimuksissa Rebetolilla yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Umpieritys	
Hyvin yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta
Yleinen:	Kilpirauhasen liikatoiminta, virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun väheneminen
Yleinen:	Hypertriglyseridemia, hyperurikemia
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen:	Masennus, unettomuus, mielialan horjuvuus
Yleinen:	Itsetuhoajatukset, aggressiivisuus, sekavuus, kiihtymysalttius, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, mielialan muutos, levottomuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Melko harvinainen:	Epänormaali käytös, masentunut mieliala, tunne-elämän häiriö, pelko, painajainen
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen:	Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriö, unen huono laatu
Melko harvinainen:	Neuralgia, letargia, psykomotorinen hyperaktiivisuus
Silmät	
Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhan häiriö
Melko harvinainen:	Sidekalvon verenvuoto, silmän kutina, keratiitti, näön sumentuminen, valonarkuus
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus
Sydän	
Yleinen:	Takykardia, sydämentykytys
Verisuonisto	
Yleinen:	Kalpeus, punoitus
Melko harvinainen:	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu, nielun ja kurkunpään kipu
Melko harvinainen:	Hengityksen vinkuminen, epämiellyttävät tuntemukset nenässä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Vatsakipu, ylävatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi
Yleinen:	Suun haavaumat, haavainen suutulehdus, suutulehdus, aftainen suutulehdus, dyspepsia, keiloosi, kielitulehdus, gastroesophageaalinen refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö, epämiellyttävät tuntemukset mahassa, kipu suussa
Melko harvinainen:	Ientulehdus
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Melko harvinainen:	Hepatomegalia

Taulukko 4 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa Rebetolilla yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen:	Alopesia, ihottuma
Yleinen:	Kutina, valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, liihakiloilu, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat
Melko harvinainen:	Pigmenttihäiriö, atooppinen ihottuma, ihon hilseily
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Kipu raajoissa, selkäkipu, lihasten kontraktuura
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu, proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	<u>Naiset</u> : amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö. <u>Miehet</u> : kipu kiveksissä
Melko harvinainen:	<u>Naiset</u> : dysmenorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Väsymys, vilunväreet, kuume, influenssan kaltainen sairaus, astenia, huonovointisuus, ärtyisyys
Yleinen:	Rintakipu, turvotus, kipu, vilun tunne
Melko harvinainen:	Epämiellyttävä tuntemus rinnassa, kipu kasvoissa
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden)
Yleinen:	Tyreoidea stimuloivan hormonin pitoisuuden kohoaminen veressä, tyreoglobuliinin pitoisuuden kohoaminen
Melko harvinainen:	Kilpirauhasen toimintaa estävä vasta-aine positiivinen
Vammat ja myrkytykset	
Yleinen:	Ihon laseraatio
Melko harvinainen:	Ruhje

Suurin osa laboratorioarvojen muutoksista oli lieviä tai kohtalaisia Rebetol/peginterferoni alfa-2b:n kliinisissä tutkimuksissa. Hemoglobiinin, valkosolujen, verihiihtaleiden, neutrofiilien määrän lasku ja bilirubiinin määrän kasvu voivat edellyttää annoksen laskemista tai hoidon pysyvää keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). Vaikka laboratorioarvojen muutoksia havaittiin kliinisessä tutkimuksessa osalla potilaista, joita hoidettiin Rebetolilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa, arvot palautuivat lähtötasolle muutaman viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Aikuiset

Esiintymistiheydellä $\geq 10\%$ raportoituja haittavaikutuksia aikuisilla potilailla, jotka saivat Rebetol-kapseleita yhdessä interferoni alfa-2b:n tai pegyloidun interferoni alfa-2b:n kanssa vuoden ajan, on myös raportoitu lapsilla ja nuorilla. Haittavaikutusprofiili oli samanlainen myös alhaisemmilla esiintymistiheyksillä.

Ribaviriinin käyttö yhdistelmänä virusspesifisten lääkkeiden (Direct Antiviral Agent, DAA) kanssa Aikuisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista peräisin olevan turvallisuuteen liittyvän tiedon arvion perusteella, kun virusspesifisiä lääkkeitä käytettiin yhdistelmänä ribaviriinin kanssa, yleisimmät haittavaikutukset, joiden todettiin liittyvän ribaviriiniin, olivat anemia, pahoinvointi, oksentelu, astenia, väsymys, unettomuus, yskä, hengenahdistus, kutina ja ihottuma. Anemiaa lukuunottamatta suurin osa näistä haittavaikutuksista ei ollut vakavia ja ne hävisivät ilman hoidon lopettamista.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista aikuisilla

Taulukossa 5 luetellut haittavaikutukset perustuvat kokemuksiin kliinisistä tutkimuksista aikuisilla aiemmin hoitamattomilla potilailla, joita hoidettiin vuoden ajan, sekä markkinoillaolon aikaisiin kokemuksiin. Tietty määrä haittavaikutuksia, joita yleensä pidetään interferonihoidon aiheuttamina, mutta joita on raportoitu C-hepatiittihoidon yhteydessä (yhdessä Rebetolin kanssa) on myös lueteltu **taulukossa 5**. Katso myös peginterferoni alfa-2b:n ja interferoni alfa-2b:n valmisteyhteenvedoista haittavaikutukset, jotka voivat johtua hoidosta pelkillä interferoneilla. Elinjärjestelmissä haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5 Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana Rebetolilla yhdessä pegyloidun interferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus
Yleinen:	Bakteeri-infektio (mukaan lukien sepsis), sieni-infektio, influenssa, ylähengitystieinfektio, bronkiitti, herpes simplex, sinuiitti, välikorvatulehdus, riniitti, virtsatietulehdus
Melko harvinainen:	Alahengitystieinfektio
Harvinainen:	Keuhkokuume*
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen:	Anemia, neutropenia
Yleinen:	Hemolyyttinen anemia, leukopenia, trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia
Hyvin harvinainen:	Aplastinen anemia*
Tuntematon:	Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeninen purppura, tromboottinen trombosytopeninen purppura
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	Yliherkkyys lääkkeelle
Harvinainen:	Sarkoidoosi*, nivelreuma (uusi tai paheneva)
Tuntematon:	Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä, systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, akuutti yliherkkyysreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi
Umpieritys	
Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Ruokahaluttomuus
Yleinen:	Hyperglykemia, hyperurikemia, hypokalsemia, dehydraatio, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinainen:	Diabetes mellitus, hypertriglyseridemia*
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen:	Masennus, ahdistuneisuus, mielialan horjuvuus, unettomuus
Yleinen:	Itsetuhoajatukset, psykoosi, aggressiivinen käytös, sekavuus, agitaatio, kiukkuisuus, mielialan vaihtelu, epänormaali käytös, hermostuneisuus, unihäiriöt, libidon aleneminen, apatia, epänormaali unet, itkeminen
Melko harvinainen:	Itsemurhayritykset, paniikkikohtaus, hallusinaatio

Taulukko 5 Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana Rebetolilla yhdessä pegyloidun interferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Harvinainen:	Kaksisuuntainen mielialahäiriö*
Hyvin harvinainen:	Itsemurha*
Tuntematon:	Murhanhimoiset ajatukset*, mania*, mielentilan muutos
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus, suun kuivuminen, keskittymiskyvyn heikentyminen
Yleinen:	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, pyörtyminen, migreeni, ataksia, parestesia, dysfonia, makuaistin menetys, hypoestesia, hyperestesia, hypertonia, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriintyminen, vapina, makuhäiriö
Melko harvinainen:	Neuropatia, perifeerinen neuropatia
Harvinainen:	Kouristuskohtaus*
Hyvin harvinainen:	Serebrovaskulaarinen verenvuoto*, serebrovaskulaarinen iskemia*, enkefalopatia*, polyneuropatia*
Tuntematon:	Kasvohalvaus, mononeuropatiat
Silmät	
Yleinen:	Näkökyvyn häiriöt, näön sumentuminen, sidekalvotulehdus, silmän ärsytys, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö, kuivasilmäisyys
Harvinainen:	Verkkokalvon verenvuodot*, retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema)*, verkkokalvoaltimon tai -laskimon tukkeuma*, optinen neuriitti*, papilloedeema*, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset*, verkkokalvon eksudaatit
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	Huimaus, kuulon heikkeneminen/menetys, tinnitus, korvakipu
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys, takykardia
Melko harvinainen:	Sydäninfarkti
Harvinainen:	Kardiomyopatia, rytmihäiriö*
Hyvin harvinainen:	Sydäniskemia*
Tuntematon:	Perikardiaalinen effuusio*, perikardiitti*
Verisuonisto	
Yleinen :	Hypotensio, hypertensio, punoitus
Harvinainen:	Vaskuliitti
Hyvin harvinainen:	Perifeerinen iskemia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Hengenahdistus, yskä
Yleinen:	Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, hengitysteiden tukkoisuus, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus, rinorrea, lisääntynyt erityis ylähengitysteissä, nielun tai kurkunpään kipu, kuiva yskä
Hyvin harvinainen:	Keuhkoinfiltraatit*, pneumoniitti*, interstitiaali pneumoniitti*
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu

Taulukko 5 Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana Rebetolilla yhdessä pegyloidun interferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Yleinen:	Haavainen suutulehdus, suutulehdus, suun haavaumat, koliitti, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, gastroesofageaalinen refluksi*, kielitulehdus, huulitulehdus, vatsan turvotus, verenvuoto ikenistä, ientulehdus, löysät ulosteet, hammashäiriö, ummetus, ilmavaivat
Melko harvinainen:	Haimatulehdus, kipu suussa
Harvinainen:	Iskeeminen koliitti
Hyvin harvinainen:	Haavainen koliitti*
Tuntematon:	Hampaan vieruskudoksen häiriö, hampaan häiriö, kielen pigmentaatio
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Hepatomegalia, ikterus, hyperbilirubinemia*
Hyvin harvinainen:	Hepatotoksisuus (myös hengenvaarallinen)*
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen:	Alopesia, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma
Yleinen:	Psoriaasi, psoriaasin paheneminen, ekseema, valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, yöhikoilu, liikahikoilu, ihotulehdus, akne, furunkkeli, eryteema, urtikaria, ihon häiriö, mustelmat, lisääntynyt hikoilu, epänormaali karvan rakenne, kynnen häiriö*
Harvinainen:	Ihosarkoidoosi
Hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, erythema multiforme*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Yleinen:	Niveltulehdus, selkäkipu, lihaskouristus, kipu raajoissa
Melko harvinainen:	Luukipu, lihasten heikkous
Harvinainen:	Rabdomyolyysi*, myosiitti*
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen:	Lisääntynyt virtsaamistarve, polyuria, epänormaali virtsa
Harvinainen:	Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta*
Hyvin harvinainen:	Nefroottinen oireyhtymä*
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	<u>Naiset</u> : amenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, dysmenorrea, kipu rinnoissa, munasarjaan liittyvä häiriö, emättimen liittyvä häiriö. <u>Miehet</u> : impotenssi, eturauhastulehdus, erektiohäiriö. Seksuaalinen toimintahäiriö (määrittelemätön)*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Väsymys, vilunväreet, kuume, influenssan kaltainen sairaus, astenia, ärtyisyys
Yleinen:	Rintakipu, epä mukava tunne rinnassa, perifeerinen turvotus, huonovointisuus, epänormaali tunne, jano
Melko harvinainen:	Kasvojen turvotus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen:	Painon aleneminen
Yleinen:	Sydämen sivuääni

