

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebetol 200 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel Rebetol innehåller 200 mg ribavirin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 40 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

Vita, ogenomskinliga kapslar med tryck i blått blåck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rebetol, i kombination med andra läkemedel, är avsett för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Rebetol, i kombination med andra läkemedel, är avsett för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos tidigare obehandlade pediatrika patienter (barn i åldern 3 år och äldre samt ungdomar) utan leverdekomensation (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit C.

Dosering

Rebetol måste användas i kombinationsterapi som beskrivs i avsnitt 4.1.

Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol avseende ytterligare forskrivningsinformation för den produkten och för ytterligare doseringsrekommendationer avseende kombinationsbehandling med Rebetol.

Rebetolkapslarna ska ges peroralt varje dag fördelat på två doser (morgon och kväll) tillsammans med föda.

Vuxna

Den rekommenderade dosen av Rebetol och behandlingens varaktighet beror på patientens vikt och på det läkemedel som används i kombination. Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol.

I de fall där ingen specifik doseringsrekommendation finns ska följande dosering användas: patientens vikt: < 75 kg = 1 000 mg och > 75 kg = 1 200 mg.

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för barn yngre än 3 år.

Obs: För patienter som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för Rebetol 40 mg/ml oral lösning.

Dosering av Rebetol till barn och ungdomar baseras på patientens kroppsvikt. Som exempel visas den viktbaserade doseringen som används tillsammans med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b i **tabell 1**. Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol eftersom vissa kombinationsregimer inte följer doseringsvägledningen för Rebetol som finns i **tabell 1**.

Tabell 1 Rebetoldos baserad på kroppsvikt när det används i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos pediatrika patienter		
Patientens vikt (kg)	Daglig Rebetoldos	Antal 200 mg kapslar
47 - 49	600 mg	3 kapslar ^a
50 - 65	800 mg	4 kapslar ^b
> 65	Se rekommendationer för dosering till vuxna	

^a1 morgon, 2 kväll

^b2 morgon, 2 kväll

Dosjustering vid biverkningar

Dosjustering hos vuxna

Dosminskning av Rebetol beror på den initiala doseringen av Rebetol, vilken beror på det läkemedel som används i kombination med Rebetol.

Om en patient har en allvarlig biverkning som potentiellt är relaterad till Rebetol bör doseringen av Rebetol justeras eller avbrytas, om så är lämpligt, tills biverkningen avklingar eller minskar i svårighetsgrad.

Tabell 2 visar riktlinjer för dosjustering och avbruten behandling baserat på patientens hemoglobinkoncentration, hjärtstatus och indirekt bilirubinkoncentration.

Tabell 2 Hantering av biverkningar		
Laboratorievärden	Reducera dosen av Rebetol* om:	Avbryt behandlingen med Rebetol om:
Hemoglobin hos patienter utan hjärtsjukdom	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin: Patienter med en historia av stabil hjärtsjukdom	≥ 2 g/dl minskning av hemoglobin under en 4 veckorsperiod under behandling (permanent dosreduktion)	< 12 g/dl trots 4 veckor med dosreduktion
Bilirubin – indirekt	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (vuxna)

* Hos patienter som får dosen 1 000 mg (< 75 kg) eller 1 200 mg (> 75 kg) bör dosen av Rebetol minskas till 600 mg/dag (givet som en 200 mg kapsel på morgonen och två 200 mg kapslar på kvällen). Om avvikelsen går tillbaka kan behandling med Rebetol återupptas med 600 mg dagligen och sedan ökas till 800 mg dagligen enligt bedömning av den behandlande läkaren. En återgång till högre doser rekommenderas emellertid inte.

Hos patienter som får dosen 800 mg (< 65 kg)- 1 000 mg (65-80 kg)- 1 200 mg (81-105 kg) eller 1 400 mg (> 105 kg) görs en första dosreduktion av Rebetol med 200 mg/dag (utom hos patienter som får 1 400 mg, där dosreduktionen ska vara 400 mg/dag). Om det behövs görs en andra dosreduktion med ytterligare 200 mg/dag. Patienter vars Rebetol-dos reducerats till 600 mg/dag ges en 200 mg kapsel på morgonen och två 200 mg kapslar på kvällen.

Vid allvarliga biverkningar som potentiellt är relaterade till de läkemedel som används i kombination med Rebetol, se motsvarande produktresuméer för dessa läkemedel eftersom vissa kombinationsbehandlingsregimer inte följer vägledningen för dosjustering och avbruten behandling för Rebetol, som beskrivs i **tabell 2**.

Dosjustering hos pediatrika patienter

Dosreduktion hos pediatrika patienter utan hjärtsjukdom följer samma riktlinjer som för vuxna patienter utan hjärtsjukdom gällande hemoglobinnivåer (**tabell 2**).

Inga data finns tillgängliga för pediatrika patienter med hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Tabell 3 visar riktlinjer för avbruten behandling baserat på patientens indirekta bilirubinkoncentration.

Tabell 3 Hantering av biverkningar	
Laboratorievärden	Avbryt behandlingen med Rebetol om:
Bilirubin – indirekt	> 5 mg/dl (under > 4 veckor) (barn och ungdomar behandlade med interferon alfa-2b), eller > 4 mg/dl (under > 4 veckor) ((barn och ungdomar behandlade med peginterferon alfa-2b)

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

Det verkar inte finnas någon signifikant åldersrelaterad effekt på farmakokinetiken för Rebetol. Emellertid, som hos yngre patienter, måste njurfunktionen bestämmas innan man administrerar Rebetol (se avsnitt 5.2).

Pediatrika patienter (barn i åldern 3 år och äldre samt ungdomar)

Rebetol kan användas i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b (se avsnitt 4.4). Val av beredningsform av Rebetol baseras på patientens individuella karakteristika.

Säkerhet och effekt av ribavirin som används tillsammans med direktverkande antivirala substanser har inte fastställts hos dessa patienter. Inga data finns tillgängliga.

Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol för ytterligare doseringsrekommendationer vid samtidig administrering.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för Rebetol är förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av minskning av skenbart clearance hos dessa patienter (se avsnitt 5.2). Därför rekommenderas att njurfunktionen bestäms hos alla patienter innan behandlingen med Rebetol påbörjas. Vuxna patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut) bör administreras alternerande dagliga doser på 200 mg och 400 mg. Vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/minut) och patienter med terminal njursvikt (ESRD) eller på hemodialys bör administreras Rebetol 200 mg/dag. **Tabell 4** visar riktlinjer för dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska följas mer noggrant med avseende på utveckling av anemi. Inga data finns tillgängliga avseende dosjustering för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion.

Tabell 4 Dosjustering för nedsatt njurfunktion hos vuxna patienter	
Kreatininclearance	Daglig dos Rebetol
30 till 50 ml/min	Alternerande dosering, 200 mg och 400 mg varannan dag
Mindre än 30 ml/min	200 mg dagligen
Hemodialys (ESRD)	200 mg dagligen

Nedsatt leverfunktion

Ingen farmakokinetisk interaktion syns mellan Rebetol och leverfunktion (se avsnitt 5.2). För användning hos patienter med dekompenenserad cirros se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol.

Administreringsätt

Rebetol ska tas peroralt med mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitten 4.4, 4.6 och 5.3). Hos fertila kvinnor får behandling med Rebetol inte påbörjas förrän ett negativt graviditetstest erhållits omedelbart före initieringen av behandlingen.
- Amning.
- Allvarlig hjärtsjukdom i anamnesen, inklusive instabil eller okontrollerad hjärtsjukdom de senaste sex månaderna (se avsnitt 4.4).
- Hemoglobinopatier (t ex talassemi, sicklecellanemi).

Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol avseende kontraindikationer specifika för de produkterna.

4.4 Varningar och försiktighet

Rebetol ska användas i kombination med andra läkemedel (se avsnitt 5.1).

Se produktresumén för (peg)interferon alfa för rekommendationer avseende övervakning och hantering av de biverkningar som listas nedan innan behandling påbörjas samt andra försiktighetsåtgärder som är förknippade med (peg)interferon alfa.

Det finns flera allvarliga biverkningar förknippade med kombinationsbehandling med Rebetol och (peg)interferon alfa. Dessa innefattar:

- Allvarliga psykiatriska effekter och effekter på centrala nervsystemet (såsom depression, självmordstankar, självmordsförsök och aggressivt beteende etc)
- Tillväxthämning hos barn och ungdomar som kan vara irreversibel hos vissa patienter
- Ökning av tyreoidestimulerande hormon (TSH) hos barn och ungdomar
- Allvarliga ögonförändringar
- Dentala och parodontala tillstånd.

Pediatrik population

När beslut fattas att inte vänta med kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b till vuxen ålder är det viktigt att beakta att denna kombinationsbehandling orsakar en tillväxthämning som kan vara irreversibel hos vissa patienter. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall.

Hemolys

En minskning av hemoglobinnivåerna till < 10 g/dl observerades hos upp till 14 % av vuxna patienter och hos 7 % av de barn och ungdomar som behandlades med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniska studier. Även om Rebetol inte har några direkta kardiovaskulära effekter, kan anemi associerad med Rebetol leda till försämring av hjärtfunktion eller förvärrande av symtomen på koronarsjukdom eller både och. Rebetol ska därför administreras med försiktighet till patienter med befintlig hjärtsjukdom (se avsnitt 4.3). Hjärtstatus ska fastställas innan behandling påbörjas och övervakas kliniskt under behandlingen. Om någon försämring uppträder, ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.2).

Kardiovaskulära

Vuxna patienter med kronisk hjärtinsufficiens i anamnesen, myokardinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom ska övervakas noggrant. Det rekommenderas att elektrokardiogram tas på patienter med befintliga hjärtabnormiteter före och under behandlingens gång. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Teratogen risk

Innan behandling med Rebetol inleds måste läkaren grundligt informera både manliga och kvinnliga patienter om den teratogena risken med Rebetol, nödvändigheten av att använda effektiva preventivmedel hela tiden, risken att preventivmetoderna kanske inte fungerar och de möjliga konsekvenserna om en graviditet skulle inträffa under eller efter behandling med Rebetol (se avsnitt 4.6). För information om graviditetstester, se Laboratorietester.

Akut överkänslighet

Om en akut överkänslighetsreaktion (t ex urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) uppkommer, ska behandlingen med Rebetol omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Leverfunktion

Alla patienter som utvecklar signifikanta avvikelser av leverfunktionen under behandling ska övervakas noggrant. Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol för rekommendationer avseende avbruten behandling eller doseringsändringar.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för Rebetol är förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av minskning av skenbart clearance hos dessa patienter. Därför rekommenderas att njurfunktionen utvärderas hos alla patienter innan behandlingen med Rebetol påbörjas. På grund av betydande ökning av plasmakoncentrationen av ribavirin hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion är dosjustering av Rebetol rekommenderad hos vuxna patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut. Inga data finns tillgängliga avseende dosjustering hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2). Hemoglobinkoncentrationer bör övervakas noga under behandling och korrigering åtgärder vidtas vid behov (se avsnitt 4.2).

Risk för förvärrad immunosuppression

Pancytopeni och benmärgssuppression har i litteraturen rapporterats inträffa inom 3 till 7 veckor efter administrering av peginterferon och Rebetol samtidigt med azatioprin. Denna myelotoxicitet var reversibel inom 4 till 6 veckor efter avbrytande av antiviral behandling av HCV och samtidig behandling med azatioprin och återkom inte efter återinsättande av någon av behandlingarna var för sig (se avsnitt 4.5).

Samtidig HCV-/hiv-infektion

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis:

Försiktighet ska iakttas hos hiv-positiva patienter infekterade med HCV som får behandling med hämmare av omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (NRTI) (speciellt didanosin och stavudin) och interferon alfa/ribavirin. Hos hiv-positiva patienter som får en NRTI-behandling ska läkare noggrant övervaka markörer för mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis vid behandling med Rebetol. Se avsnitt 4.5 för ytterligare detaljer.