*Koska Rebetolia on aina määrätty yhdessä alfainterferonivalmisteen kanssa, ja yllä luetellut haittavaikutukset sekä kokemukset markkinoillaoloajalta eivät mahdollista esiintymistiheyksien tarkkaa määrittämistä, yllä esitetyt esiintymistiheydet ovat kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin Rebetolia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa (pegyloitu tai pegyloimaton).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa on joillain potilailla havaittu Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n yhteiskäytössä virtsahapon ja konjugoitumattoman bilirubiinin arvojen kohonneen hemolyysin yhteydessä. Arvot kuitenkin palautuivat normaalille tasolle neljän viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Rebetolilla yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suurin kuvattu yliannostus oli kokonaisannos, joka sisälsi 10 g Rebetolia (50 x 200 mg kapselia) ja 39 MIU (13 ihonalaista injektiota á 3 MIU) interferoni alfa-2b-injektionestettä saman vuorokauden aikana itsemurhayrityksen yhteydessä. Potilasta tarkkailtiin kahden päivän ajan ensiapupoliklinikalla, eikä yliannostuksesta johtuvia haittavaikutuksia havaittu tänä aikana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, HCV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AP01.

Vaikutusmekanismi

Ribaviriini (Rebetol) on syntetinen nukleosidianalogi, jonka on osoitettu *in vitro* tehoavan joihinkin RNA- ja DNA-viruksiin. Mekanismi, jolla Rebetol yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa tehoaa HCV:een, ei ole tunnettu. Suun kautta otettavaa Rebetol-monoterapiaa on tutkittu kroonisen C-hepatiitin hoidossa useissa kliinisissä tutkimuksissa. Näiden tutkimusten tulokset osoittivat, että Rebetol yksinään ei eliminoinut hepatiittivirusta (HCV-RNA) eikä parantanut maksan histologiaa 6–12 kuukauden hoidon eikä 6 kuukautta kestäväen seurantajakson aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tässä valmisteyhteenvedossa kuvataan yksityiskohtaisesti ainoastaan Rebetolin käyttö (peg)interferoni alfa-2b:n kanssa, jonka kanssa se alun perin kehitettiin.

Pediatriset potilaat

Rebetol yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli määritettävissä, tehtiin kliininen monikeskustutkimus. Potilaat saivat Rebetolia 15 mg/kg vuorokaudessa sekä pegyloitua interferoni alfa-2b:tä 60 µg/m² kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotyypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihaisia, 67 %:lla oli genotyyppi I ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttuvat lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, Rebetolin ja pegyloidun interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8). Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 6**.

Taulukko 6. Pitkäkestoinen virologinen vaste ($n^{a,b}$ (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt n = 107		
	24 viikkoa	48 viikkoa
Kaikki genotyypit	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyyppi 11	-	38/72 (53 %)
Genotyyppi 2	14/15 (93 %)	-
Genotyyppi 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyyppi 4	-	4/5 (80 %)

a: HCV-RNA ei määritettävissä, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen, havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n =hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä (\geq 600 000 IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

Rebetol yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

3–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Rebetolia 15 mg/kg vuorokaudessa sekä interferoni alfa-2b:tä 3 MIU/m² kolmesti viikossa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia 78 %:lla oli genotyyppi 1 ja 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Kahdessa monikeskustutkimuksessa pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla (ks. **taulukko 7**). Koska tiedot puuttuvat näistä kahdesta monikeskustutkimuksesta lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8). Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 7**.

Taulukko 7. Pitkäkestoinen virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	Rebetol 15 mg/kg/vrk + interferoni alfa-2b 3 MIU/m² kolmesti viikossa
Kokonaisvaste ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

a. Määritettyä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

Tiedot pitkäaikaistehosta

Rebetol yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

94 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen havainnoivaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Tutkittavista 63:lla todettiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 24 tai 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Viiden vuoden kuluttua 85 % (80/94) kaikista mukaan otetuista tutkittavista ja 86 % (54/63) pitkäaikaisen vasteen saaneista tutkittavista päätti tutkimuksen. Viiden vuoden seuranta-aikana tauti ei uusiutunut yhdelläkään sellaisella pediatriisella tutkittavalla, jolla oli todettu pitkäkestoinen virologinen hoitovaste.

Rebetol yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

97 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui kahden edellä mainitun monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen havainnoivaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Tutkimuksen kävi loppuun 70 % (68/97) osallistuneista potilaista, joista 75 %:lla (42/56) todettiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Yhtä lukuun ottamatta kaikilla lapsilla ja nuorilla pitkäkestoinen virologinen vaste säilyi pitkäaikaisseurannassa interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon päättymisen jälkeen. Kaplan–Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] lapsilla ja nuorilla, jotka saivat interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriiniä. Lisäksi 98 %:lla (51/52) tutkimukseen osallistuneista potilaista, joilla ALAT-arvot olivat normaalit seurantajakson viikolla 24, ALAT-arvot säilyivät normaaleina viimeisellä käynnillä.

Pitkäkestoinen hoitovaste (SVR), kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä yhdessä Rebetolin kanssa johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksainfektion häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä aikuisilla tehdyssä ribaviriinin vaihtovuoroisessa kerta-annostutkimuksessa todettiin, että kapseli- ja oraaliliuoslääkemuodot olivat bioekvivalentteja.

Imeytyminen

Suun kautta otettu ribaviriinin kerta-annos imeytyy nopeasti (keskimääräinen T_{max} = 1,5 tuntia). Ribaviriini jakautuu elimistöön nopeasti ja poistuu hitaasti (kerta-annoksen imeytymisen puoliintumisaika on 0,05 tuntia, jakautumisen puoliintumisaika 3,73 tuntia ja eliminaation puoliintumisaika 79 tuntia). Imeytyminen on tehokasta; noin 10 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyy ulosteen mukana. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on kuitenkin noin 45 %–65 %, mikä johtunee ensikierron metaboliasta. Ribaviriinin kerta-annoksen ja $AUC_{0-\infty}$ -arvon välillä on lineaarinen suhde annoksella 200–1200 mg. Jakautumistilavuus on noin 5000 litraa. Ribaviriini ei sitoudu plasman proteiineihin.

Jakautuminen

Ribaviriinin kulkeutumista ei-plasma-aitioihin on tutkittu eniten punasoluissa, ja sen on todettu kulkeutuvan pääasiassa tyypin e_s ekvilibraatiivisen nukleosidikuljettajan kautta. Tämän tyyppisiä kuljettajaproteiineja on käytännöllisesti katsoen kaikissa solutyypeissä, ja ne saattavat olla syynä ribaviriinin suureen jakautumistilavuuteen. Ribaviriinin pitoisuus kokoveressä on noin 60-kertainen verrattuna sen pitoisuuteen plasmassa. Kokoveren ribaviriinylimäärä esiintyy ribaviriininukleotideina, jotka erottautuvat veren punasoluihin.

Biotransformaatio

Ribaviriinilla on kaksi aineenvaihduntareittiä: 1) palautuva fosforylaatioreitti; 2) degradaatioreitti, johon liittyy deribosylaatiota ja amidihydrolyysiä ja joka tuottaa triatsolikarboksihappometaboliittia. Sekä ribaviriini että sen triatsolikarboksamidi- ja triatsolikarboksihappometaboliitit poistuvat myös elimistöä munuaisten kautta.

Ribaviriinin farmakokinetiikan on havaittu vaihtelevan merkittävästi sekä yksilöiden välillä että samalla henkilöllä oraalisen kerta-annoksen jälkeen (samalla henkilöllä AUC ja C_{max} voivat vaihdella noin 30 %), mikä saattaa olla seurausta laajasta ensikierron metaboliasta sekä kulkeutumisesta veriaitiossa ja sen ulkopuolelle.

Eliminaatio

Toistuvan annon jälkeen ribaviriini kertyy voimakkaasti plasmassa, jossa sen AUC_{12h} on kuusinkertainen verrattuna kerta-annokseen. Kun ribaviriinia annettiin 600 mg per os kahdesti päivässä, vakaa tila saavutettiin noin neljän viikon kuluessa, jolloin keskimääräinen vakaan tilan ribaviriinipitoisuus plasmassa oli noin 2200 ng/ml. Kun anto keskeytettiin, puoliintumisaika oli noin 298 tuntia, mikä johtunee ribaviriinin hitaasta eliminoitumisesta ei-plasma-aitioista.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutumista siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntässä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeuttiseen pitoisuuteen plasmassa.

Ravinnon vaikutus

Ribaviriinin oraalisesta kerta-annoksen biologinen hyötyosuus suureni, kun potilaalle annettiin samanaikaisesti runsaasti rasvaa sisältävä ateria (AUC_{tf} ja C_{max} suurenevät molemmat 70 %). On mahdollista, että hyötyosuuden suureneminen tässä tutkimuksessa johtui ribaviriinin kulkeutumisen viivästyisestä tai pH:n muutoksesta. Tämän kerta-annostutkimuksen tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Keskeisessä kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa potilaita neuvottiin ottamaan ribaviriini ruokailun yhteydessä, jotta saavutettaisiin suurimmat ribaviriinipitoisuudet plasmassa.

Munuaisten toiminta

Julkaistujen tietojen perusteella ribaviriinin kerta-annoksen farmakokinetiikka muuttui (suurentunut AUC_{tf} ja C_{max}) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrokkeihin nähden (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min). Keskimääräinen AUC_{tf} oli verrokkeihin nähden kolme kertaa suurempi tutkittavilla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 10–30 ml/min. Tutkittavilla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30–50 ml/min, AUC_{tf} oli kaksi kertaa suurempi kuin verrokeilla. Tämä johtunee näillä potilailla lasketun puhdistuman vähenemisestä. Hemodialyysi ei vaikuta oleellisesti ribaviriinipitoisuuksiin.

Maksan toiminta

Ribaviriinin kerta-annoksen farmakokinetiikka potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka A, B tai C) vastaa farmakokinetiikkaa terveillä verrokeilla.

Pediatriset potilaat

Rebetol yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

Rebetolin ja peginterferoni alfa-2b:n toistuvien annosten farmakokineettisiä ominaisuuksia kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla on arvioitu kliinisen tutkimuksen aikana. Lapsilla ja nuorilla, jotka saivat ihon pinta-alan mukaan määritetyn annoksen peginterferoni alfa-2b:tä 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{viikko}$, Altistuksen log-muunnetun suhde-estimaatin annosteluajanjaksojen aikana on ennustettu olevan 58 % (90 % CI: 141–177 %) korkeampi kuin aikuisilla, jotka saivat 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{viikko}$. Rebetolin farmakokinetiikka (vakioidut annokset) olivat tässä tutkimuksessa samanlaiset kuin aikaisemmassa Rebetol-tutkimuksessa raportoidut, jossa Rebetolia annettiin yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa lapsille ja nuorille sekä aikuisille potilaille.

Rebetol yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

Rebetol kapselien ja interferoni alfa-2b:n toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5–16-vuotiailla) on yhteenveto **taulukossa 8**. Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 8. Rebetol kapselien ja interferoni alfa-2b:n keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla pediatriisilla potilailla		
Parametri	Rebetol 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	Interferoni alfa-2b 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/h/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.h/ml) Rebetolille; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) interferoni alfa-2b:lle

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ribaviriini

Ribaviriini on sikiötoksinen ja/tai teratogeeninen kaikissa tutkituissa eläinlajeissa annoksilla, jotka ovat huomattavasti ihmisen suositusannoksia pienempiä. Kallon, kitalaen, silmän, leuan, raajojen, luuston ja maha-suolikanavan alueen epämuodostumia on havaittu. Teratogeenisten vaikutusten insidenssi ja vaikeusaste lisääntyi annosriippuvaisesti. Sikiöiden ja jälkeläisten eloonjääminen väheni.

Toksisuustutkimuksissa nuorilla rotilla, jotka saivat 7.-63. päivinä syntymän jälkeen 10, 25 ja 50 mg/kg ribaviriinia, osoitettiin annokseen liittyvä väheneminen yleisessä kasvukehityksessä. Tämä ilmeni myöhemmin lievänä kehon painon, lakiperämitan sekä luiden pituuden vähentymisenä.

Palautumisvaiheen lopulla muutokset sääri- ja reisiluissa olivat vähäisiä vaikkakin yleensä tilastollisesti merkitseviä verrattuna kontroleihin, uroksilla kaikilla annostasolla ja naarailla kahdella korkeimmalla annostasolla. Luissa ei havaittu histopatologisia vaikutuksia. Ribaviriinin ei havaittu vaikuttavan neuropsykologiseen tai reproduktiiviseen kehitykseen. Nuorilla rotilla mitatut pitoisuudet plasmassa suurimmalla siedetyllä annoksella olivat alhaisemmat kuin ihmisillä plasmassa mitatut pitoisuudet hoitoannosta käytettäessä.

Eläinkokeissa ribaviriinin toksisuus kohdistuu pääasiassa veren punasoluihin. Anemia ilmenee pian lääkityksen aloittamisen jälkeen, mutta häviää nopeasti hoidon päätyttyä.

Kun ribaviriinin aiheuttamia kives- ja siittiömuutoksia tutkittiin hiirillä kolme ja kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, siemennesteen poikkeavuuksia todettiin annostasolla 15 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla. Nämä annokset aiheuttivat eläimissä systeemistä altistumista, joka oli selvästi vähäisempää kuin ihmisillä terapeuttisilla annoksilla saatu. Kun hoito keskeytettiin, ribaviriinin aiheuttamat kivistoksiset vaikutukset hävisivät pääosin täydellisesti yhden tai kahden spermatogeneesikierron aikana (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuustutkimukset ovat osoittaneet, että ribaviriini on jonkinasteisesti genotoksinen. Ribaviriini oli aktiivinen Balb/3T3 *in vitro* transformation assay -analyysissä. Genotoksisuutta havaittiin hiiren lymfooma-kokeessa, ja annostasolla 20–200 mg/kg hiiren mikronukleuskokeessa. Dominantti letaalikoe rotilla oli negatiivinen, mikä viittaa siihen, että jos rotilla esiintyy mutaatioita, ne eivät ole välittyneet uroksen gameetin kautta.

Jyrsijöillä tehdyissä konventionaalisissa karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa jyrsijöiden altistus oli alhainen verrattuna ihmisen terapeuttisilla annoksilla saamaan altistukseen (kerroin 0,1 rotilla ja 1 hiirillä), ribaviriinin ei osoitettu aiheuttavan kasvaimia. Lisäksi 26 viikkoa kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa käytettiin heterotsygoottista p53 (+/-) hiirimallia, ribaviriini ei aiheuttanut kasvaimia suurimmalla siedetyllä annoksella 300 mg/kg (plasman altistuskerroin noin 2,5 verrattuna ihmisen altistukseen). Näiden tutkimusten perusteella voidaan todeta ribaviriinin karsinogeenisen potentiaalin ihmisillä olevan epätodennäköinen.

Ribaviriini ja interferoni

Käytettäessä yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa ribaviriini ei aiheuttanut mitään sellaisia vaikutuksia, joita ei olisi aiemmin todettu jommallakummalla vaikuttavalla aineella

yksinään. Tärkein hoidosta aiheutunut muutos oli palautuva, lievä tai kohtalainen anemia. Sen vaikeusaste oli suurempi kuin kummankaan vaikuttavan aineen yksinään aiheuttama.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti
Sitruunahappo, vedetön
Natriumbentsoaatti (E 211)
Glyseroli
Sakkaroosi
Sorbitoli, nestemäinen (kiteytyvä) (E 420)
Propyleeniglykoli (E 1520)
Puhdistettu vesi
Luontainen ja keinotekoinen paukkupurukumiaromi, joka sisältää bentsyylialkoholia (E 1519) ja propyleeniglykolia.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta
Avattu pakkaus tulee käyttää yhden kuukauden kuluessa avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Rebetol oraaliliuos 100 ml on pakattu 118 ml:n ruskeisiin lasipulloihin (värillinen EP tyyppi IV lasi, Ph.Eur.).
Turvakorkissa on polypropyleeniä oleva sisä- ja ulkopinta.

10 ml:n mittaruiskussa on tavallinen polyetyleenisylinteri, jossa on valkoinen, polystyreeniä oleva männänvarsi. Mittatarkkuus on 0,5 ml, välillä 1,5 ml–10 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/107/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. tammikuuta 2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Kovien kapselien erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Oraaliliuoksen erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

REBETOL – 84, 112, 140, 168 kovaa kapselia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebetol 200 mg kovat kapselit
ribaviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 200 mg ribaviriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia
Katso lisätiedot pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

84 kovaa kapselia
112 kovaa kapselia
140 kovaa kapselia
168 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/107/001 (84 kovaa kapselia)
EU/1/99/107/005 (112 kovaa kapselia)
EU/1/99/107/002 (140 kovaa kapselia)
EU/1/99/107/003 (168 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rebetol 200 mg kapselit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Sisäpakkaus (läpipainopakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebetol 200 mg kapselit
ribaviriini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Rebetol oraaliliuos 40 mg/ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebetol 40 mg/ml oraaliliuos
ribaviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 40 mg ribaviriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää bentsyylialkoholia, propyleeniglykolia, natriumbentsoattia, natriumia, sorbitolia, nestemäinen (kiteytyvä), sakkaroosia.
Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

oraaliliuos
1 pullo á 100 ml
10 ml mittaruisku suun kautta antoon

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/107/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rebetol 40 mg/ml oraaliliuos

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Rebetol oraaliliuos 40 mg/ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebetol 40 mg/ml oraaliliuos
ribaviriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 40 mg ribaviriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää bentsyylialkoholia, propyleeniglykolia, natriumbentsoattia, natriumia, sorbitolia, nestemäinen (kiteytyvä), sakkaroosia.
Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

oraaliliuos
100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/107/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rebetol 200 mg kovat kapselit ribaviriini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Rebetol on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebetol-valmistetta
3. Miten Rebetol-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rebetol-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rebetol on ja mihin sitä käytetään

Rebetolin vaikuttava aine on ribaviriini. Tämä lääke pysäyttää hepatiitti C -viruksen lisääntymisen. Rebetolia ei saa käyttää yksinään.

Riippuen C-hepatiittiviruksen genotyypistä, lääkäri voi valita sinulle tämän lääkkeen sekä muiden lääkkeiden yhdistelmähoidon. Mahdollisia hoitoa rajoittavia tekijöitä voi olla muitakin riippuen siitä, oletko saanut aiemmin hoitoa krooniseen C-hepatiitti-infektioon. Lääkäri valitsee sinulle parhaiten sopivan hoitovaihtoehdon.

Rebetolin ja muiden lääkkeiden yhdistelmää käytetään aikuisille potilaille kroonisen C-hepatiitin hoitoon.

Rebetolia voidaan käyttää lapsipotilaille (3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille), jotka eivät ole aikaisemmin saaneet hoitoa ja joilla ei ole vaikeaa maksasairautta.

Alle 47 kg:n painoisille pediatriksille potilaille (lapsille ja nuorille) valmiste on saatavana liuoksena.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebetol-valmistetta

Älä ota Rebetol-valmistetta

Älä ota Rebetolia, jos jokin seuraavista koskee sinua tai hoitamaasi lasta.

Jos olet epävarma, **keskustele lääkärin** tai **apteekkihenkilökunnan** kanssa ennen kuin otat Rebetolia.