Leverdekomensation hos patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion med framskriden cirros

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får antiretroviral kombinationsbehandling (cART) kan ha en ökad risk för leverdekomensation och död. Andra baseline-faktorer hos patienter med samtidig infektion, som kan vara förenade med en högre risk för leverdekomensation inkluderar behandling med didanosin och ökad serumkoncentration av bilirubin. Patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion, som erhåller både antiretroviral behandling (ARV) och behandling för hepatit, ska noggrant övervakas med kontroll av deras Child-Pugh score under behandlingen. Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol för rekommendationer avseende avbruten behandling eller doseringsändringar. Hos patienter som är på väg att utveckla leverdekomensation ska behandlingen mot hepatit omedelbart avbrytas och ARV-behandlingen omprövas.

Onormala hematologiska värden hos patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion

Patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion som får behandling med peginterferon alfa-2b/ribavirin och cART kan ha en ökad risk för att utveckla onormala hematologiska värden (som neutropeni, trombocytopeni och anemi) jämfört med patienter som enbart har HCV-infektion. Även om de flesta kan hanteras genom dosreduktion, ska noggrann uppföljning av hematologiska parametrar göras hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och under "Laborativvärden" i avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med Rebetol och zidovudin löper dessutom en ökad risk att utveckla anemi; därför rekommenderas inte att man använder Rebetol samtidigt med zidovudin (se avsnitt 4.5).

Patienter med låga CD4-antal

Hos patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion finns begränsade data (N = 25) tillgängliga vad gäller effekt och säkerhet för patienter med CD4-antal lägre än 200 celler/ μ l. Försiktighet ska därför iakttas vid behandling av patienter med låga CD4-antal.

Se motsvarande produktresuméer för de antiretrovirala läkemedel som ska tas samtidigt med HCV-behandlingen för att uppmärksamma och behandla toxicitet, som är specifik för varje läkemedel samt risken för överlappande toxicitet med Rebetol.

Laboratorietester

Hematologiska, blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocyter, elektrolyter, serumkreatinin, leverfunktionstester, urinsyra) och graviditetstester måste utföras på alla patienter innan behandling påbörjas. Godtagbara utgångsvärden som kan ses som riktlinjer innan behandlingen med Rebetol påbörjas:

- Hemoglobin Vuxna: ≥ 12 g/dl (kvinnor), ≥ 13 g/dl (män)
Barn och ungdomar: ≥ 11 g/dl (flickor), ≥ 12 g/dl (pojkar)

Laboratorieundersökningar ska utföras vid vecka 2 och 4 av behandlingen samt med regelbundna intervall därefter enligt vad som är kliniskt lämpligt. HCV-RNA ska mätas periodvis under behandling (se avsnitt 4.2).

Urinsyra kan öka med Rebetol på grund av hemolys. Möjligheten för att utveckla gikt ska därför noggrant övervakas hos predisponerade patienter.

Information om hjälpämnen

Varje Rebetol kapsel innehåller 40 mg laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta denna medicin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Resultat av *in vitro* studier där man använde mikrosomberedning av både human lever och råttlever, tyder inte på någon cytokrom-P450-enzymmedierad metabolism av Rebetol. Rebetol inhiberar inte cytokrom-P450-enzym. Utifrån toxicitetsstudier finns det inga tecken på att Rebetol inducerar leverenzym. Risken är därför minimal för P450-enzymbaserade interaktioner.

Rebetol kan, genom sin hämmande effekt på inosinmonofosfatdehydrogenas, störa azatioprins metabolism vilket möjligen kan leda till en ackumulering av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), vilket har associerats med myelotoxicitet hos patienter som behandlats azatioprin. Användandet av pegylerade alfainterferoner och Rebetol samtidigt med azatioprin bör undvikas. I individuella fall där nyttan av att ge Rebetol samtidigt med azatioprin överväger den potentiella risken, rekommenderas det att patienter som samtidigt använder azatioprin noggrant följs hematologiskt för att identifiera tecken på myelotoxicitet, eftersom behandlingen med dessa läkemedel då bör sättas ut (se avsnitt 4.4).

Inga interaktionsstudier har utförts med Rebetol i kombination med andra läkemedel, med undantag av peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b och antacida.

Inga farmakokinetiska interaktioner sågs mellan Rebetol och peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i en farmakokinetisk flerdosstudie.

Antacida

Biotillgängligheten för Rebetol 600 mg minskade vid samtidig administrering av ett antacidum innehållande magnesium, aluminium och simetikon. AUC_{0-12} minskade med 14 %. Det är möjligt att den minskade biotillgängligheten i denna studie berodde på fördröjd passage av Rebetol eller modifierat pH. Denna interaktion anses inte vara kliniskt relevant.

Nukleosidanaloger

Behandling med nukleosidanaloger, enbart eller i kombination med andra nukleosider, har resulterat i mjölksyraacidosis. Farmakologiskt ökar Rebetol mängden fosforylerade metaboliter av purinnukleosidanaloger *in vitro*. Denna aktivitet skulle kunna öka risken för mjölksyraacidosis inducerad av purinnukleosidanaloger (t ex didanosin eller abakavir). Samtidig administrering av Rebetol och didanosin rekommenderas inte. Rapporter om mitokondriell toxicitet, särskilt mjölksyraacidosis och pankreatit, varav några med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.4). Förvärrad anemi förorsakad av Rebetol har rapporterats när zidovudin är en del av hiv-behandlingen, även om den exakta mekanismen ännu inte är utredd. Samtidigt användande av Rebetol och zidovudin rekommenderas inte beroende på en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.4). Man bör överväga att byta ut zidovudin i en anti-retroviral behandlingsregim (ART) om denna redan har påbörjats. Detta torde vara särskilt viktigt hos patienter med känd tidigare zidovudin-inducerad anemi.

På grund av den långa halveringstiden kan möjligheten för interaktioner kvarstå under upp till två månader (fem halveringstider för Rebetol) efter avslutad behandling med Rebetol (se avsnitt 5.2).

Det finns inga belegg för att Rebetol interagerar med hämmare av omvänt transkriptas av icke-nukleosidanalogtyp eller proteashämmare.

Motstridiga data rapporteras i litteraturen angående samtidig behandling med abacavir och Rebetol. Vissa studier talar för att patienter med HIV/HCV co-infektion som får abacavir-innehållande ART kan ha lägre responsfrekvens vid behandling med pegylerat interferon och Rebetol. Detta bör övervägas innan båda läkemedlen ges samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor

Rebetol ska inte användas av kvinnor som är gravida (se avsnitten 4.3 och 5.3). Extrem försiktighet måste iaktas för att undvika graviditet hos kvinnor (se avsnitt 5.3). Rebetolbehandlingen ska inte påbörjas förrän ett negativt graviditetstest erhållits omedelbart innan behandlingen påbörjas. Fertila kvinnor ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under fyra månader efter att behandlingen är avslutad. Rutinmässiga månatliga graviditetstester måste utföras under denna tid. Om graviditet inträffar under behandling eller inom fyra månader efter behandling, ska patienten upplysas om den signifikanta teratogena risken för fostret med Rebetol (se avsnitt 4.4).

Män och deras kvinnliga partners

Extrem försiktighet måste iaktas för att undvika graviditet hos partners till män som tar Rebetol (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.3). Rebetol ackumuleras intracellulärt och avlägsnas mycket långsamt från kroppen. Det är inte känt om det Rebetol som finns i sperma, utövar sina potentiella teratogena eller genotoxiska effekter på det humana embryot/fostret. Även om data för ungefär 300 prospektivt uppföljda graviditeter, där fadern varit exponerad för Rebetol, inte har visat en ökad risk för missbildningar jämfört med normalpopulationen, eller något specifikt missbildningsmönster, måste endera män eller deras kvinnliga partners i fertil ålder rådas att använda ett effektivt preventivmedel vid behandling med Rebetol och sju månader efter behandlingen. Rutinmässiga månatliga graviditetstester måste utföras under denna tid. Män vars partners är gravida ska instrueras att använda kondom för att minimera risken att Rebetol överförs till partnern.

Graviditet

Användning av Rebetol är kontraindicerad under graviditet. Prekliniska studier har visat att Rebetol är teratogent och genotoxiskt (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Amning:

Det är inte känt om Rebetol utsöndras i modersmjölk. På grund av risken för biverkningar hos ammade barn, ska amningen avbrytas innan behandlingen påbörjas.

Fertilitet

Prekliniska data

- Fertilitet: I djurstudier gav Rebetol reversibla effekter på spermatogenesisen (se avsnitt 5.3).
- Teratogenicitet: Signifikant teratogen och/eller embryocidal potential har påvisats för Rebetol hos alla djurarter på vilka adekvata studier genomförts, vid doser så låga som en tjugondel av den rekommenderade humana dosen (se avsnitt 5.3).
- Genotoxicitet: Rebetol inducerar genotoxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rebetol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, kombinationen med andra läkemedel kan emellertid ha effekt. Patienter som blir trötta, sömnliga eller förvirrade under behandlingen, ska alltså avrådas från att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den mest framträdande säkerhetsfrågan för Rebetol är hemolytisk anemi som inträffar inom de första behandlingsveckorna. Den hemolytiska anemin som förknippas med behandling med Rebetol kan leda till försämring av hjärtfunktion och/eller förvärrande av existerande hjärtsjukdom. En ökning av nivåer av urinsyra och indirekt bilirubin förknippat med hemolys har också observerats hos vissa patienter.

De biverkningar som listas i det här avsnittet härrör främst från kliniska studier och/eller biverkningar från spontanrapporter när Rebetol användes i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.

Se de motsvarande produktresuméerna för de läkemedel som används i kombination med Rebetol för ytterligare biverkningar som rapporterats med dessa produkter.

Vuxna

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

Säkerheten av Rebetol kapslar har utvärderats från information från fyra kliniska studier hos patienter som inte tidigare behandlats med interferon (interferonnaiva patienter): två studier med Rebetol i kombination med interferon alfa-2b, två studier med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b.

Patienter som behandlas med interferon alfa-2b och Rebetol efter tidigare relaps efter behandling med interferon eller som behandlas under en kortare period har troligtvis en bättre säkerhetsprofil än den som är beskriven nedan.

Biverkningstabell för vuxna

Biverkningarna som tas upp i **tabell 5** är baserade på erfarenhet från kliniska studier hos vuxna tidigare obehandlade patienter som behandlats i 1 år och på användning efter marknadsföring. Ett visst antal biverkningar som i allmänhet tillskrivs interferonbehandling, men som har rapporterats i samband med behandling av hepatit C (i kombination med Rebetol) har också tagits med som referens i **tabell 5**. Se även produktresuméerna för peginterferon alfa-2b och interferon alfa-2b avseende biverkningar som kan bero på monoterapi med interferoner. Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5	Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter att Rebetol börjat användas på marknaden tillsammans med pegylerat interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Virusinfektion, faryngit

Tabell 5 Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter att Rebetol börjat användas på marknaden tillsammans med pegylerat interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Vanliga:	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampinfektion, influensa, luftvägsinfektion, bronkit, herpes simplex, bihåleinflammation, otitis media, rinit, urinvägsinfektion
Mindre vanliga:	Nedre luftvägsinfektion
Sällsynta:	Pneumoni*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, neutropeni
Vanliga:	Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Mycket sällsynta:	Aplastisk anemi*
Ingen känd frekvens:	Ren erythrocyt aplasi, idiopatisk trombocytopen purpura, trombotisk trombocytopen purpura
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	Överkänslighet mot läkemedlet
Sällsynta:	Sarkoidos*, reumatoid artrit (debut eller förvärrad)
Ingen känd frekvens:	Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, systemisk lupus erythematosus, vaskulit, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi
Endokrina systemet	
Vanliga:	Hypotyroidism, hypertyroidism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalcemi, dehydrering, ökad aptit
Mindre vanliga:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemi*
Psykiska störningar	
Mycket vanliga:	Depression, ångest, emotionell labilitet, insomni
Vanliga:	Självordstankar, psykos, aggressivt beteende, förvirring, agitation, ilska, humörförändring, onormalt beteende, nervositet, sömnstörningar, minskad libido, apati, onormalt drömmande, gråtmildhet
Mindre vanliga:	Självordsförsök, panikattack, hallucination
Sällsynta:	Bipolär sjukdom*
Mycket sällsynta:	Självord*
Ingen känd frekvens:	Tankar på mord*, maniska tillstånd*, förändrat sinnestillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel, muntorrhet, nedsatt koncentration
Vanliga:	Amnesi, försämrat minne, synkope, migrän, ataxi, parestesi, dysfoni, smakbortfall, hypoestesi, hyperestesi, hypertoni, somnolens, störd uppmärksamhet, tremor, smakförändringar
Mindre vanliga:	Neuropati, perifer neuropati
Sällsynta:	Kramper (konvulsion)*
Mycket sällsynta:	Cerebrovaskulär blödning*, cerebrovaskulär ischemi*, encefalopati*, polyneuropati*
Ingen känd frekvens:	Ansiktsförslamning, mononeuropatier
Ögon	

Tabell 5 Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter att Rebetol börjat användas på marknaden tillsammans med pegylerat interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Vanliga:	Synrubbning, dimsyn, konjunktivit, ögonirritation, ögonsmärta, onormalt seende, tårkörtelrubbning, torra ögon
Sällsynta:	Blödningar i retina*, retinopatier (inklusive makulaödem)*, obstruktion ocklusion i retinalartär*, ocklusion i retinalven*, synnervsneurit*, papillödem*, förlust av synskärpa eller synfält*, bomullsexsudat
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Vertigo, hörsel försämring/hörselbortfall, tinnitus, öronsmärtor
Hjärtat	
Vanliga:	Hjärtklappning, takykardi
Mindre vanliga:	Hjärtinfarkt
Sällsynta:	Kardiomyopati, arytmier*
Mycket sällsynta:	Kärlkramp*
Ingen känd frekvens:	Hjärtsäcksutgjutning*, perikardit*
Blodkärl	
Vanliga:	Hypotension, hypertension, rodnad
Sällsynta:	Vaskulit
Mycket sällsynta:	Perifer ischemi*
Andningsvägar, bröstorgans och mediastinum	
Mycket vanliga:	Dyspné, hosta
Vanliga:	Näsblödning, andningsbesvär, bronkospasm, bihålebesvär, nästäppa, rinorré, ökad sekretion från övre luftvägarna, faryngolarynxsmärta, improduktiv hosta
Mycket sällsynta:	Lunginfiltrat*, pneumonit*, interstitiell pneumonit*
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta
Vanliga:	Ulcerös stomatit, stomatit, munsår, kolit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, gastroesofagal reflux*, glossit, keilit, bukspänning, blödningar i tandköttet, gingivit, lös avföring, tandsjukdom, förstoppning, flatulens
Mindre vanliga:	Pankreatit, munsmärta
Sällsynta:	Ischemisk kolit
Mycket sällsynta:	Ulcerös kolit*
Ingen känd frekvens:	Tandlossning, tandproblem, pigmentering av tungan
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Leverförstoring, gulsot, hyperbilirubinemi*
Mycket sällsynta:	Levertoxicitet (inklusive dödsfall)*
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Alopeci, pruritus, torr hud, utslag
Vanliga:	Psoriasis, förvärrad psoriasis, eksem, fotosensitivitetsreaktion, makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, nattsvettningar, hyperhidros, dermatit, akne, furunkler, erytem, urtikaria, hudbesvär, blåmärken, ökad svettning, onormal hårstruktur, nagelbesvär*
Sällsynta:	Kutan sarkoidos
Mycket sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys*, erythema multiforme*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletala smärta
Vanliga:	Artrit, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i extremitet

Tabell 5 Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter att Rebetol börjat användas på marknaden tillsammans med pegylerat interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Mindre vanliga:	Bensmärta, muskelsvaghet
Sällsynta:	Rabdomyolys*, myosit*
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Urineringsbesvär, polyuri, onormal urin
Sällsynta:	Njursvikt, njurinsufficiens*
Mycket sällsynta:	Nefrotiskt syndrom*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	<u>Kvinnor</u> : amenorré, menorrhagi, menstruationsrubbnings, dysmenorré, bröstsmärtor, äggstocksbesvär, vaginala besvär. <u>Män</u> : impotens, prostatit, erektil dysfunktion. Sexuell dysfunktion (ospecificerad)*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet, stelhet, feber, influensaliknande sjukdom, asteni, irritabilitet
Vanliga:	Bröstsmärta, obehag i bröstet, perifert ödem, obehagskänsla, onormalhetskänsla, törst
Mindre vanliga:	Ansiktsödem
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Viktminskning
Vanliga:	Blåsljud från hjärtat

* Eftersom Rebetol alltid har förskrivits tillsammans med en alfainterferon-produkt och de uppräknade biverkningarna som återspeglar erfarenheterna efter marknadsföringen inte medger kvantifiering av frekvensen, är den frekvens som rapporteras ovan hämtad från kliniska prövningar där man använt Rebetol i kombination med interferon alfa-2b (peglyerat eller icke-peglyerat).

Beskrivning av utvalda biverkningar

En minskning av hemoglobinkoncentrationen med > 4 g/dl observerades hos 30 % av de patienter som behandlades med Rebetol och peginterferon alfa-2b och hos 37 % av de patienter som behandlades med Rebetol och interferon alfa-2b. Hemoglobinnivåerna sjönk under 10 g/dl hos upp till 14 % av vuxna patienter och hos 7 % av barn och ungdomar som behandlades med Rebetol i kombination med antingen peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b.

De flesta fall av anemi, neutropeni och trombocytopeni var milda (WHO grad 1 eller 2). Det fanns en del mer allvarliga fall av neutropeni hos patienter behandlade med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b (WHO grad 3; 39 patienter av 186 [21 %] och WHO grad 4; 13 patienter av 186 [7 %]); leukopeni av WHO grad 3 rapporterades också hos 7 % i denna behandlingsgrupp.

En ökning av urinsyra och indirekt bilirubinvärde förknippad med hemolys observerades hos en del patienter behandlade med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniska studier, men värdena återgick till utgångsnivåerna fyra veckor efter att behandlingen avslutats. Hos patienter med förhöjda urinsyravärden som fick kombinationsbehandlingen utvecklade mycket få patienter gikt. Inte för någon av dessa patienter krävdes modifiering av behandlingen eller att de avbröt studien.

Patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion

För patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion som får Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b, har andra biverkningar (som inte rapporterats hos patienter med monoinfektion) rapporterats i studier med en frekvens på > 5 %. Dessa var: oral candidiasis (14 %), förvärvat lipodystrofi (13 %), minskat antal CD4-lymfocyter (8 %), minskad aptit (8 %), ökat gamma-glutamyltransferas (9 %), ryggsmärta (5 %), ökat blodamylas (6 %), ökad mjölksyra i blodet (5 %), cytolytisk hepatit (6 %), ökat lipas (6 %) och smärta i extremiteter (6 %).

Mitokondriell toxicitet

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis har rapporterats hos hiv-positiva patienter som erhåller NRTI-regim och tillägg av Rebetol för samtidig HCV-infektion (se avsnitt 4.4).

Laboratorievärden för patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion

Trots att hematologisk toxicitet som neutropeni, trombocytopeni och anemi inträffade oftare hos patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion, kunde flertalet behandlas genom modifiering av dosen och behandlingen behövde sällan avbrytas i förtid (se avsnitt 4.4). Hematologiska avvikelser rapporterades oftare hos patienter som erhöll Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b än hos patienter som erhöll Rebetol i kombination med interferon alfa-2b. I Studie 1 (se avsnitt 5.1) sågs en minskning av totala antalet neutrofiler under 500 celler/mm^3 hos 4 % (8/194) av patienterna och en minskning av trombocyter under $50\,000/\text{mm}^3$ sågs hos 4 % (8/194) av de patienter som erhöll Rebetol tillsammans med peginterferon alfa-2b. Anemi (hemoglobin $< 9,4 \text{ g/dl}$) rapporterades hos 12 % (23/194) av de patienter som behandlades med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b.

Minskning av CD4-lymfocyter

Behandling med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b åtföljdes av minskning av totala antalet CD4+-celler inom de första 4 veckorna utan minskning av CD4+-celler i procent. Minskningen av antalet CD4+-celler var reversibel vid dosreduktion eller avbrytande av behandling. Användning av Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b visade ingen negativ påverkan på kontrollen av hiv-viremi under behandling eller uppföljning. Begränsade säkerhetsdata (N = 25) är tillgängliga för patienter med samtidig infektion när det gäller antalet CD4+-celler $< 200/\mu\text{l}$ (se avsnitt 4.4).

Se motsvarande produktresuméer för de antiretrovirala läkemedel som ska tas samtidigt med HCV-behandlingen för att uppmärksamma och behandla toxicitet, som är specifik för varje läkemedel samt risken för överlappande toxicitet med Rebetol i kombination med andra läkemedel.

Pediatrik population

Kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b

I en klinisk studie på 107 barn och ungdomar (3 till 17 år) behandlade i kombinationsterapi med peginterferon alfa-2b och Rebetol, krävdes dosmodifiering hos 25 % av patienterna, vanligast vid anemi, neutropeni och viktminskning. I allmänhet var biverkningsprofilen hos barn och ungdomar jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med pegylerat interferon alfa-2b och Rebetol observerades tillväxthämning som resulterade i minskad kroppslängd hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Viktminskning och tillväxthämning var mycket vanligt under behandlingen (i slutet av behandlingen var den genomsnittliga minskningen från baseline av vikt- och längdpercentiler 15 percentiler respektive 8 percentiler) och tillväxthastigheten hämmades ($<$ tredje percentilen hos 70 % av patienterna).

Vid slutet av uppföljningsperioden på 24 veckor var den genomsnittliga minskningen av vikt- respektive längdpercentilerna fortfarande 3 percentiler respektive 7 percentiler jämfört med baseline, och 20 % av barnen hade fortsatt tillväxthämning (tillväxthastighet $<$ tredje percentilen). Nitiofyra av 107 barn deltog i den 5-åriga långtidsuppföljningsstudien. Effekterna på tillväxt var mindre hos de barn som behandlades i 24 veckor än hos de som behandlades i 48 veckor. Från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen hos barn som behandlades i 24 eller 48 veckor, minskade kroppslängdspercentilen för åldern med 1,3 respektive 9,0 percentiler. Tjugofyra procent av barnen (11/46) som behandlades i 24 veckor och 40 % av barnen (19/48) som behandlades i 48 veckor hade $>$ 15 percentilers minskning i kroppslängd för åldern från förbehandling till slutet av den 5-åriga långtidsuppföljningen jämfört med percentilerna vid baseline under förbehandling. Elva procent av barnen (5/46) som behandlades i 24 veckor och 13 % av barnen (6/48) som behandlades i 48 veckor observerades ha en minskning från baseline under förbehandling på $>$ 30 kroppslängdspercentiler för åldern vid slutet av den 5-åriga långtidsuppföljningen. Avseende vikt, från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen minskade viktpercentiler för åldern med 1,3 respektive 5,5 percentiler hos barn som behandlades i 24 veckor eller 48 veckor. Avseende BMI, från förbehandling till slutet av

långtidsuppföljningen minskade BMI-percentiler för åldern med 1,8 respektive 7,5 percentiler hos barn som behandlades i 24 veckor eller 48 veckor. Den genomsnittliga minskningen av längdpercentilen, efter 1 års uppföljning var mest framträdande hos barn i förpuberteten. Minskningen av kroppslängd, vikt och BMI z-värde som observerades under behandlingsfasen jämfört med en normalpopulation återhämtades inte fullständigt vid slutet av långtidsuppföljningsperioden hos barn som behandlades i 48 veckor (se avsnitt 4.4).