- olet **allerginen** ribaviriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- olet **raskaana tai suunnittelet raskautta** (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”)
- **imetät**
- sinulla on ollut vakava **sydänsairaus** viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana
- sinulla on jokin **veritauti** kuten anemia (veren punasolujen määrä alhainen), talassemia, sirppisoluanemia.

Muistutus: Lue kohta ”Älä ota” myös muiden yhdistelmänä tämän lääkkeen kanssa käytettävien lääkkeiden pakkausselosteista.

Varoitukset ja varotoimet

Yhdistelmähoitoon ribaviriinin ja (peg)interferoni alfan kanssa liittyy useita vakavia haittavaikutuksia. Näitä ovat:

- Psykkiset ja keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset (kuten masennus, itsetuhoajatukset, itsemurhayritys ja aggressiivinen käyttäytyminen). Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvaksi tai huomaat itselläsi itsetuhoajatuksia tai muutoksia käyttäytymisesäsi. Sinun kannattaa pyytää perheenjäsentäsi tai läheistä ystävääsi auttamaan sinua olemaan valppaana masennusoireiden tai käyttäytymisen muutosten varalta.
- Vaikeat silmäsairaudet
- Hampaisiin ja hampaiden vieruskudoksiin liittyvät häiriötilat. Rebetolin ja (peg)interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoiton aikana on raportoitu hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja. Sinun pitää harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.
- Jotkut lapset ja nuoret eivät ehkä saavuta täyttä aikuispituutta.
- Kilpirauhashormonin (TSH) määrän lisääntyminen lapsilla ja nuorilla.

Lapset

Jos hoitamasasi lapsen lääkäri päättää olla lykkäämättä yhdistelmähoitoa peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa aikuisiälle saakka, on tärkeää ymmärtää, että tämä yhdistelmähoito hidastaa pituuskasvua, ja kasvun hidastuminen saattaa joillakin potilailla olla korjautumatonta.

Rebetol-hoitoa saaneilla potilailla on lisäksi havaittu seuraavia tapahtumia:

Hemolyysi: Rebetol saattaa aiheuttaa punasolujen hajoamista johtaen anemiaan. Anemia saattaa heikentää sydämen toimintaa tai pahentaa sydänsairauden oireita.

Pansytopenia: Rebetol saattaa aiheuttaa verihiihtaleiden sekä puna- ja valkosolujen määrän vähenemistä, kun sitä käytetään yhdessä peginterferonin kanssa.

Tavanomaisilla verikokeilla tarkistetaan veren, munuaisten ja maksan toiminta.

- Lääkäri arvioi hoidon tehoa säännöllisten verikokeiden avulla.
- Riippuen näiden kokeiden tuloksista, lääkäri voi muuttaa otettavien kovien kapseleiden määrää, määrätä erisuuruisen tämän lääkkeen pakkauskoon ja/tai muuttaa hoidon kestoa.
- Jos sinulla on tai sinulle kehittyy vaikea munuais- tai maksaongelma, tämä hoito lopetetaan.

Hakeudu **välittömästi** lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana vaikean yliherkkyysoireita (kuten hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen tai nokkosihottuma).

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinä tai hoitamasasi lapsi:

- olet **hedelmällisessä** iässä oleva nainen (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”).
- olet **mies** ja naispartnerisi on hedelmällisessä iässä (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”).
- sinulla on ollut aiemmin **sydänvaivoja** tai sinulla on sydänsairaus.
- sinulla on muu **maksasairaus** C-hepatiitin lisäksi.
- sinulla on **munuaisvaivoja**.
- sinulla on **HIV** (immuunikatovirus) tai sinulla on joskus ollut immuunijärjestelmään liittyvä sairaus.

Katso lisätietoja näistä turvallisuuteen liittyvistä seikoista (peg)interferoni alfan pakkausselosteesta.

Muistutus: Lue kohta ”Varoitukset ja varotoimet” muiden yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkkeiden pakkausselosteista ennen yhdistelmähoiton aloitusta.

Käyttö lapsille ja nuorille

Jos lapsi painaa alle 47 kg tai ei pysty nielemään, saatavilla on myös Rebetol oraaliliuos.

Muut lääkevalmisteet ja Rebetol

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai hoitamasi lapsi parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää:

- atsatiopriinia, joka on immuunijärjestelmän toimintaa estävä lääke. Tämän lääkkeen käyttö yhdessä Rebetolin kanssa saattaa suurentaa riskiä saada vaikeita veritauteja.
- lääkkeitä immuunikatovirusinfektion hoitoon (HIV-lääkkeitä) [nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjää (**NRTI**) ja/tai antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (**cART**-hoitoa)]:
 - Tämän lääkkeen käyttö yhdessä alfainterferonin ja HIV-lääkkeiden kanssa saattaa lisätä maitohappoosidoosin, maksan vajaatoiminnan ja veren poikkeavuuksien (happea kuljettavien punasolujen, tulehduksia vastaan taistelevien tiettyjen valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiihtaleiden määrän vähenemisen) riskiä.
 - Hoidettaessa **tsidovudiinilla** tai **stavudiinilla** ei ole varmaa, muuttaako tämä lääke näiden lääkeaineiden vaikutustapaa. Siksi sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita, jotta varmistutaan, että HIV-infektio ei pahene. Siinä tapauksessa, että HIV-infektio pahenee, lääkäri päättää Rebetol-hoidon mahdollisesta muuttamisesta. Lisäksi potilailla, jotka saavat **tsidovudiinia** ja **ribaviriinia** samanaikaisesti **alfainterferonien** kanssa, anemian (punasolujen alhainen määrä) riski saattaa lisääntyä. Tsidovudiinin ja ribaviriinin käyttöä samanaikaisesti alfainterferonien kanssa ei siksi suositella.
 - Maitohappoosidoosin (maitohapon lisääntyminen elimistössä) ja haimatulehduksen riskin vuoksi **ribaviriinin ja didanosiinin** samanaikaista käyttöä ei suositella ja **ribaviriinin ja stavudiinin** samanaikaista käyttöä pitää välttää.
 - Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt maksasairaus ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (cART-hoitoa), maksan vajaatoiminnan riski saattaa lisääntyä. Pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä tässä potilaiden alaryhmässä.

Muistutus: Lue kohta ”Muut lääkevalmisteet” muiden yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkkeiden pakkausselosteista ennen kuin aloitat yhdistelmähoidon tämän lääkkeen kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet **raskaana**, et saa ottaa tätä lääkettä. Tämä lääke voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle (sikiölle).

Sekä nais- että miespotilaiden on oltava **erityisen varovaisia** sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli on olemassa pienikin raskauden mahdollisuus:

- **Tyttö** tai **nainen**, joka voi tulla raskaaksi:
Raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 9 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 9 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- **Mies**:
Älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet **käytä kondomia**. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön.
Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 6 kuukauden ajan hoidon päätyttyä.
Sinun tai naispartnerisi tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät Rebetolia ja 6 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa (ks. kohta ”Älä ota Rebetolia”).

Jos olet **imettävä** nainen, et saa käyttää tätä lääkettä. Lopeta imetys ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Muilla yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävillä lääkkeillä voi kuitenkin olla vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Älä siksi aja tai käytä mitään koneita, mikäli tämä hoito saa sinut väsyneeksi, uniseksi tai sekavaksi.

Rebetol sisältää laktoosia

Jokainen kapseli sisältää pienen määrän **laktoosia**.

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on **jokin sokeri-intoleranssi**, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Rebetol sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Rebetol-valmistetta käytetään

Yleistä tietoa tämän lääkkeen ottamisesta:

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä ota suositeltua annosta enempää ja jatka hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Lääkäri on määrännyt tämän lääkkeen oikean annoksen painosi tai hoitamasasi lapsen painon perusteella.

Aikuiset

Rebetolin suositeltu annos ja hoidon kesto riippuvat potilaan painosta ja yhdistelmähoidossa käytettävistä lääkkeistä.

Käyttö lapsille ja nuorille

Annustus 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille riippuu henkilön painosta ja yhdistelmähoidossa käytettävistä lääkkeistä. Suositeltu Rebetol-annos yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa on esitetty seuraavassa taulukossa.

Rebetol-annos painon perusteella käytettäessä yhdistelmänä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille		
Lapsen/nuoren paino (kg)	Tavanomainen Rebetolin vuorokausiannos	200 mg:n kapseleiden lukumäärä
47–49	600 mg	1 kapseli aamulla ja 2 kapselia illalla
50–65	800 mg	2 kapselia aamulla ja 2 kapselia illalla
> 65	Katso aikuisen annos	

Ota sinulle määrätty annos suun kautta veden ja ruuan kera. Älä pureskele kovia kapseleita. Lapselle tai nuorelle, joka ei kykene nielemään kovia kapseleita, tämä lääke on saatavana oraaliliuoksena.

Muistutus: Tätä lääkettä käytetään yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa hepatiitti C -virusinfektioon. Saadaksesi kaiken tarpeellisen tiedon lue kohta ”Miten lääkettä käytetään” myös muiden yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkkeiden pakkausselosteista.

Jos otat enemmän Rebetol-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle niin pian kuin mahdollista.

Jos unohtat ottaa Rebetol-valmistetta

Ota/anna unohtunut annos mahdollisimman pian saman päivän aikana. Jos on kulunut jo kokonainen päivä, kysy neuvoa lääkäriltä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke käytettynä yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärin huomiota.

Tässä kohdassa listatut haittavaikutukset havaittiin pääasiassa kun ribaviriiniä käytettiin yhdistelmänä interferonia sisältävien valmisteiden kanssa.

Kun tätä lääkettä käytettiin yhdistelmänä muiden C-hepatiitin hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden (virusspesifisten lääkkeiden) kanssa kliinisisä tutkimuksissa aikuisilla, tähän lääkkeeseen liittyvät yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat anemia (vähäinen punasolujen määrä), pahoinvointi, oksentelu, väsymys, voimattomuus, unettomuus (vaikeus nukkua), yskä, hengenahdistus, kutina ja ihottuma.