De mest förekommande biverkningarna hos samtliga patienter i behandlingsfasen av denna studie var feber (80 %), huvudvärk (62 %), neutropeni (33 %), trötthet (30 %) anorexi (29 %) och erytem vid injektionsstället (29 %). Endast en försöksperson avbröt behandlingen på grund av en biverkan (trombocytopeni). De flesta rapporterade biverkningarna i studien var av mild eller måttlig svårighetsgrad. Svåra biverkningar rapporterades hos 7 % (8/107) av försökspersonerna och inkluderade smärta vid injektionsstället (1 %), smärta i extremitet (1 %), huvudvärk (1 %), neutropeni (1 %) och feber (4 %). Viktiga biverkningar som inträffade under behandling i denna patientpopulation var nervositet (8 %), aggression (3 %), ilska (2 %), depression/sänkt sinnesstämning (4 %) och hypotyroidism (3 %) samt att 5 försökspersoner fick levotyroxinbehandling för hypotyroidism/förhöjt TSH.

Kombinationsbehandling med interferon alfa-2b

I kliniska studier på 118 barn och ungdomar (3 till 16 år) behandlade i kombinationsterapi med interferon alfa-2b och Rebetol, avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barn- och ungdomspopulationen som studerades jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning, eftersom en minskning av längd-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 9 percentiler) och vikt-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 13 percentiler) sågs under behandlingen. Under uppföljningsperioden på 5 år efter behandlingen hade barnen en genomsnittlig längd i 44:e percentilen, vilket var under medianen i normalpopulationen och mindre än deras genomsnittliga längd vid baseline (48:e percentilen). Tjugo (21 %) av 97 barn hade en minskning av längdpercentilen på > 15 percentiler, av vilka 10 av de 20 barnen hade en minskning av längdpercentilen på > 30 percentiler från behandlingens början till slutet på uppföljningsperioden (upp till 5 år). Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, > 15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med interferon alfa-2b och Rebetol observerades tillväxthämning som resulterade i minskad kroppslängd hos vissa patienter. Framförallt var minskningen av längdpercentilen från baseline till slutet av långtidsuppföljningen mest framträdande i åldern före puberteten (se avsnitt 4.4).

Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

Biverkningstabell för pediatrik population

De biverkningar som listas i **tabell 6** grundar sig på erfarenhet från de två multicenterprövningarna på barn och ungdomar där Rebetol kombinerats med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6 Biverkningar som rapporterats som mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar med Rebetol tillsammans med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Virusinfektion, faryngit
Vanliga:	Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, nasofaryngit, streptokockfaryngit, otitis media, sinuit, tandabscess, influensa, oral herpes, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Mindre vanliga:	Pneumoni, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, neutropeni
Vanliga:	Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet	
Mycket vanliga:	Hypotyroidism
Vanliga:	Hypertyroidism, virilism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi, ökad aptit, minskad aptit
Vanliga:	Hypertriglyceridemi, hyperurikemi
Psykiska störningar	
Mycket vanliga:	Depression, insomni, emotionell labilitet
Vanliga:	Självmodstankar, aggressivt beteende, förvirring, emotionell labilitet, beteenderubbningar, agitation, sömngång, ångest, förändrad sinnesstämning, rastlöshet, nervositet, sömnrubbningar, onormalt drömmande, apati
Mindre vanliga:	Onormalt beteende, sänkt stämningsläge, emotionell rubbning, rädsla, mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Vanliga:	Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, koncentrationssvårigheter, somnolens, störd uppmärksamhet, dålig sömnkvalitet
Mindre vanliga:	Neuralgi, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet
Ögon	
Vanliga:	Konjunktivit, ögonsmärta, synrubbningar, tårkörtelrubbningar
Mindre vanliga:	Konjunktival blödning, ögonklåda, keratit, dimsyn, fotofobi
Öron och balansorgan	
Vanliga	Vertigo
Hjärtat	
Vanliga	Takykardi, palpitationer
Blodkärl	
Vanliga:	Pallor, vallningar
Mindre vanliga:	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné, takypné, näsblödning, hosta, nästäppa, näsirritation, rinorré, nysningar, faryngolaryngeal smärta
Mindre vanliga:	Väsande/pipande andning, näsbesvär

Tabell 6 Biverkningar som rapporterats som mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar med Rebetol tillsammans med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b	
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Buksmärta, övre abdominal smärta, kräkningar, diarré, illamående
Vanliga:	Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, aftös stomatit, dyspepsi, keilosis, glossit, sura uppstötningar, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär, magbesvär, oral smärta
Mindre vanliga:	Gingivit
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Onormal leverfunktion
Mindre vanliga:	Hepatomegali
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Alopeci, utslag
Vanliga:	Pruritus, fotosensitivitetsreaktion, makulopapulösa utslag, eksem, hyperhidros, akne, hudbesvär, nagelbesvär, hudmissfärgning, torr hud, erytem, blåmärken
Mindre vanliga:	Pigmentförändringar, atopisk dermatit, hudexfoliation
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Mindre vanliga:	Smärta i extremitet, ryggsmärta, muskelkontraktur
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens, proteinuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorragi, menstruationsrubbnings, vaginala besvär. <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
Mindre vanliga:	<u>Flickor</u> : dysmenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet, stelhet, feber, influensaliknande sjukdom, asteni, obehagskänsla, irritabilitet
Vanliga:	Bröstsmärta, ödem, smärta, köldkänsla
Mindre vanliga:	Bröstkorgsbesvär, ansiktssmärta
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Minskad tillväxthastighet (längd och/eller vikt minskning relaterat till åldern)
Vanliga:	Ökat tyreoidestimulerande hormon i blodet, ökat tyreoglobulin
Mindre vanliga:	Anti-tyreoid-antikropp-positiv
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga:	Hudlaceration
Mindre vanliga:	Kontusion

De flesta ändringarna av laboratorievärden i den kliniska studien med Rebetol och peginterferon alfa-2b var milda eller måttliga. Minskning av hemoglobin, vita blodkroppar, trombocyter, neutrofiler och ökning av bilirubin kan kräva dosreduktion eller att behandlingen avbryts permanent (se avsnitt 4.2). Förändringar i laboratorievärden observerades hos några av patienterna i den kliniska studien med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b, men värdena återgick till utgångsvärdet inom några få veckor efter avslutad behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I kliniska studier med Rebetol använt i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b, var den maximala rapporterade överdosen en total dos på 10 g Rebetol (50 x 200 mg kapslar) och 39 MIE interferon alfa-2b (13 subkutana injektioner på 3 MIE vardera) som intogs under en dag av en patient i samband med ett självmordsförsök. Patienten observerades under två dagar på mottagningen varvid inga biverkningar från överdoseringen noterades.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot HCV-infektioner, ATC-kod: J05AP01.

Verkningsmekanism

Ribavirin (Rebetol) är en syntetisk nukleosidanalog som har uppvisat aktivitet *in vitro* mot vissa RNA- och DNA-virus. Mekanismen genom vilken Rebetol i kombination med andra läkemedel utövar sina effekter på HCV är okänd. Orala beredningar av Rebetol som monoterapi har undersökts vid behandling av kronisk hepatit C i flera kliniska studier. Resultaten av dessa undersökningar visade att Rebetol som monoterapi inte hade någon effekt på eliminering av hepatitvirus (HCV-RNA) eller på förbättring av leverhistologin efter 6 till 12 månaders behandling och efter 6 månaders uppföljning.

Klinisk effekt och säkerhet

Rebetol i kombination med direktverkande antivirala substanser (DAA):

Se produktresumén för motsvarande DAA för en fullständig beskrivning av den kliniska datan för en sådan kombination.

I denna produktresumé är endast användningen av Rebetol från den ursprungliga utvecklingen med (peg)interferon alfa-2b beskriven i detalj.

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

Användningen av Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b har utvärderats i ett antal kliniska studier. Lämpliga patienter för dessa studier hade kronisk hepatit C verifierad med ett positivt HCV-RNA polymeraskedjereaktionstest (PCR) (> 30 IE/ml), en leverbiopsi som överensstämmer med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan orsak till den kroniska hepatiten, och onormalt serum ALAT.

Tidigare obehandlade patienter

Tre studier har undersökt användningen av interferoner hos tidigare obehandlade patienter, två med Rebetol + interferon alfa-2b (C95-132 och I95-145) och en med Rebetol + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). För alla patienter varade behandlingen i ett år med en uppföljningsperiod på sex månader. Det bestående behandlingssvaret vid slutet av uppföljningsperioden var signifikant bättre när Rebetol gavs i tillägg till interferon alfa-2b (41 % vs 16 % $p < 0,001$).

I de kliniska studierna C95-132 och I95-143 visade sig kombinationsbehandlingen med Rebetol + interferon alfa-2b vara signifikant mer effektiv än interferon alfa-2b monoterapi (en fördubbling av det bestående behandlingssvaret). Kombinationsbehandlingen minskade också frekvensen relaps.

Detta visade sig gälla alla HCV genotyper, i synnerhet genotyp 1 där frekvensen relaps var minskad med 30 % jämfört med interferon alfa-2b monoterapi.

I den kliniska studien C/I98-580 behandlades 1 530 naiva patienter i ett år med en av de följande kombinationsbehandlingarna:

- Rebetol (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/vecka) (n=511).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/vecka i en månad följt av 0,5 mikrogram/kg/vecka i 11 månader) (n=514).
- Rebetol (1 000/1 200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE tre gånger per vecka) (n=505).

I denna studie var kombinationen Rebetol och peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/vecka) signifikant mer effektiv än kombinationen Rebetol och interferon alfa-2b, i synnerhet hos patienter infekterade med genotyp 1. Bestående behandlingssvar utvärderades utifrån behandlingssvaret sex månader efter avslutad behandling.

HCV-genotyp och utgångsvärdet av virusmängden är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Behandlingssvaret i denna studie visade sig emellertid också vara beroende av Rebetoldosen som gavs i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. För de patienter som fick Rebetol > 10,6 mg/kg (800 mg till en normalpatient som väger 75 kg), oavsett genotyp och virusmängd, visade sig behandlingssvaret vara signifikant högre än hos de patienter som fick Rebetol ≤ 10,6 mg/kg (**tabell 7**), medan behandlingssvaret hos de patienter som fick Rebetol > 13,2 mg/kg var ännu högre.

Tabell 7 Bestående behandlingssvar Rebetol + peginterferon alfa-2b (med avseende på Rebetoldos [mg/kg], genotyp och virusmängd)				
HCV-genotyp	Rebetoldos (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alla genotyper	Alla	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	Alla	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600 000 IE/ml	Alla	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600 000 IE/ml	Alla	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	Alla	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

P0,5/R Rebetol (1 000/1 200 mg) + peginterferon alfa-2b (1,5 till 0,5 mikrogram/kg)

I/R Rebetol (1 000/1 200 mg) + interferon alfa-2b (3 MIE)

I en enskild studie fick 224 patienter med genotyp 2 eller 3 peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg subkutant en gång i veckan i kombination med Rebetol 800 mg – 1 400 mg p.o. i 6 månader (baserat på kroppsvikt fick endast tre patienter som vägde > 105 kg dosen på 1 400 mg) (**Tabell 8**).

Tjugofyra % hade överbryggande fibros eller cirros (Knodell 3/4).

Tabell 8. Virologiskt svar vid avslutad behandling, bestående virologiskt svar och relapser per HCV-genotyp och virusmängd*			
	Rebetol 800-1 400 mg/dag plus peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg en gång i veckan		
	Svar vid avslutad behandling	Bestående virologiskt svar	Relaps
Alla patienter	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IE/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IE/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IE/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IE/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

*Alla patienter som hade ej påvisbara nivåer av HCV-RNA vid uppföljningsbesöket vecka 12 och som saknade data vid uppföljningsbesöket vecka 24 betraktades som att de hade bestående svar. Alla patienter som saknade data vid och efter uppföljningsbesöket vecka 12 betraktades vid vecka 24 som att de inte svarade.

Den 6 månader långa behandlingsperioden i denna studie tolererades bättre än ett års behandling i den pivotala kombinationsstudien, 5 % vs 14 % avbröt, 18 % vs 49 % dosjusterades.