Tutustu myös muiden yhdistelmänä ribaviriinin kanssa käytettävien lääkkeiden pakkauselosteisiin, joissa on tietoa näiden valmisteiden haittavaikutuksista.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee käytettäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä:

- rintakipu tai itsepintainen yskä, muutos sydämen lyöntirytmissä, pyörtyminen
- sekavuus, masentuneisuus, itsetuhoajatuksia tai aggressiivinen käyttäytyminen, itsemurhayritys, toisten henkeä uhkaavia ajatuksia
- tunnottomuus tai pistelyn tunne
- vaikeus nukkua, ajatella tai keskittyä
- vaikea mahakipu, musta tai tervamainen uloste, verta ulosteessa tai virtsassa, kipu alaselässä tai kyljessä
- virtsaamisvaikeudet
- vaikea nenäverenvuoto
- kuume tai vilunväreet, jotka alkavat muutaman viikon hoidon jälkeen
- ongelmia näössä tai kuulossa
- vaikea ihottuma tai punoitus iholla.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tämän lääkkeen kovien kapselien ja alfainterferonivalmisteen yhdistelmähoidon yhteydessä **aikuisilla**:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

- veren punasolujen määrän vähentyminen (saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistusta, heitehuimausta), valkosolujen määrän vähentyminen (herkkyytesi saada erilaisia infektioita lisääntyä)
- keskittymisvaikeudet, tuskaisuus tai hermostuneisuus, mielialan muutokset, masentuneisuus tai ärtyneisyys, väsymyksen tunne, nukkumisvaikeudet
- yskä, suun kuivuminen, nielutulehdus (kipeä kurkku)
- ripuli, heitehuimaus, kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, päänsärky, pahoinvointi, vilunväristykset, virusinfektio, oksentelu, heikkous
- ruokahalun menetys, painon aleneminen, mahakipu
- ihon kuivuminen, ärsytys, hiustenlähtö, kutina, lihaskipu, lihassärky, kipu nivelissä ja lihaksissa, ihottuma.

Yleisiä haittavaikutuksia (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiihtaleiden) vähentyminen, mikä voi johtaa

mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuviin verenvuotoihin, tulehduksia vastaan taistelevien tietynlaisten valkosolujen (lymfosyyttien) vähentyminen, vähentynyt kilpirauhasen toiminta (minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi, masentuneeksi ja herkkyytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä), sokerin tai virtsahapon (kuten kihdissä) ylimäärä veressä, alhainen veren kalsiumpitoisuus, vaikea anemia

- sieni- tai bakteeri-infektiot, itkeminen, levottomuus, muistinmenetys, muistin heikkeneminen, hermostuneisuus, epänormaali käytös, aggressiivinen käytös, kiukkuisuus, sekavuuden tunne, kiinnostuksen puute, mielialahäiriö, mielialan muutos, epänormaalit unet, halu vahingoittaa itseä, unisuus, univaikeudet, seksuaalisen kiinnostuksen tai kyvyn puute, huimaus
- sumentunut tai epänormaali näkö, ärsytys, kipu tai infektio silmässä, kuivat tai vetistävät silmät, muutos kuulossa tai äänessä, korvien soiminen, korvainfektio, korvakipu, yskänrokko (herpes simplex), makuaistin muutos, makuaistin menetys, vuotavat ikenet tai haavaumat suussa, polttava tunne kielellä, kipeä kieli, tulehtuneet ikenet, hammasongelma, migreeni, hengitystieinfektio, sivuontelotulehdus (sinuiitti), nenäverenvuoto, kuiva yskä, nopea tai vaikeutunut hengitys, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, janon tunne, hampaan häiriö
- sydämen sivuääni (poikkeava sydämen lyöntiääni), rintakipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa, heikotuksen tunne, huonovointisuus, punoitus, lisääntynyt hikoilu, kuumuuden sietokyvyttömyys ja liiallinen hikoilu, alhainen tai korkea verenpaine, sydämentykytys, nopea sydämen lyöntirytkäily
- turvotus, ummetus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, ruokahalun lisääntyminen, ärtynyt paksusuoli, eturauhasen ärsytys, ihon keltaisuus, löysät ulosteet, kipu oikealla kyljessä, maksan suurentuminen, vatsavaivat, lisääntynyt virtsaamistarve, virtsan määrän lisääntyminen, virtsatieinfektio, epänormaali virtsa
- vaikea tai epäsäännöllinen kuukautiskierto tai kuukautiskierron puuttuminen, epätavallisen runsas tai pitkittynyt kuukautiskierto, kivuliaat kuukautiset, munasarjan tai emättimen häiriö, rinnan kipu, erektiohäiriö
- muutokset ihokarvoissa, akne, nivel-tulehdus, mustelmat, ekseema-tyyppinen ihottuma (ihon tulehdus, punoitus, kutina ja kuivuminen sekä mahdollisesti vuotavia leesioita), nokkosrokko, lisääntynyt tai vähentynyt kosketustunto, kynsien häiriö, lihaskouristus, tunnottomuuden tai pistelyn tunne, kipu raajoissa, kipu nivelissä, käsien vapina, psoriaasi, käsien ja nilkkojen turvotus, herkistyminen auringonvalolle, ihottuma, johon liittyy koholla olevia läiskiä, ihon punoitus tai ihon häiriö, kasvojen turvotus, rauhasen turvotus (imusolmukkeiden turvotus), lihasjännitys, kasvain (määrittelemätön), epävakaata kävelyä, nestehäiriö.

Melko harvinaisia häiritseviä vaikutuksia (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- mielikuvien näkeminen tai kuuleminen, jotka eivät ole todellisia
- sydänkohtaus, paniikkikohtaus
- yliherkkyys lääkkeelle
- haimatulehdus, luukipu, diabetes mellitus (sokeritauti)
- lihasheikkous.

Harvinaisia häiritseviä vaikutuksia (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta):

- kohtaus (kouristuksia)
- keuhkokuume
- nivelreuma, munuaisongelmat
- tummat tai veriset ulosteet, voimakas vatsakipu
- sarkoidoosi (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta)
- vaskuliitti.

Hyvin harvinaisia häiritseviä vaikutuksia (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta):

- itsemurha
- aivohalvaus (aivoverisuoniin liittyvä tapahtuma).

Häiritseviä vaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- toisten henkeä uhkaavat ajatukset
- mania (liiallinen tai yletön toimeliaisuus)

- perikardiitti (sydäntä ympäröivän kalvon tulehdus), perikardiaalinen effuusio (nesteiden kerääntyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille)
- kielen värimuutos.

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tämän lääkkeen ja interferoni alfa-2b -valmisteen yhdistelmähoidon yhteydessä **lapsilla ja nuorilla**:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

- veren punasolujen määrän vähentyminen (saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistusta, heitehuimausta), neutrofiilien määrän vähentyminen (herkkytesi saada erilaisia infektioita lisääntyy)
- kilpirauhasen toiminnan vähentyminen (minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi tai masentuneeksi ja herkkytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä)
- masentunut tai ärtyisä olo, kuvotuksen tunne, huonovointisuus, mielialan vaihtelut, väsymyksen tunne, nukkumisvaikeudet, virusinfektio, heikkouden tunne
- ripuli, heitehuimaus, kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, päänsärky, ruokahalun menetys tai ruokahalun lisääntyminen, painon aleneminen, kasvun hidastuminen (pituuden ja painon), kipu oikealla kyljessä, nielutulehdus (kipeä kurkku), vilunväristykset, mahakipu, oksentelu
- ihon kuivuminen, hiustenlähtö, ärsytys, kutina, lihaskipu, lihassärky, kipu nivelissä ja lihaksissa, ihottuma.

Yleisiä haittavaikutuksia (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiihtaleiden) vähentyminen (mikä voi johtaa mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuviin verenvuotoihin)
- triglyseridien ylimäärä veressä, virtsahapon ylimäärä (kuten kihdissä) veressä, lisääntynyt kilpirauhasen toiminta (mikä voi aiheuttaa hermostuneisuutta, kyvyttömyyttä sietää kuumuutta ja liiallista hikoilua, painon alenemista, sydämentykytystä, vapinaa)
- levottomuus, kiukkuisuus, aggressiivinen käytös, käytöshäiriö, keskittymisvaikeus, tunne-elämän epävakaisuus, pyörtyminen, levottomuuden tai hermostuneisuuden tunne, vilun tunne, sekavuuden tunne, rauhattomuuden tunne, unisuuden tunne, kiinnostuksen tai tarkkaavaisuuden puute, mielialan vaihtelut, kipu, huonolaatuinen uni, unissakävely, itsemurhayritys, univaikeudet, poikkeavat unet, halu vahingoittaa itseä
- bakteeri-infektiot, vilustuminen, sieni-infektiot, epänormaali näkökyky, kuivat tai vetistävät silmät, infektio korvassa, ärsytys, kipu tai infektio silmässä, makuaistin muutos, muutos äänessä, yskänrokko, yskä, ikenien tulehdus, nenäverenvuoto, nenä-ärsytys, kipu suussa, nielutulehdus (kurkkukipu), nopea hengitys, hengityselinten infektio, huulten rohtuminen ja suupielten halkeamat, hengenahdistus, sivuontelotulehdus (sinuiitti), aivastelu, suun haavaumat, kielen haavaumat, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, kurkkukipu, hammassärky, hampaan absessi, hampaan häiriö, huimaus, heikkous
- rintakipu, punoitus, sydämentykytys, nopea sydämen lyöntirytmi
- maksan toiminnan poikkeavuus
- hapon nousu ruokatorveen, selkäkipu, vuoteenkastelu, ummetus, maha-ruokatorven tai peräsuolen vaivat, virtsanpidätyskyvyttömyys, ruokahalun lisääntyminen, mahan ja suolen limakalvon tulehdus, vatsavaivat, löysät ulosteet
- virtsaamisvaivat, virtsatieinfektio
- vaikea tai epäsäännöllinen kuukautiskierto ja kuukautiskierron puuttuminen, epätavallisen runsas tai pitkittynyt kuukautiskierto, emättimen vaivat, emättimen tulehdus, kipu kiveksissä, miespuolisten ominaisuuksien kehittyminen
- akne, mustelmat, ekseema-tyyppinen ihottuma (ihon tulehdus, punoitus, kutina ja kuivuminen sekä mahdollisesti vuotavia leesioita), lisääntynyt tai vähentynyt kosketustunto, lisääntynyt hikoilu, lihasliikkeiden lisääntyminen, lihasjännitys, kipu raajassa, kynsien häiriöt, tunnottomuuden tai pistelyn tunne, kalpea iho, ihottuma, johon liittyy koholla olevia läiskiä, käsien vapina, ihon punoitus tai ihohäiriö, ihon värjäytyminen, ihon herkistyminen auringonvalolle, ihon haavaumat, nesteen kertymisestä johtuva turvotus, rauhasen turvotus (imusolmukkeiden turvotus), vapina, kasvain (määrittelemätön).