I en icke-jämförande studie fick 235 patienter med genotyp 1 och låg virusmängd (< 600 000 IE/ml) peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg subkutant en gång i veckan i kombination med en viktanpassad mängd Rebetol. Det totala bestående behandlingssvaret efter en behandlingsperiod på 24 veckor var 50 %. Fyrtioen procent av patienterna (97/235) hade ej påvisbara nivåer av plasma HCV-RNA vid behandlingsvecka 4 och 24. I denna undergrupp var det bestående virologiska behandlingssvaret 92 % (89/97). Det höga bestående behandlingssvaret i denna undergrupp av patienter identifierades i en interimanalys (n=49) och är prospektivt bekräftad (n=48). Begränsade historiska data tyder på att behandling i 48 veckor kan vara förknippad med ett högre bestående behandlingssvar (11/11) och med en lägre risk för relaps (0/11 jämfört med 7/96 efter 24 veckors behandling).

En stor randomiserad studie jämförde säkerhet och effekt av behandling i 48 veckor med två behandlingsarmar peginterferon alfa-2b/Rebetol [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg och 1 µg/kg subkutant en gång i veckan, båda i kombination med Rebetol 800 och 1 400 mg peroralt dagligen (fördelat på två doser)] och peginterferon alfa-2a 180 µg subkutant en gång i veckan med ribavirin 1 000 till 1 200 mg peroralt dagligen (fördelat på två doser)] hos 3 070 tidigare obehandlade vuxna med kronisk hepatit C genotyp 1. Behandlingssvaret mättes som bestående virologiskt svar, vilket definieras som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter avslutad behandling (se **tabell 9**).

Tabell 9 Virologiskt svar behandlingsvecka 12, svar vid slutet av behandlingen, relapsfrekvens*och bestående virologiskt svar

Behandlingsgrupp	% (antal) patienter		
	peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 µg/kg + ribavirin
Ej påvisbart HCV-RNA behandlingsvecka 12	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Svar vid slutet av behandlingen	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Relaps	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Bestående virologiskt svar	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
Bestående virologiskt svar hos patienter med ej påvisbart HCV-RNA behandlingsvecka 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* HCV-RNA-PCR-bestämning, med en nedre kvantifieringsgräns på 27 IE/ml

Uteblivet virologiskt svar behandlingsvecka 12 (påvisbart HCV-RNA med en $< 2 \log_{10}$ reduktion från baseline) var ett kriterium för att avbryta behandlingen.

I alla tre behandlingsgrupperna var det bestående virologiska svaret likartat. Hos patienter av afroamerikanskt ursprung (vilket är känt för att vara en dålig prognostisk faktor för eliminering av HCV), resulterade behandling med peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg)/Rebetol i kombination i ett högre bestående virologiskt svar jämfört med peginterferon alfa-2b 1 µg/kg. Med peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg plus Rebetol var det bestående virologiska svaret lägre hos patienter med cirros, hos patienter med normala ALAT-nivåer, hos patienter med en virusmängd på $> 600\ 000$ IE/ml vid baseline och hos patienter > 40 år. Kaukasiska patienter hade ett högre bestående virologiskt svar jämfört med afroamerikanerna. Bland patienter med icke påvisbart HCV-RNA vid slutet av behandlingen var frekvensen relapser 24 %.

Förutsägbarhet för bestående virologiskt svar – obehandlade patienter

Virologiskt svar vecka 12, definierat som en sänkning med åtminstone 2-log av virusmängden eller icke påvisbara HCV-RNA-nivåer. Virologiskt svar vecka 4, definierat som en sänkning med åtminstone 1-log av virusmängden eller icke påvisbara HCV-RNA-nivåer. Dessa tidpunkter (behandlingsvecka 4 och behandlingsvecka 12) har visat sig vara förutsägbara för bibehållet svar (**tabell 10**).

Tabell 10 Förutsägbart värde för virologiskt svar under behandling med peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800-1 400 mg som kombinationsbehandling						
	Negativt			Positivt		
	Inget svar behandlings-vecka	Inget bestående svar	Förutsägbart värde	Svar behandlings-vecka	Bestående svar	Förutsägbart värde
Genotyp 1*						
Vecka 4*** (n=950)						
HCV-RNA -negativt	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA -negativt eller ≥ 1 logs minskning i virusmängd	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Vecka 12** * (n=915)						
HCV-RNA -negativt	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA -negativt eller ≥ 2 logs minskning i virusmängd	206	205	N/A [†]	709	402	57 % (402/709)
Genotyp 2, 3**						
Vecka 12 (n=215)						
HCV-RNA-negativt eller ≥ 2 logs minskning i virusmängd	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotyp 1 får 48 veckors behandling

**Genotyp 2, 3 får 24 veckors behandling

***De visade resultaten kommer från en enstaka tidpunkt. En patient kan saknas eller ha haft ett annat resultat vecka 4 eller vecka 12.

[†] Följande kriterier användes i protokollet: Om HCV-RNA vecka 12 är positivt och har sjunkit < 2 log₁₀ från baseline ska patienterna avbryta behandlingen. Om HCV-RNA vecka 12 är positivt och har sjunkit ≥ 2 log₁₀ från baseline, ska HCV-RNA bestämmas igen vecka 24 och om det då är positivt ska patienterna avbryta behandlingen.

Patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion. Behandlingssvaret i båda dessa studier visas i **tabell 11**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad, multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till antingen Rebetol (800 mg/dag) plus peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) eller Rebetol (800 mg/dag) plus interferon alfa-2b (3 miljoner IE tre gånger i veckan) i 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelstudie som involverade 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och

samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till antingen Rebetol (800–1 200 mg/dag baserat på vikt) plus peginterferon alfa-2b (100 eller 150 µg/vecka baserat på vikt) eller Rebetol (800-1 200 mg/dag baserat på vikt) plus interferon alfa-2b (3 miljoner IE tre gånger i veckan). Behandlingsdurationen var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag av patienter med genotyp 2 eller 3 och virusmängd < 800 000 IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader.

Tabell 11 Bestående virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b hos patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion						
	Studie 1 ¹			Studie 2 ²		
	Rebetol (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka)	Rebetol (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-värde ^a	Rebetol (800-1 200 mg/dag) ^d + peginterferon alfa-2b (100 eller 150 ^c µg/vecka)	Rebetol (800-1 200 mg/dag) ^d + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-värde ^b
Alla	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-värde baserat på chi-square test.

c: patienter < 75 kg erhöill peginterferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill peginterferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: Rebetoldosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1 000 mg för patienter 60-75 kg, och 1 200 mg för patienter > 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.

Histologiskt behandlingssvar

Leverbiopsier togs före och efter behandlingen i Studie 1 och erhöills för 210 av 412 patienter (51 %). Både Metavir score och Ishak grad minskade bland patienter som behandlades med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b. Denna minskning var signifikant för dem som svarade (-0,3 för Metavir och -1,2 för Ishak) och stabil (-0,1 för Metavir och -0,2 för Ishak) för dem som inte svarade. Beträffande aktivitet förbättrades ungefär en tredjedel av patienterna med bestående behandlingssvar och ingen försämrades. Ingen förbättring beträffande fibros sågs i denna studie. Steatos förbättrades signifikant hos patienter med HCV genotyp 3-infektion.

Tidigare behandlade patienter

- Förnyad behandling vid tidigare behandlingssvikt (recidiverade patienter och patienter med uteblivet behandlingssvar) med peginterferon alfa-2b i kombination med Rebetol:

I en icke-jämförande studie fick 2 293 patienter med måttlig till svår fibros, som inte svarat på tidigare behandling med kombinationen alfa interferon/ribavirin, förnyad behandling med peginterferon alfa-2b, 1,5 mikrogram/kg subkutant, en gång i veckan, i kombination med en viktanpassad mängd Rebetol. Tidigare behandlingssvikt definierades som relaps eller uteblivet behandlingssvar (HCV-RNA positiv vid slutet av minst 12 veckors behandling).

Patienter som var HCV-RNA-negativa vid behandlingsvecka 12 fortsatte behandlingen i 48 veckor och följdes upp 24 veckor efter behandlingen. Behandlingssvar vecka 12 definierades som ej påvisbar HCV-RNA efter 12 veckors behandling. Bestående virologiskt svar definieras som icke påvisbara nivåer av HCV-RNA 24 veckor efter behandling (**tabell 12**).

Tabell 12 Andel behandlingssvar vid förnyad behandling efter tidigare behandlingssvikt					
	Patienter med ej påvisbara nivåer av HCV-RNA vecka 12 och med bestående virologiskt svar vid förnyad behandling				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Hela populationen*
	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99 % konfidens- intervall	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99 % konfidens- intervall	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99 % konfidens- intervall
Alla patienter	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5, 23,9
Tidigare behandlingssvar					
Relaps	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Genotyp 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
Genotyp 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
Uteblivet behandlingssvar	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2, 15,9
Genotyp 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1 242) 7,7, 12,1
Genotyp 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
Genotyp					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
METAVIR fibros score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Baseline virusmängd					

Tabell 12 Andel behandlingssvar vid förnyad behandling efter tidigare behandlingssvikt					
	Patienter med ej påvisbara nivåer av HCV-RNA vecka 12 och med bestående virologiskt svar vid förnyad behandling				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Hela populationen*
	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99 % konfidensintervall	Svar vecka 12 % (n/N)	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99 % konfidensintervall	Bestående virologiskt svar % (n/N) 99 % konfidensintervall
Hög virusmängd (>600 000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1, 19,1
Låg virusmängd (≤600 000 IE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

NR: Uteblivet behandlingssvar definierat som serum/plasma HCV-RNA positiv vid slutet av minst 12 veckors behandling. Plasma HCV-RNA mäts med ett forskningsbaserat kvantitativt polymeraskedjereaktionstest (PCR) av ett centralt laboratorium.

*ITT-populationen omfattar 7 patienter för vilka åtminstone 12 veckor av tidigare behandling inte kunde bekräftas.

Totalt hade ungefär 36 % (821/2 286) av patienterna ej påvisbara nivåer av plasma HCV-RNA vid vecka 12 av behandlingen mätt genom ett forskningsbaserat test (gräns för detektion 125 IE/ml). I denna subgrupp, var graden för bestående virologiskt svar 56 % (463/823). För patienter, med tidigare behandlingssvikt med icke-pegylet interferon eller pegylet interferon och negativa vid vecka 12, var graden för bestående behandlingssvar 59 % respektive 50 %. Av 480 patienter med > 2-log minskning i virusmängd men påvisbar virusmängd vecka 12, fortsatte totalt 188 patienter behandlingen. Hos dessa patienter var det bestående virologiska svaret 12 %.

Patienter med uteblivet behandlingssvar på tidigare behandling med pegylet interferon alfa/ribavirin hade mindre sannolikhet att svara vecka 12 på förnyad behandling än patienter med uteblivet behandlingssvar på icke-pegylet interferon alfa/ribavirin (12,4 % vs 28,6 %). Om svar erhöles vecka 12 var det emellertid liten skillnad avseende bestående virologiskt svar oavsett tidigare behandling eller tidigare svar.

- Förnyad behandling av patienter med relaps med Rebetol och interferon alfa-2b kombinationsbehandling

Två studier undersökte användningen av kombinationsbehandlingen med Rebetol + interferon alfa-2b hos patienter med relaps (C95-144 och I95-143), 345 patienter med kronisk hepatit som reciderat efter tidigare interferonbehandling behandlades i sex månader med en uppföljningsperiod på sex månader. Kombinationsbehandlingen med Rebetol + interferon alfa-2b resulterade i ett bestående virologiskt svar som var tio gånger högre än det med enbart interferon alfa-2b (49 % vs 5 %, $p < 0,0001$). Denna fördel upprätthölls oavsett gängse svarsprediktorer på interferon alfa-2b såsom virusnivå, HCV-genotyp och histologiskt stadium.