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- poikkeava käytös, tunne-elämän häiriöt, pelko, painajaiset
- silmäluomien sisäpuolta peittävien limakalvojen verenvuoto, näön sumentuminen, uneliaisuus, valoyliherkkyys, silmien kutina, kipu kasvoissa, ikenien tulehdus
- epämukava tunne rinnassa, hengitysvaikeus, keuhkoinfektio, epämukava tunne nenässä, keuhkokuume, hengityksen vinkuminen
- alhainen verenpaine
- maksan suurentuminen
- kivuliaat kuukautiset
- peräaukon kutina (kihomatoja tai suolinkaisia), rakkulainen ihottuma (vyöruusu), alentunut kosketustunto, lihasten nykiminen, kipu ihossa, kalpeus, ihon kesiminen, punoitus, turvotus.

Aikuisilla, lapsilla ja nuorilla on myös raportoitu yritystä vahingoittaa itseä.

Tämä lääke yhdistelmänä alfainterferonivalmisteen kanssa voi myös aiheuttaa seuraavaa:

- aplastinen anemia, puhdas punasoluaplasia (tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt); tästä aiheutuu vaikea anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute
- harhakuvitelmat
- ala- ja ylähengitystieinfektio
- haimatulehdus
- vaikeita ihottumia, joihin saattaa liittyä rakkuloita suussa, nenässä, silmissä ja muilla limakalvoilla (erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (vesirakkuloita ja ihon uloimman kerroksen kuoriutumisen pois).

Seuraavia muita haittavaikutuksia on myös raportoitu tämän lääkkeen ja alfainterferonivalmisteen yhteiskäytössä:

- epänormaalit ajatukset, harhojen näkeminen tai kuuleminen, mielentilan muutos, sekavuus
- angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä)
- Vogt–Koyanaki–Haradan oireyhtymä (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin)
- keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vaikea koko kehon allerginen reaktio), jatkuva yskä
- silmäongelmat mukaan lukien verkkokalvon vaurio, verkkokalvovaltimon tukkeutuminen, näköhermon tulehdus, silmän turvotus ja pumpulipalloläikät (valkoinen kerrostuma verkkokalvolla)
- vatsanalueen pullistuminen, närästys, suolen toimimattomuus tai suolen liikkeiden kivuliaisuus
- äkilliset yliherkkyysreaktiot mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), mustelmat, voimakas kipu raajoissa, kipu sääressä tai reidessä, liikelaajuuden väheneminen, jäykkyys, sarkoidoosi (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta).

Tämä lääke yhdistelmänä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa voi aiheuttaa myös seuraavia haittavaikutuksia:

- tumma, samea tai epänormaalin värinen virtsa
- hengitysvaikeus, muutos sydämen lyöntirytmissä, rintakipu, kipu vasemmassa käsivarressa, kipu leuassa
- tajunnan menetys
- kasvolihasten toimimattomuus, velttous tai voimattomuus, kosketustunnon menetys
- näkökyvyn menetys.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin näistä haittavaikutuksista ilmenee.

Jos olet **aikuinen potilas, jolla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja saat HIV-hoitoa**, tämän lääkkeen ja peginterferoni alfan lisääminen hoitoon saattaa suurentaa maksan toiminnan heikkenemisen riskiä (antiretroviraalinen yhdistelmälääkehoito [cART-hoito]) ja lisätä maitohappoasidoosin, maksan

vajaatoiminnan ja veren poikkeavuuksien kehittymisen (happea kuljettavien veren punasolujen, tulehduksia vastaan taistelevien valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän vähenemisen) riskiä (NRTI).

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saavat cART-hoitoa, on esiintynyt seuraavia muita haittavaikutuksia Rebetol kovien kapselien ja peginterferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon aikana (ei lueteltu yllä aikuisilla esiintyneinä haittavaikutuksina):

- ruokahalun väheneminen
- selkäkipu
- CD4-lymfosyyttien vähentyminen
- rasva-aineenvaihdunnan heikentyminen
- maksatulehdus
- kipu raajoissa
- suun kandidiaasi (hiivatulehdus)
- erilaisia veriarvojen poikkeavuuksia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rebetol-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset kovien kapselien ulkonäössä jonkin muutoksen, ennen kuin olet kysynyt asiasta lääkäriltä tai apteekista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rebetol sisältää

- Vaikuttava aine on ribaviriini 200 mg.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti (40 mg), kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti. Kapselin kuori sisältää liivatetta, titaanidioksidia (E 171). Kapselin kuoren painatus sisältää shellakkaa, propyleeniglykolia (E 1520), ammoniumhydroksidia, väriainetta (E 132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Tämä lääke on valkoinen, läpinäkymätön, kova kapseli, jossa on merkinnät sinisellä merkintämusteella. Tämä lääke on saatavana eri pakkauskokoina, jotka sisältävät 84, 112, 140 tai 168 nieltäväksi tarkoitettua 200 mg:n kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Lääkäri määrää sinulle parhaiten sopivan pakkauskoon.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Rebetol 40 mg/ml oraaliliuos ribaviriini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Rebetol on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebetol-valmistetta
3. Miten Rebetol-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rebetol-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Tämä pakkausseloste sisältää tietoa pediatriiselle potilaalle (3-17-vuotiaalle lapselle tai nuorelle) tai hänen vanhemmalleen tai huoltajalleen.

1. Mitä Rebetol on ja mihin sitä käytetään

Rebetolin vaikuttava aine on ribaviriini. Tämä lääke pysäyttää hepatiitti C -viruksen lisääntymisen. Rebetolia ei saa käyttää yksinään.

Rebetolin ja muiden lääkkeiden yhdistelmää käytetään kroonisen C-hepatiitin (HCV) hoitoon. Rebetolia voidaan käyttää lapsipotilaille (3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille), jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa ja joilla ei ole vaikeaa maksasairautta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebetol-valmistetta

Älä ota Rebetol-valmistetta

Älä ota Rebetolia, jos jokin seuraavista koskee sinua tai hoitamaasi lasta.

Jos olet epävarma, **keskustele lääkärin** tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rebetol-valmistetta.

- olet **allerginen** ribaviriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- olet **raskaana tai suunnittelet raskautta** (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”)
- **imetät**
- sinulla on ollut vakava **sydänsairaus** viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana
- sinulla on jokin **veritauti** kuten anemia (veren punasolujen määrä alhainen), talassemia, sirppisoluanemia.

Muistutus: Lue kohta ”Älä ota” myös muiden yhdistelmänä tämän lääkkeen kanssa käytettävien lääkkeiden pakkausselosteista.

Varoitukset ja varotoimet

Yhdistelmähoitoon ribaviriiniin ja (peg)interferoni alfan kanssa liittyy useita vakavia haittavaikutuksia. Näitä ovat:

- Psykkiset ja keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset (kuten masennus, itsetuhoajatukset, itsemurhayritys ja aggressiivinen käyttäytyminen). Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuviasi tai huomaat itselläsi itsetuhoajatuksia tai muutoksia käyttäytymisessäsi. Sinun kannattaa pyytää perheenjäsentäsi tai läheistä ystävääsi auttamaan sinua olemaan valppaana masennusoireiden tai käyttäytymisen muutosten varalta.
- Vaikeat silmäsairaudet
- Hampaisiin ja hampaiden vieruskudoksiin liittyvät häiriötilat. Rebetolin ja (peg)interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoiton aikana on raportoitu hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja. Sinun pitää harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.
- Jotkut lapset ja nuoret eivät ehkä saavuta täyttä aikuispituutta.
- Kilpirauhashormonin (TSH) määrän lisääntyminen lapsilla ja nuorilla.

Lapset ja nuoret

Jos hoitamasasi lapsen lääkäri päättää olla lykkäämättä yhdistelmähoitoa peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa aikuisiälle saakka, on tärkeää ymmärtää, että tämä yhdistelmähoito hidastaa pituuskasvua, ja kasvun hidastuminen saattaa joillakin potilailla olla korjautumatonta.

Rebetol-hoitoa saaneilla potilailla on lisäksi havaittu seuraavia tapahtumia:

Hemolyysi: Rebetol saattaa aiheuttaa punasolujen hajoamista johtaen anemiaan. Anemia saattaa heikentää sydämen toimintaa tai pahentaa sydänsairauden oireita.

Pansytopenia: Rebetol saattaa aiheuttaa verihytaleiden sekä puna- ja valkosolujen määrän vähenemistä, kun sitä käytetään yhdessä peginterferonin kanssa.

Tavanomaisilla verikokeilla tarkistetaan veren, munuaisten ja maksan toiminta.

- Lääkäri arvioi hoidon tehoa säännöllisten verikokeiden avulla.
- Riippuen näiden kokeiden tuloksista, lääkäri voi muuttaa otettavien kovie kapseleiden määrää, määrätä erisuuruisen tämän lääkkeen pakkauskoon ja/tai muuttaa hoidon kesto.
- Jos sinulla on tai sinulle kehittyy vaikea munuais- tai maksaongelma, tämä hoito lopetetaan.

Hakeudu **välittömästi** lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana vaikean yliherkkyysoireita (kuten hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen tai nokkosihottuma).

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinä tai hoitamasasi lapsi:

- olet **hedelmällisessä** iässä oleva nainen (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”).
- olet **mies** ja naispartnerisi on hedelmällisessä iässä (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”).
- sinulla on ollut aiemmin **sydänvaivoja** tai sinulla on sydänsairaus.
- sinulla on muu **maksasairaus** C-hepatiitin lisäksi.
- sinulla on **munuaisvaivoja**.
- sinulla on **HIV** (immuunikatovirus) tai sinulla on joskus ollut immuunijärjestelmään liittyvä sairaus.

Katso lisätietoja näistä turvallisuuteen liittyvistä seikoista (peg)interferoni alfan pakkausselosteesta.

Muistutus: Lue kohta ”Varoitukset ja varotoimet” myös muiden yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkkeiden pakkausselosteista ennen yhdistelmähoiton aloitusta.

Muut lääkevalmisteet ja Rebetol

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai hoitamasasi lapsi parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää:

- atsatiopriinia, joka on immuunijärjestelmän toimintaa estävä lääke. Tämän lääkkeen käyttö yhdessä Rebetolin kanssa saattaa suurentaa riskiä saada vaikeita veritauteja.

- lääkkeitä immuunikatovirusinfektion hoitoon (HIV-läkkeitä) [nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI) ja/tai antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (cART-hoitoa)]:
 - Tämän lääkkeen käyttö yhdessä alfainterferonin ja HIV-läkkeiden kanssa saattaa lisätä maitohappoasidoosin, maksan vajaatoiminnan ja veren poikkeavuuksien (happea kuljettavien punasolujen, tulehduksia vastaan taistelevien tiettyjen valkosolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän vähenemisen) riskiä.
 - Hoidettaessa **tsidovudiinilla** tai **stavudiinilla** ei ole varmaa, muuttaako tämä lääke näiden lääkeaineiden vaikutustapaa. Siksi sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita, jotta varmistetaan, että HIV-infektio ei pahene. Siinä tapauksessa, että HIV-infektio pahenee, lääkäri päättää Rebetol-hoidon mahdollisesta muuttamisesta. Lisäksi potilailla, jotka saavat **tsidovudiinia** ja **ribaviriinia** samanaikaisesti **alfainterferonien** kanssa, anemian (punasolujen alhainen määrä) riski saattaa lisääntyä. Tsidovudiinin ja ribaviriinin käyttöä samanaikaisesti alfainterferonien kanssa ei siksi suositella.
 - Maitohappoasidoosin (maitohapon lisääntyminen elimistössä) ja haimatulehduksen riskin vuoksi **ribaviriinin** ja **didanosiinin** samanaikaista käyttöä ei suositella ja **ribaviriinin** ja **stavudiinin** samanaikaista käyttöä pitää välttää.
 - Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt maksasairaus ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (cART-hoitoa), maksan vajaatoiminnan riski saattaa lisääntyä. Pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä tässä potilaiden alaryhmässä.

Muistutus: Lue kohta ”Muut lääkevalmisteet” muiden yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkkeiden pakkausselosteista ennen yhdistelmähoidon aloitusta tällä lääkkeellä.

Raskaus ja imetys

Jos olet **raskaana**, et saa ottaa tätä lääkettä. Tämä lääke voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle (sikiölle).

Sekä nais- että miespotilaiden on oltava **erityisen varovaisia** sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli on olemassa pienikin raskauden mahdollisuus:

- **Tyttö** tai **nainen**, joka voi tulla raskaaksi:
Raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 9 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 9 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- **Mies**:
Älä ole sukupuolisuhhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet **käytä kondomia**. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön.
Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 6 kuukauden ajan hoidon päätyttyä.
Sinun tai naispartnerisi tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät Rebetolia ja 6 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa (ks. kohta ”Älä ota Rebetolia”).

Jos olet **imettävä** nainen, et saa käyttää tätä lääkettä. Lopeta imetys ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Muilla yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävillä lääkkeillä voi kuitenkin olla vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Älä siksi aja tai käytä mitään koneita, mikäli tämä hoito saa sinut väsyneeksi, uniseksi tai sekavaksi.

Rebetol sisältää bentsyylialkoholia (E 1519)

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg bentsyylialkoholia millilitraa kohti. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa

haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

Rebetol sisältää propyleeniglykolia (E 1520)

Tämä lääkevalmiste sisältää 100,3 mg propyleeniglykolia millilitraa kohti.

Rebetol sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 23,8 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) päivittäistä annosta kohti. Tämä vastaa 1,19 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Rebetol sisältää natriumbentsoaattia (E 211)

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumbentsoaattia 1 mg millilitraa kohti.

Rebetol sisältää sorbitolia (E 420)

Tämä lääkevalmiste sisältää 142 mg sorbitolia millilitraa kohti. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla (tai lapsellasi) on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä (sinulle tai lapsellesi).

Rebetol sisältää sakkaroosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on **jokin sokeri-intoleranssi**, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen ottamista. Sakkaroosi voi vahingoittaa hampaita.

3. Miten Rebetol-valmistetta käytetään

Yleistä tietoa tämän lääkkeen ottamisesta:

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä ota suositeltua annosta enempää ja jatka hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Lääkäri on määrännyt tämän lääkkeen oikean annoksen painosi tai hoitamasi lapsen painon perusteella.

Käyttö lapsille ja nuorille

Annostus 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille riippuu henkilön painosta ja yhdistelmähoidossa käytettävistä lääkkeistä. Suositeltu Rebetol-annos yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa on esitetty seuraavassa taulukossa.

Rebetol oraaliliuos – Tavanomainen annostus käytettäessä yhdistelmänä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa 3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille		
Potilaan paino kg	Mitattava ja otettava annos	
	Aamuannos	Ilta-annos
10–12	2 ml	2 ml
13–14	3 ml	2 ml
15–17	3 ml	3 ml
18–20	4 ml	3 ml
21–22	4 ml	4 ml
23–25	5 ml	4 ml
26–28	5 ml	5 ml
29–31	6 ml	5 ml
32–33	6 ml	6 ml
34–36	7 ml	6 ml
37–39	7 ml	7 ml
40–41	8 ml	7 ml
42–44	8 ml	8 ml
45–47	9 ml	8 ml

1. Mittaa:

Voit mitata annoksen tätä pakkauksessa olevaa mittaruiskua käyttäen alla olevien ohjeiden mukaan.

Muovinen mittaruisku sisältää kaksi osaa, läpinäkymättömän sylinterin ja valkoisen männänvarren, joka sopii sylinteriin.

Varressa on 0,5 ml:n välein merkinnät alkaen 1,5 ml:sta (varren yläpäässä) päättyen 10 ml:aan.



A. Laita mittaruisku Rebetol oraaliliuospulloon.



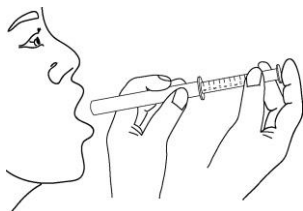
B. Pitäen ruiskun kärkeä nesteessä, vedä mäntää ulos. Kun ruisku täyttyy liuoksesta, näet ruiskussa olevan asteikon kasvavan, kuten 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml, jne.

Muistutus: Lääkäri on voinut muuttaa määrän viimeisten kokeiden tulosten perusteella.

C. Vedä mäntää ulos kunnes näet tarvitsemasi annoksen millilitramäärän asteikolla.

D. Ota ruisku ulos pullosta ja tarkista, että ruiskun pohjalla on oikea määrä liuosta. Jos ruiskussa on liikaa tai liian vähän liuosta, yritä uudelleen kunnes saat oikean annoksen.

2. Ota annos:

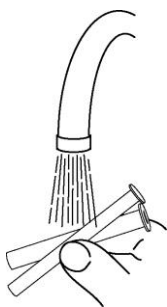


Vältä koskettamasta ruiskulla suuta.

Vie ruisku suuhun ja ruiskuta annos suuhusi (tai hoitamasi lapsen suuhun) työntämällä mäntää.

Nielaise annos.

3. Huuhtele:



Jos ruisku koskettaa suuta, huuhto ruisku vedellä ennen kuin laitat sen takaisin pulloon.

Huuhtele ruisku vedellä jokaisen käytön jälkeen, jotta se ei tule tahmeaksi.

4. Kaiken lääkkeen ottaminen:

Ota (tai anna) lääkärin määräämä annos suun kautta aamulla ja illalla ruuan kera.

Muistutus: Tätä lääkettä käytetään yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa hepatiitti C -virusinfektion hoitoon. Saadaksesi kaiken tarpeellisen tiedon lue kohta ”Miten lääkettä käytetään” myös muiden yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkkeiden pakkausselosteista.

Jos otat enemmän Rebetol-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle niin pian kuin mahdollista.

Jos unohtat ottaa Rebetol-valmistetta

Ota/anna unohtunut annos mahdollisimman pian saman päivän aikana. Jos on kulunut jo kokonainen päivä, kysy neuvoa lääkäriltä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke käytettynä yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärin huomiota.

Tässä kohdassa listatut haittavaikutukset havaittiin pääasiassa kun ribaviriiniä käytettiin yhdistelmänä interferonia sisältävien valmisteiden kanssa.

Tutustu myös muiden yhdistelmänä ribaviriinin kanssa käytettävien lääkkeiden pakkausselosteisiin, joissa on tietoa näiden valmisteiden haittavaikutuksista.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee käytettäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä:

- rintakipu tai itsepintainen yskä, muutos sydämen lyöntirytmissä, pyörtyminen
- sekavuus, masentuneisuus, itsetuhoajatuksia tai aggressiivinen käyttäytyminen, itsemurhayritys, toisten henkeä uhkaavia ajatuksia
- tunnottomuus tai pistelyn tunne
- vaikeus nukkua, ajatella tai keskittyä
- vaikea mahakipu, musta tai tervamainen uloste, verta ulosteessa tai virtsassa, kipu alaselässä tai kyljessä
- virtsaamisvaikeudet
- vaikea nenäverenvuoto
- kuume tai vilunväreet, jotka alkavat muutaman viikon hoidon jälkeen
- ongelmia näössä tai kuulossa,
- vaikea ihottuma tai punoitus iholla.

Lapset ja nuoret

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tämän lääkkeen ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon yhteydessä **lapsilla ja nuorilla**:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

- veren punasolujen määrän vähentyminen (saattaa aiheuttaa väsymystä, hengenahdistusta, heitehuimausta), neutrofiilien määrän vähentyminen (herkkyytesi saada erilaisia infektioita lisääntyy)
- kilpirauhasen toiminnan vähentyminen (minkä johdosta saatat tuntea itsesi väsyneeksi tai masentuneeksi ja herkkyytesi kylmälle ja muille oireille saattaa lisääntyä)
- masentunut tai ärtyisä olo, kuvotuksen tunne, huonovointisuus, mielialan vaihtelut, väsymyksen tunne, nukkumisvaikeudet, virusinfektio, heikkouden tunne
- ripuli, heitehuimaus, kuume, vilustumisen kaltaiset oireet, päänsärky, ruokahalun menetys tai ruokahalun lisääntyminen, painon aleneminen, kasvun hidastuminen (pituuden ja painon), kipu oikealla kyljessä, nielutulehdus (kipeä kurkku), vilunväristykset, mahakipu, oksentelu
- ihon kuivuminen, hiustenlähtö, ärsytys, kutina, lihaskipu, lihassärky, kipu nivelissä ja lihaksissa, ihottuma.