Effektdata från långtidsbehandling - Vuxna

Två stora långtidsuppföljningsstudier tog in 1 071 patienter respektive 567 patienter efter behandling i tidigare studier med icke-pegylet interferon alfa-2b (med eller utan Rebetol) respektive pegylet interferon alfa-2b (med eller utan Rebetol). Syftet med studierna var att utvärdera hur länge virusfrihet varade och att bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet för det kliniska resultatet. Minst 5 års långtidsuppföljning gjordes efter behandling av 462 patienter respektive 327 patienter. Tolv av 492 med bestående svar respektive bara 3 av 366 med bestående svar fick relaps i studierna. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar över 5 år är 97 % (95 % KI: 95-99 %) för patienter som fick icke-pegylet interferon alfa-2b (med eller utan Rebetol) och 99 % (95 % KI: 98-100 %) för patienter som fick pegylet interferon alfa-2b (med eller utan Rebetol).

Bestående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med interferon alfa-2b (peglyerat och icke-peglyerat, med eller utan Rebetol) resulterar i långtidseliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

Pediatrik population

Klinisk effekt och säkerhet

Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b

Barn och ungdomar från 3 till 17 år med kompenserad kronisk hepatit C och påvisbart HCV-RNA inkluderades i en multicenterprövning och behandlades med Rebetol 15 mg/kg per dag plus peglyerat interferon alfa-2b 60 µg/m² en gång i veckan under 24 eller 48 veckor, beroende på HCV-genotyp och utgångsvärdet för virusmängd. Alla patienter följdes upp 24 veckor efter behandling. Totalt behandlades 107 patienter varav 52 % flickor, 89 % med kaukasiskt ursprung, 67 % med HCV-genotyp 1 och 63 % < 12 år. Den inkluderade populationen bestod i huvudsak av barn med mild till måttlig hepatit C. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med Rebetol och peglyerat interferon alfa-2b nogt göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8). Studieresultaten är sammanfattade i **tabell 13**.

Tabell 13	Bestående virologiskt svar (n ^{a,b} (%)) hos tidigare obehandlade barn och ungdomar efter genotyp och behandlingsduration – alla försökspersoner n=107	
	24 veckor	48 veckor
Alla genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Svar på behandling definierades som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter behandling, nedre detektionsgräns = 125 IE/ml.

b: n = antal patienter som svarat på behandlingen/antal försökspersoner med angiven genotyp och tilldelad behandlingsduration.

c: Patienter med genotyp 3 och låg virusmängd (< 600 000 IE/ml) gavs 24 veckors behandling medan de med genotyp 3 och hög virusmängd (≥ 600 000 IE/ml) gavs 48 veckors behandling.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med Rebetol 15 mg/kg per dag plus interferon alfa-2b 3 MIE/m² tre gånger i veckan under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. I de två multicenterprövningarna var det bestående virologiska svaret hos barn och ungdomar jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas i de två multicenterprövningarna för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med Rebetol och interferon alfa-2b nogt göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8). Studieresultaten är summerade i **tabell 14**.

Tabell 14	Bestående virologiskt svar hos tidigare obehandlade barn och ungdomar
	Rebetol 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m² 3 gånger i veckan
Respons, totalt ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

a. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

Effektdata från långtidsuppföljning

Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b

En fem år lång uppföljande observationsstudie inkluderade 94 barn med kronisk hepatit C efter behandling i en multicenterstudie. Sextiotre av dessa hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret (SVR) och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet 24 veckor efter avslutad 24- eller 48-veckorsbehandling med peginterferon alfa-2b och ribavirin. Åttiofem procent (80/94) av alla inkluderade försökspersoner och 86 % (54/63) av de med ett bestående svar hade fullföljt studien vid 5-årsperiodens slut. Inget barn med bestående svar fick relaps under 5-årsuppföljningen.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

En fem år lång observationsstudie inkluderade 97 barn med kronisk hepatit C efter behandling i de två tidigare nämnda multicenterstudierna. Sjuttio procent (68/97) av alla inkluderade individer fullföljde denna studie av vilka 75 % (42/56) hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet efter 24 veckor av 48-veckorsbehandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin efter avslutad behandling. Alla utom ett av barnen hade fortsatt bestående virusfrihet under långtidsuppföljningen efter fullföljd behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar efter 5 år är 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] för barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin. Dessutom behöll 98 % (51/52) med normala ALAT-nivåer vid uppföljningsvecka 24 normala ALAT-nivåer vid det sista besöket.

Bestående virusfrihet efter behandling av kronisk HCV med icke-pegylet interferon alfa-2b tillsammans med Rebetol resulterar i långtidseliminering av virus vilket medför utläkning av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Det utesluter emellertid inte att leverkomplikationer kan förekomma hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en singeldos, crossover-studie av ribavirin hos friska vuxna försökspersoner konstaterades att fomuleringarna, kapsel och oral lösning, var bioekvivalenta.

Absorption

Ribavirin absorberas snabbt efter oral administrering av en singeldos (medelvärde på $T_{max} = 1,5$ timmar), följt av en snabb distribution och förlängda elimineringsfaser (halveringstiderna för absorption, distribution och eliminering vid singeldos är 0,05, 3,73 respektive 79 timmar).

Absorptionen är omfattande med ungefär 10 % av en radioaktivt märkt dos utsöndrad i feces. Den absoluta biotillgängligheten är emellertid ungefär 45 % - 65 %, vilket förefaller bero på förstapassage metabolism. Det finns ett linjärt samband mellan dos och AUC_{0-t} efter singeldoser av 200-1 200 mg ribavirin. Distributionsvolymen är ungefär 5 000 l. Ribavirin binder inte till plasmaproteiner.

Distribution

Ribavirintransport i icke-plasma kompartment har studerats mest omfattande i röda blodkroppar och har påvisats ske främst via en e_s -typ ekvibrativ nukleosidtransportör. Denna typ av transportör finns på så gott som alla celltyper och kan svara för den höga distributionsvolymen för ribavirin. Förhållandet mellan ribavirinkoncentrationerna i helblod:plasma är ungefär 60:1. Överskottet av ribavirin i helblod föreligger som ribavirinnukleotider sekvestrerade i erythrocyter.

Metabolism

Ribavirin har två metaboliseringsvägar: 1) en reversibel fosforyleringsväg; 2) en nedbrytningsväg som involverar deribosylering och amidhydrolys som ger en triazolkarboxylsyrametabolit. Både ribavirin och dess triazolkarboxamid- och triazolkarboxylsyrametaboliter utsöndras även renalt.

Ribavirin har visat sig ge hög inter- och intraindividuell farmakokinetisk variabilitet efter orala singeldoser (intraindividuell variabilitet på ungefär 30 % för både AUC och C_{max}) vilket kan bero på hög förstapassage metabolism och överflyttning inom och mellan blodkompartiment.

Eliminering

Vid multipla doser ackumuleras ribavirin i stor utsträckning i plasma med en sexfaldig kvot mellan multipeldos och singeldos $AUC_{12timmar}$. Efter peroral dosering med 600 mg två gånger dagligen, uppnåddes "steady state" efter ungefär fyra veckor, med genomsnittliga plasmakoncentrationer på ungefär 2 200 ng/ml. Efter avslutad dosering var halveringstiden ungefär 298 timmar, vilket troligen avspeglar långsam eliminering från icke-plasma kompartment.

Överföring till sädesvätska

Överföring av ribavirin till sädesvätska har studerats. Koncentration av ribavirin i sädesvätska är cirka två gånger högre än i serum. Dock har systemisk exponering av en kvinnlig partner, efter samlag med en behandlad patient, beräknats och den förblir ytterst begränsad jämfört med terapeutisk plasmakoncentration av ribavirin.

Effekt av föda

Biotillgängligheten för en peroral singeldos ribavirin ökades vid samtidig administrering av en måltid med hög fetthalt (både AUC_{0-t} och C_{max} ökade med 70 %). Det är möjligt att den ökade biotillgängligheten i denna studie berodde på en fördröjd passage av ribavirin eller förändrat pH. Den kliniska betydelsen av resultaten från denna studie med singeldoser är okänd. I den pivotala kliniska effektstudien instruerades patienterna att ta ribavirin med föda för att uppnå maximal plasmakoncentration av ribavirin.

Njurfunktion

Baserat på publicerade data så var farmakokinetiken för singeldoser av ribavirin förändrade (ökad AUC_{0-t} och C_{max}) hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med kontrollpersoner (kreatininclearance > 90 ml/minut). Medelvärde för AUC_{0-t} var tre gånger högre hos personer med kreatininclearance mellan 10 och 30 ml/min jämfört med hos kontrollpersoner. Hos personer med kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min var AUC_{0-t} dubbelt så högt jämfört med hos kontrollpersoner. Detta förefaller bero på en minskning av skenbart clearance hos dessa patienter. Ribavirinkoncentrationerna är i stort sett oförändrade av hemodialys.

Leverfunktion

Farmakokinetiken för singeldoser av ribavirin hos personer med mild, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering A, B eller C), är likartad den hos normala kontroller.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Specifika farmakokinetiska studier av äldre patienter har inte genomförts. I en populationsfarmakokinetisk studie var emellertid ålder ingen nyckelfaktor för kinetiken av ribavirin. Njurfunktionen är den bestämmande faktorn.

Populationsfarmakokinetisk analys utfördes genom att använda serumkoncentrationsvärden från glestagna prover i fyra kontrollerade kliniska studier. Den utvecklade clearancemodellen visade att kroppsvikt, kön, ålder och serumkreatinin var de viktigaste variablerna. För män var clearance ungefär 20 % högre än för kvinnor. Clearance ökade som funktion av kroppsvikt och minskade vid åldrar över 40 år. Effekter av dessa variabler på ribavirinclearance förefaller vara av begränsad klinisk betydelse på grund av den betydande kvarvarande variabilitet som inte förklaras av modellen.

Pediatrik population

Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Rebetol och peginterferon alfa-2b till barn och ungdomar med kronisk hepatit C har undersökts i en klinisk prövning. Hos barn och ungdomar som fått dosen 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{vecka}$ peginterferon alfa-2b, anpassad efter kroppsyta, förutsägs den beräknade logaritmerade exponeringskvoten under doseringsintervallen vara 58 % (90 % KI:141 - 177 %) högre än den som observerats hos vuxna som fått 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vecka}$. Farmakokinetiken för Rebetol (dosnormaliserad) i denna prövning var jämförbar med den som rapporterats i en tidigare studie med Rebetol i kombination med interferon alfa-2b hos barn och ungdomar samt vuxna patienter.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Rebetol kapslar och interferon alfa-2b till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 15**. Farmakokinetiken för Rebetol och interferon alfa-2b (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 15 Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av interferon alfa-2b och Rebetol kapslar givna till pediatrika patienter med kronisk hepatit C		
Parameter	Rebetol 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för Rebetol: AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för interferon alfa-2b

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ribavirin

Ribavirin är embryotoxiskt eller teratogent, eller både och, vid doser väsentligt under den rekommenderade humana dosen hos alla studerade djurarter. Missbildningar av skallen, gommen, ögat, känen, extremiteterna, skelettet och magtarmkanalen noterades. Förekomsten och svårighetsgraden av teratogena effekter ökade vid upptrappning av läkemedelsdosen. Överlevnad av foster och avkomma reducerades.

I en toxicitetsstudie på juvenila råttor, visade foster behandlade med ribavirin 10, 25 och 50 mg/kg från postnatal dag 7 till dag 63 en dosrelaterad minskning i total tillväxt, vilket visades genom en följande lätt minskning i kroppsvikt, hjässa-koccyxlängd och benlängd. I slutet av återhämningsperioden var förändringar på sken- och lårben minimala även om de i allmänhet var statistiskt signifikanta jämfört med kontroller hos handjur vid samtliga doser och hos hondjur, som fick de två högsta doserna jämfört med kontrollerna. Inga histopatologiska effekter på ben observerades. Inga ribavirin-effekter observerades med avseende på kognitiv utveckling eller reproduktionsutveckling. Plasmakoncentrationerna erhållna hos råttfoster var lägre än plasmakoncentrationerna hos människa vid den terapeutiska dosen.

Erythrocyter utgör ett primärt mål för toxiciteten hos ribavirin i djurstudier. Anemi uppkommer kort efter att doseringen påbörjats, men är snabbt reversibel när behandlingen upphör.