Yleisiä haittavaikutuksia (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiiutaleiden) vähentyminen (mikä voi johtaa mustelmien ilmaantumiseen helposti sekä itsestään ilmaantuviin verenvuotoihin)
- triglyseridien ylimäärä veressä, virtsahapon ylimäärä (kuten kihdissä) veressä, lisääntynyt kilpirauhasen toiminta (mikä voi aiheuttaa hermostuneisuutta, kyvyttömyyttä sietää kuumuutta ja

- liiallista hikoilua, painon alenemista, sydämentykytystä, vapinaa)
- levottomuus, kiukkuisuus, aggressiivinen käytös, käytöshäiriö, keskittymisvaikeus, tunne-elämän epävakaisuus, pyörtyminen, levottomuuden tai hermostuneisuuden tunne, vilun tunne, sekavuuden tunne, rauhattomuuden tunne, unisuuden tunne, kiinnostuksen tai tarkkaavaisuuden puute, mielialan vaihtelut, kipu, huonolaatuinen uni, unissakävely, itsemurhayritys, univaikeudet, poikkeavat unet, halu vahingoittaa itseä
- bakteeri-infektiot, vilustuminen, sieni-infektiot, epänormaali näkökyky, kuivat tai vetistävät silmät, infektio korvassa, ärsytys, kipu tai infektio silmässä, makuaistin muutos, muutos äänessä, yskänrokko, yskä, ikenien tulehdus, nenäverenvuoto, nenä-ärsytys, kipu suussa, nielutulehdus (kurkkukipu), nopea hengitys, hengityselinten infektio, huulten rohtuminen ja suupielten halkeamat, hengenahdistus, sivuontelotulehdus (sinuiitti), aivastelu, suun haavaumat, kielen haavaumat, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, kurkkukipu, hammassärky, hampaan absessi, hampaan häiriö, huimaus, heikkous
- rintakipu, punoitus, sydämentykytys, nopea sydämen lyöntirytmä
- maksan toiminnan poikkeavuus
- hapon nousu ruokatorveen, selkäkipu, vuoteenkastelu, ummetus, maha-ruokatorven tai peräsuolen vaivat, virtsanpidätyskyvyttömyys, ruokahalun lisääntyminen, mahan ja suolen limakalvon tulehdus, vatsavaivat, löysät ulosteet
- virtsaamisvaivat, virtsatieinfektio
- vaikea tai epäsäännöllinen kuukautiskierto ja kuukautiskierron puuttuminen, epätavallisen runsas tai pitkittynyt kuukautiskierto, emättimen vaivat, emättimen tulehdus, kipu kiveksissä, miespuolisten ominaisuuksien kehittyminen
- akne, mustelmat, ekseema-tyyppinen ihottuma (ihon tulehdus, punoitus, kutina ja kuivuminen sekä mahdollisesti vuotavia leesioita), lisääntynyt tai vähentynyt kosketustunto, lisääntynyt hikoilu, lihasliikkeiden lisääntyminen, lihasjännitys, kipu raajassa, kynsien häiriöt, tunnottomuuden tai pistelyn tunne, kalpea iho, ihottuma, johon liittyy koholla olevia läiskiä, käsien vapina, ihon punoitus tai ihohäiriö, ihon värjäytyminen, ihon herkistyminen auringonvalolle, ihon haavaumat, nesteen kertymisestä johtuva turvotus, rauhasen turvotus (imusolmukkeiden turvotus), vapina, kasvain (määrittelemätön).

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- poikkeava käytös, tunne-elämän häiriöt, pelko, painajaiset
- silmäluomien sisäpuolta peittävien limakalvojen verenvuoto, näön sumentuminen, uneliaisuus, valoyliherkkyys, silmien kutina, kipu kasvoissa
- epämukava tunne rinnassa, hengitysvaikeus, keuhkoinfektio, epämukava tunne nenässä, keuhkokuume, hengityksen vinkuminen
- alhainen verenpaine
- maksan suurentuminen
- kivuliaat kuukautiset
- peräaukon kutina (kihomatoja tai suolinkaisia), rakkulainen ihottuma (vyöruusu), alentunut kosketustunto, lihasten nykiminen, kipu ihossa, kalpeus, ihon kesiminen, punoitus, turvotus.

Aikuiset

Rebetolin käyttö yhdistelmänä virusspesifisten lääkkeiden kanssa

Kun tätä lääkettä käytettiin yhdistelmänä muiden C-hepatiitin hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden (virusspesifisten lääkkeiden) kanssa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla, tähän lääkkeeseen liittyvät yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat anemia (vähäinen punasolujen määrä), pahoinvointi, oksentelu, väsymys, voimattomuus, unettomuus (vaikeus nukkua), yskä, hengenahdistus, kutina ja ihottuma.

Seuraavia *haittavaikutuksia* on lisäksi ilmennyt tämän lääkkeen ja alfainterferonivalmisteiden yhdistelmähoidon yhteydessä **aikuisilla, mutta ei lapsilla**:

Yleisiä haittavaikutuksia (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- tietynlaisten valkosolujen (leukosyyttien) jotka taistelevat infektioita vastaan, määrän vähentyminen, liiallinen veren sokeripitoisuus, alhainen veren kalsiumpitoisuus

- muistinmenetys, itkeminen, verenvuoto ikenistä, heikotuksen tunne, kiukkuisuus, muistin heikkeneminen, psyykkinen häiriö
- sydämen sivuääni (poikkeava sydämen lyöntiääni), hengitysvaikeus, matala tai kohonnut verenpaine
- näön sumentuminen, muutoksia kuulossa, korvien soiminen, kipu korvassa, turvotus, polttava tunne kielellä, makuaistin muutos, makuaistin menetys, suun kuivuminen, migreeni, kuiva yskä, janon tunne
- epänormaali virtsa, virtsan määrän lisääntyminen
- ärtynyt paksusuoli, eturauhasen ärsytys, ilmavaivat
- keltatauti (ihon keltaisuus)
- munasarjojen häiriö, kipu rинnoissa, seksuaalisen kiinnostuksen tai kyvyn puute, erektiohäiriö
- muutokset ihokarvoissa, niveltulehdus, psoriaasi, lihaskouristus, käsien tai nilkkojen turvotus, kasvojen turvotus, epävakaata kävelyä, nestehäiriö.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- mielikuvien näkeminen tai kuuleminen, jotka eivät ole todellisia
- sydänkohtaus, paniikkikohtaus
- yliherkkyys lääkkeelle
- haimatulehdus, luukipu, diabetes mellitus (sokeritauti)
- lihasheikkous.

Harvinaisia haittavaikutuksia (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta):

- kohtaus (kouristuksia)
- keuhkokuume
- nivelreuma, munuaisongelmat
- tummat tai veriset ulosteet, voimakas vatsakipu
- sarkoidoosi (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta)
- vaskuliitti.

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta):

- itsemurha
- aivohalvaus (aivoverisuoniin liittyvä tapahtuma).

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (saataavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- toisten henkeä uhkaavat ajatukset
- mania (liiallinen tai yletön toimeliaisuus)
- perikardiitti (sydäntä ympäröivän kalvon tulehdus), perikardiaalinen effuusio (nesteen kerääntyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille)
- kielen värimuutos.

Aikuisilla, lapsilla ja nuorilla on myös raportoitu yritystä vahingoittaa itseä.

Tämä lääke yhdessä alfainterferonivalmisteen kanssa voi myös aiheuttaa seuraavaa:

- aplastinen anemia, puhdas punasoluaplasia (tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt); tästä aiheutuu vaikea anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute
- harhakuvitelmat
- ylä- ja alahengitystieinfektiot
- haimatulehdus
- vaikeita ihottumia, joihin saattaa liittyä rakkuloita suussa, nenässä, silmissä ja muilla limakalvoilla (erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (vesirakkuloita ja ihon uloimman kerroksen kuoriutumisen pois).

Seuraavia muita haittavaikutuksia on myös raportoitu tämän lääkkeen ja alfainterferonivalmisteen

yhteiskäytössä:

- epänormaalit ajatukset, harhojen näkeminen tai kuuleminen, mielentilan muutos, sekavuus
- angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä)
- Vogt–Koyanaki–Haradan oireyhtymä (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin)
- keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vaikea koko kehon allerginen reaktio), jatkuva yskä
- silmäongelmat mukaan lukien verkkokalvon vaurio, verkkokalvovaltimon tukkeutuminen, näköhermon tulehdus, silmän turvotus ja pumpulipalloläikät (valkoinen kerrostuma verkkokalvolla)
- vatsanalueen pullistuminen, närästys, suolen toimimattomuus tai suolen liikkeiden kivuliaisuus
- äkilliset yliherkkyysoireet mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), mustelmat, voimakas kipu raajoissa, kipu sääressä tai reidessä, liikelaajuuden väheneminen, jäykkyys, sarkoidoosi (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta).

Tämä lääke yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa voi aiheuttaa myös seuraavia haittavaikutuksia:

- tumma, samea tai epänormaalinen värinen virtsa
- hengitysvaikeus, muutos sydämen lyöntirytmissä, rintakipu, kipu vasemmassa käsivarressa, kipu leuassa
- tajunnan menetys
- kasvolihasten toimimattomuus, velttous tai voimattomuus, kosketustunnon menetys
- näkökyvyn menetys.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin näistä haittavaikutuksista ilmenee.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rebetol-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Avattu pullo tulee käyttää yhden kuukauden kuluessa avaamisesta.

Säilytä alle 30 °C.

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset liuoksen ulkonäössä jonkin muutoksen, ennen kuin olet kysynyt asiasta lääkäriltä tai apteekista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rebetol sisältää

- Vaikuttava aine on ribaviriini 40 mg/ml.

- Muut aineet ovat: natriumsitraatti; sitruunahappo, vedetön; natriumbentsoaatti (E 211); glyseroli; sakkaroosi; sorbitoli, nestemäinen (kiteytyvä) (E 420); propyleeniglykoli (E 1520); puhdistettu vesi; luontainen ja keinotekoinen paakkupurukumiaromi, joka sisältää bentsyylialkoholia (E 1519) ja propyleeniglykolia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Tämä lääke on pakattu 118 ml:n suuruisiin ruskeisiin lasipulloihin, jotka sisältävät 100 ml oraaliliuosta. Pakkaus sisältää 10 ml:n mittaruiskun annoksen mittaamista varten.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.