I 3- och 6-månaders studier på mus för att undersöka ribavirin-inducerade effekter på testiklar och spermier uppkom abnorma spermier vid doser på 15 mg/kg och över. Dessa doser hos djur ger systemiska exponeringar väsentligt under dem man uppnår hos människor vid terapeutiska doser. När behandlingen upphörde, erhöles i stort sett fullständig återhämtning från ribavirin-inducerad testikulär toxicitet inom en eller två spermatogenescykler (se avsnitt 4.6).

Genotoxicitetsstudier har visat att ribavirin utövar viss genotoxisk aktivitet. Ribavirin var aktivt i Balb/3T3 *in vitro* transformationstestet. Genotoxisk aktivitet observerades i muslymfomtestet och vid doser på 20-200 mg/kg i mikrokärntest på mus. Ett dominant letalt test på råttor var negativt, vilket tyder på att om mutationer uppkom hos råttor överfördes de inte genom manliga gameter.

Konventionella karcinogenicitetsstudier på gnagare med låga exponeringar jämfört med exponering hos människa vid terapeutiska förhållanden (faktor 0,1 hos råttor och 1 hos mus) visade inte på någon tumörinducerande effekt för ribavirin. I en 26 veckor lång karcinogenicitetsstudie med heterozygot p53 (+/-) musmodell gav ribavirin inte heller upphov till tumörer vid den maximalt tolererade dosen på 300 mg/kg (exponeringsfaktor i plasma ungefär 2,5 jämfört med exponering hos människa). Dessa studier tyder på att det är osannolikt att ribavirin har en karcinogen potential hos människa.

Ribavirin plus interferon

Ribavirin givet i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b orsakade inte några effekter som inte tidigare setts för någon av de aktiva substanserna ensam. Den främsta behandlingsrelaterade förändringen var en reversibel mild till måttlig anemi vars svårighetsgrad var större än den som sågs med någon av de aktiva substanserna ensam.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

mikrokristallin cellulosa
laktosmonohydrat
natriumkroskarmellos
magnesiumstearat

Kapselhölje

gelatin
titandioxid

Kapseltryck

schellack

propylenglykol
ammoniumhydroxid
färgämne (E 132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Rebetol kapslar är förpackade i blister som består av polyvinylklorid (PVC)/polyeten (PE)/polyvinylidenklorid (PVdC).

Förpackningar med 84, 112, 140 och 168 kapslar.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/107/001	84 hårda kapslar
EU/1/99/107/005	112 hårda kapslar
EU/1/99/107/002	140 hårda kapslar
EU/1/99/107/003	168 hårda kapslar

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7 maj 1999
Datum för den senaste förnyelsen: 23 april 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebetol 40 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral lösning innehåller 40 mg ribavirin.

Hjälpämnen med känd effekt

Rebetol innehåller 142 mg sorbitol och 300 mg sackaros per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning

Klar, färglös till blekgul eller ljusgul oral lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rebetol, i kombination med andra läkemedel, är avsett för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos tidigare obehandlade pediatrika patienter (barn 3 år och äldre samt ungdomar) utan leverdekomensation (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit C.

Dosering

Rebetol måste användas i kombinationsterapi som beskrivs i avsnitt 4.1.

Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol avseende ytterligare förskrivningsinformation för den produkten och för ytterligare doseringsrekommendationer avseende kombinationsbehandling med Rebetol.

Rebetol oral lösning tillhandahålls i en koncentration av 40 mg/ml.

Rebetol oral lösning ges oralt fördelat på två doser (morgon och kväll) tillsammans med föda.

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för barn yngre än 3 år.

Dosering av Rebetol till barn och ungdomar baseras på patientens kroppsvikt. Som exempel visas den viktbaserade doseringen som används tillsammans med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b i **tabell 1**. Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol eftersom vissa kombinationsregimer inte följer doseringsvägledningen för Rebetol som finns i **tabell 1**.

I kliniska studier på denna patientgrupp användes Rebetol i doser om 15 mg/kg/dag (**tabell 1**).

Tabell 1 Rebetol oral lösning – dosering till barn och ungdomar att administrera tillsammans med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b	
Kroppsvikt (kg)	Dos (Morgon / kväll)
10-12	2 ml / 2 ml
13-14	3 ml / 2 ml
15-17	3 ml / 3 ml
18-20	4 ml / 3 ml
21-22	4 ml / 4 ml
23-25	5 ml / 4 ml
26-28	5 ml / 5 ml
29-31	6 ml / 5 ml
32-33	6 ml / 6 ml
34-36	7 ml / 6 ml
37-39	7 ml / 7 ml
40-41	8 ml / 7 ml
42-44	8 ml / 8 ml
45-47	9 ml / 8 ml

Patienter som väger > 47 kg och som kan svälja kapslar kan ta motsvarande ribavirindos som kapslar 200 mg fördelat på två doser (se produktresumén för Rebetol kapslar).

Dosjustering vid biverkningar

Dosminskning av Rebetol beror på den initiala doseringen av Rebetol, vilken beror på det läkemedel som används i kombination med Rebetol.

Om en patient har en allvarlig biverkning som potentiellt är relaterad till Rebetol bör doseringen av Rebetol justeras eller avbrytas, om så är lämpligt, tills biverkningen avklingar eller minskar i svårighetsgrad.

Tabell 2 visar riktlinjer för dosjustering och avbruten behandling baserat på patientens hemoglobinkoncentration och indirekt bilirubinkoncentration.

Inga data finns tillgängliga för pediatrika patienter med hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4)

Tabell 2 Hantering av biverkningar		
Laboratorievärden	Reducera dosen av Rebetol* om:	Avbryt behandlingen med Rebetol om:
Hemoglobin hos patienter utan hjärtsjukdom	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Bilirubin – indirekt	-	> 5 mg/dl (under > 4 veckor) (barn och ungdomar som behandlas med interferon alfa-2b), eller > 4 mg/dl (under > 4 veckor) (barn och ungdomar som behandlas med peginterferon alfa-2b)

* Hos barn och ungdomar, behandlade med Rebetol plus peginterferon alfa-2b, görs en första dosreduktion av Rebetol till 12 mg/kg/dag och den andra dosreduktionen av Rebetol till 8 mg/kg/dag. Hos barn och ungdomar, behandlade med Rebetol plus interferon alfa-2b, reducera dosen Rebetol till 7,5 mg/kg/dag.

Vid allvarliga biverkningar som potentiellt är relaterade till de läkemedel som används i kombination med Rebetol, se produktresuméerna för dessa läkemedel eftersom vissa kombinationsbehandlingsregimer inte följer vägledningen för dosjustering och avbruten behandling för Rebetol, som beskrivs i **tabell 2**.

Särskilda patientgrupper

Användning hos pediatrika patienter (barn 3 år och äldre och ungdomar)

Rebetol kan ges i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b (se avsnitt 4.4). Val av beredningsform av Rebetol baseras på patientens individuella karakteristika.

Säkerhet och effekt av ribavirin som används tillsammans med direktverkande antivirala substanser har inte fastställts hos dessa patienter. Inga data finns tillgängliga.

Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol för ytterligare doseringsrekommendationer vid samtidig administrering.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för Rebetol är förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av minskning av skenbart clearance hos dessa patienter (se avsnitt 5.2). Därför rekommenderas att njurfunktionen bestäms hos alla patienter innan behandlingen med Rebetol påbörjas. Vuxna patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/minut) bör administreras alternerande dagliga doser på 200 mg och 400 mg. Vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/minut) och patienter med terminal njursvikt (ESRD) eller på hemodialys bör administreras Rebetol 200 mg/dag. **Tabell 3** visar riktlinjer för dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska följas mer noggrant med avseende på utveckling av anemi. Inga data finns tillgängliga avseende dosjustering för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion.

Tabell 3 Dosjustering för nedsatt njurfunktion hos vuxna patienter	
Kreatininclearance	Daglig dos Rebetol
30 till 50 ml/min	Alternerande dosering, 200 mg och 400 mg varannan dag
Mindre än 30 ml/min	200 mg dagligen
Hemodialys (ESRD)	200 mg dagligen

Nedsatt leverfunktion

Ingen farmakokinetisk interaktion syns mellan Rebetol och leverfunktion (se avsnitt 5.2). För användning hos patienter med dekompenenserad cirros se produktresumén för de läkemedel som används i kombination med Rebetol.

Administreringssätt

Rebetol ska tas peroralt med mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.4, 4.6 och 5.3). Hos fertila kvinnor får behandling med Rebetol inte påbörjas förrän ett negativt graviditetstest erhållits omedelbart före initieringen av behandlingen.
- Amning.
- Allvarlig hjärtsjukdom i anamnesen, inklusive instabil eller okontrollerad hjärtsjukdom de senaste sex månaderna (se avsnitt 4.4).
- Hemoglobinopati (t ex talassem, sicklecellanemi).

Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol avseende kontraindikationer specifika för de produkterna.

4.4 Varningar och försiktighet

Rebetol ska användas i kombination med andra läkemedel (se avsnitt 5.1).

Se produktresumén för (peg)interferon alfa för rekommendationer avseende övervakning och hantering av de biverkningar som listas nedan innan behandling påbörjas samt andra försiktighetsåtgärder som är förknippade med (peg)interferon alfa.

Det finns flera allvarliga biverkningar förknippade med kombinationsbehandling med Rebetol och (peg)interferon alfa. Dessa innefattar:

- Allvarliga psykiatriska effekter och effekter på centrala nervsystemet (såsom depression, självmordstankar, självmordsförsök och aggressivt beteende etc)
- Tillväxthämning hos barn och ungdomar som kan vara irreversibel hos vissa patienter
- Ökning av tyreoidestimulerande hormon (TSH) hos barn och ungdomar
- Allvarliga ögonförändringar
- Dentala och parodontala tillstånd.

Pediatrisk population

När beslut fattas att inte vänta med kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b till vuxen ålder är det viktigt att beakta att denna kombinationsbehandling orsakar en tillväxthämning som kan vara irreversibel hos vissa patienter. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall.

Hemolys

En minskning av hemoglobinnivåerna till < 10 g/dl observerades hos upp till 14 % av vuxna patienter och hos 7 % av de barn och ungdomar som behandlades med Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniska studier. Även om Rebetol inte har några direkta kardiovaskulära effekter kan anemi associerad med Rebetol leda till försämring av hjärtfunktion eller förvärrande av symtomen på koronarsjukdom eller både och. Rebetol ska därför administreras med försiktighet till patienter med befintlig hjärtsjukdom (se avsnitt 4.3). Hjärtstatus ska fastställas innan behandling påbörjas och övervakas kliniskt under behandlingen. Om någon försämring uppträder, ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.2).

Kardiovaskulära

Vuxna patienter med kronisk hjärtinsufficiens i anamnesen, myokardinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom ska övervakas noggrant. Det rekommenderas att elektrokardiogram tas på patienter med befintliga hjärtabnormiteter före och under behandlingens gång. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan nödvändiggöra att behandlingen avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

Teratogen risk

Innan behandling med Rebetol inleds måste läkaren grundligt informera både manliga och kvinnliga patienter om den teratogena risken med Rebetol, nödvändigheten av att använda effektiva preventivmedel hela tiden, risken att preventivmetoderna kanske inte fungerar och de möjliga konsekvenserna om en graviditet skulle inträffa under eller efter behandling med Rebetol (se avsnitt 4.6). För information om graviditetstester, se Laboratorietester.

Akut överkänslighet

Om en akut överkänslighetsreaktion (t ex urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) uppkommer, ska behandlingen med Rebetol omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

Leverfunktion

Alla patienter som utvecklar signifikanta avvikelser av leverfunktionen under behandling ska övervakas noggrant. Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol för rekommendationer avseende avbruten behandling eller doseringsändringar.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för Rebetol är förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av minskning av skenbart clearance hos dessa patienter. Därför rekommenderas att njurfunktionen utvärderas hos alla patienter innan behandlingen med Rebetol påbörjas. På grund av betydande ökning av plasmakoncentrationen av ribavirin hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion är dosjustering av Rebetol rekommenderad hos vuxna patienter med kreatininclearance < 50 ml/minut. Inga data finns tillgängliga avseende dosjustering hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2). Hemoglobinkoncentrationer bör övervakas noga under behandling och korrigerande åtgärder vidtas vid behov (se avsnitt 4.2).

Risk för förvärrad immunosuppression

Pancytopeni och benmärgssuppression har i litteraturen rapporterats inträffa inom 3 till 7 veckor efter administrering av peginterferon och Rebetol samtidigt med azatioprin. Denna myelotoxicitet var reversibel inom 4 till 6 veckor efter avbrytande av antiviral behandling av HCV och samtidig behandling med azatioprin och återkom inte efter återinsättande av någon av behandlingarna var för sig (se avsnitt 4.5).

Samtidig HCV-/hiv-infektion

Mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis:

Försiktighet ska iakttas hos hiv-positiva patienter infekterade med HCV som får behandling med hämmare av omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (NRTI) (speciellt didanosin och stavudin) och interferon alfa/ribavirin. Hos hiv-positiva patienter som får en NRTI-behandling ska läkare noggrant övervaka markörer för mitokondriell toxicitet och mjölksyraacidosis vid behandling med Rebetol. Se avsnitt 4.5 för ytterligare detaljer.

Leverdekompensation hos patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion med framskriden cirros

Patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion, med framskriden cirros och som får antiretroviral kombinationsbehandling (cART) kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Andra baseline-faktorer hos patienter med samtidig infektion, som kan vara förenade med en högre risk för leverdekompensation inkluderar behandling med didanosin och ökad serumkoncentration av bilirubin. Patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion, som erhåller både antiretroviral behandling (ARV) och behandling för hepatit, ska noggrant övervakas med kontroll av deras Child-Pugh score under behandlingen. Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol för rekommendationer avseende avbruten behandling eller doseringsändringar. Hos patienter som är på väg att utveckla leverdekompensation ska behandlingen mot hepatit omedelbart avbrytas och ARV-behandlingen omprövas.

Onormala hematologiska värden hos patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion

Patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion som får behandling med peginterferon alfa-2b/ribavirin och cART kan ha en ökad risk för att utveckla onormala hematologiska värden (som neutropeni, trombocytopeni och anemi) jämfört med patienter som enbart har HCV-infektion. Även om de flesta kan hanteras genom dosreduktion, ska noggrann uppföljning av hematologiska parametrar göras hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och under "Laboratorievärden" i avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med Rebetol och zidovudin löper dessutom en ökad risk att utveckla anemi; därför rekommenderas inte att man använder Rebetol samtidigt med zidovudin (se avsnitt 4.5).

Patienter med låga CD4-antal

Hos patienter med samtidig HCV-/hiv-infektion finns begränsade data (N = 25) tillgängliga vad gäller effekt och säkerhet för patienter med CD4-antal lägre än 200 celler/ μ l. Försiktighet ska därför iakttagas vid behandling av patienter med låga CD4-antal.

Se motsvarande produktresuméer för de antiretrovirala läkemedel som ska tas samtidigt med HCV-behandlingen för att uppmärksamma och behandla toxicitet, som är specifik för varje läkemedel samt risken för överlappande toxicitet med Rebetol.

Laboratorietester

Hematologiska, blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocyter, elektrolyter, serumkreatinin, leverfunktionstester, urinsyra) och graviditetstester måste utföras på alla patienter innan behandling påbörjas. Riktlinjer för utgångsvärden som kan betraktas som acceptabla innan behandlingen med Rebetol påbörjas hos barn och ungdomar:

- Hemoglobin ≥ 11 g/dl (flickor), ≥ 12 g/dl (pojkar)

Laboratorieundersökningar ska utföras vid vecka 2 och 4 av behandlingen samt med regelbundna intervall därefter enligt vad som är kliniskt lämpligt. HCV-RNA ska mätas periodvis under behandling (se avsnitt 4.2).

Urinsyra kan öka med Rebetol på grund av hemolys. Möjligheten för att utveckla gikt ska därför noggrant övervakas hos predisponerade patienter.

Information om hjälpämnen

Denna produkt innehåller sackaros och sorbitol. Patienter med ovanliga ärftliga besvär med fruktosintolerans, glukos-galaktos-malabsorptionssyndrom eller sukras-isomaltasinsufficiens ska inte ta denna medicin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Resultat av *in vitro* studier där man använde mikrosomberedning av både human lever och råttlever, tyder inte på någon cytokrom-P450-enzymmedierad metabolism av Rebetol. Rebetol inhiberar inte cytokrom-P450-enzym. Utifrån toxicitetsstudier finns det inga tecken på att Rebetol inducerar leverenzym. Därför är risken minimal för P450-enzymbaserade interaktioner.

Rebetol kan, genom sin hämmande effekt på inosinmonofosfatdehydrogenas, störa azatioprins metabolism vilket möjligen kan leda till en ackumulering av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), vilket har associerats med myelotoxicitet hos patienter som behandlats azatioprin. Användandet av pegylerade alfainterferoner och Rebetol samtidigt med azatioprin bör undvikas. I individuella fall där nyttan av att ge Rebetol samtidigt med azatioprin överväger den potentiella risken, rekommenderas det att patienter som samtidigt använder azatioprin noggrant följs hematologiskt för att identifiera tecken på myelotoxicitet, eftersom behandlingen med dessa läkemedel då bör sättas ut (se avsnitt 4.4).

Inga interaktionsstudier har utförts med Rebetol i kombination med andra läkemedel, med undantag av interferon alfa-2b och antacida.

Inga farmakokinetiska interaktioner sågs mellan Rebetol och interferon alfa-2b i en farmakokinetisk flerdosstudie.

Antacida

Biotillgängligheten för Rebetol 600 mg minskade vid samtidig administrering av ett antacidum innehållande magnesium, aluminium och simetikon. AUC_{0-12} minskade med 14 %. Det är möjligt att den minskade biotillgängligheten i denna studie berodde på fördröjd passage av Rebetol eller modifierat pH. Denna interaktion anses inte vara kliniskt relevant.

Nukleosidanaloger

Behandling med nukleosidanaloger, enbart eller i kombination med andra nukleosider, har resulterat i mjölksyraacidosis. Farmakologiskt ökar Rebetol fosforylerade metaboliter av purinnukleosidanaloger *in vitro*. Denna aktivitet skulle kunna öka risken för mjölksyraacidosis inducerad av purinnukleosidanaloger (t ex didanosin eller abakavir). Samtidig administrering av Rebetol och didanosin rekommenderas inte. Rapporter om mitokondriell toxicitet, särskilt mjölksyraacidosis och pankreatit, varav några med dödlig utgång, har inkommit (se avsnitt 4.4).

Förvärrad anemi förorsakad av Rebetol har rapporterats när zidovudin är en del av hiv-behandlingen, även om den exakta mekanismen ännu inte är utredd. Samtidigt användande av Rebetol och zidovudin rekommenderas inte beroende på en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.4). Man bör överväga att byta ut zidovudin i en anti-retroviral behandlingsregim om denna redan har påbörjats. Detta torde vara särskilt viktigt hos patienter med känd tidigare zidovudin-inducerad anemi.

På grund av den långa halveringstiden kan möjligheten för interaktioner kvarstå under upp till två månader (fem halveringstider för Rebetol) efter avslutad behandling med Rebetol (se avsnitt 5.2).

Det finns inga belägg för att Rebetol interagerar med hämmare av omvänt transkriptas av icke-nukleosidanalogtyp eller proteashämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor

Rebetol ska inte användas av kvinnor som är gravida (se avsnitten 4.3 och 5.3). Extrem försiktighet måste iaktas för att undvika graviditet hos kvinnor (se avsnitt 5.3). Rebetolbehandling ska inte påbörjas förrän ett negativt graviditetstest erhållits omedelbart innan behandlingen påbörjas. Fertila kvinnor ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under fyra månader efter att behandlingen är avslutad. Rutinmässiga månatliga graviditetstester måste utföras under denna tid. Om graviditet inträffar under behandling eller inom fyra månader efter behandling, ska patienten upplysas om den signifikanta teratogena risken för fostret med Rebetol (se avsnitt 4.4).

Män och deras kvinnliga partners

Extrem försiktighet måste iaktas för att undvika graviditet hos partners till män som tar Rebetol (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.3). Rebetol ackumuleras intracellulärt och avlägsnas mycket långsamt från kroppen. Det är inte känt om det Rebetol som finns i sperma, utövar sina potentiella teratogena eller genotoxiska effekter på det humana embryot/fostret. Även om data för ungefär 300 prospektivt uppföljda graviditeter, där fadern varit exponerad för Rebetol, inte har visat en ökad risk för missbildningar jämfört med normalpopulationen, eller något specifikt missbildningsmönster, måste endera män eller deras kvinnliga partners i fertil ålder rådas att använda ett effektivt preventivmedel vid behandling med Rebetol och sju månader efter behandlingen. Rutinmässiga månatliga graviditetstester måste utföras under denna tid. Män vars partners är gravida, ska instrueras att använda kondom för att minimera risken att Rebetol överförs till partnern.

Graviditet

Användning av Rebetol är kontraindicerad under graviditet. Prekliniska studier har visat att Rebetol är teratogent och genotoxiskt (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Amning

Det är inte känt om Rebetol utsöndras i modersmjölk. På grund av risken för biverkningar hos ammade barn, ska amningen avbrytas innan behandlingen påbörjas.

Fertilitet

Prekliniska data

- Fertilitet: I djurstudier gav Rebetol reversibla effekter på spermatogenes (se avsnitt 5.3).
- Teratogenicitet: Signifikant teratogen och/eller embryocidal potential har påvisats för Rebetol hos alla djurarter på vilka adekvata studier genomförts, vid doser så låga som en tjugondel av den rekommenderade humana dosen (se avsnitt 5.3).
- Genotoxicitet: Rebetol inducerar genotoxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rebetol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, emellertid kan kombinationen med andra läkemedel ha effekt. Patienter som blir trötta, sömninga eller förvirrade under behandlingen, ska alltså avrådas från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den mest framträdande säkerhetsfrågan för Rebetol är hemolytisk anemi som inträffar inom de första behandlingsveckorna. Den hemolytiska anemin som förknippas med behandling med Rebetol kan leda till försämring av hjärtfunktion och/eller förvärrande av existerande hjärtsjukdom. En ökning av nivåer av urinsyra och indirekt bilirubin förknippat med hemolys har också observerats hos vissa patienter.

De biverkningar som listas i det här avsnittet härrör främst från kliniska studier och/eller biverkningar från spontanrapporter när Rebetol användes i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.

Se motsvarande produktresuméer för de läkemedel som används i kombination med Rebetol för ytterligare biverkningar som rapporterats med dessa produkter.

Pediatrisk population

Kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b

I en klinisk studie på 107 barn och ungdomar (3 till 17 år) behandlade i kombinationsterapi med peginterferon alfa-2b och Rebetol, krävdes dosmodifiering hos 25 % av patienterna, vanligast vid anemi, neutropeni och viktminskning. I allmänhet var biverkningsprofilen hos barn och ungdomar jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med pegylerat interferon alfa-2b och Rebetol observerades tillväxthämning som resulterade i minskad kroppslängd hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Viktminskning och tillväxthämning var mycket vanligt under behandlingen (i slutet av behandlingen var den genomsnittliga minskningen från baseline av vikt- och längdpercentiler 15 percentiler respektive 8 percentiler) och tillväxthastigheten hämmades (< tredje percentilen hos 70 % av patienterna).

Vid slutet av uppföljningsperioden på 24 veckor var den genomsnittliga minskningen av vikt- respektive längdpercentilerna fortfarande 3 percentiler respektive 7 percentiler jämfört med baseline, och 20 % av barnen hade fortsatt tillväxthämning (tillväxthastighet < tredje percentilen). Nittiofyra av 107 barn deltog i den 5-åriga långtidsuppföljningsstudien. Effekterna på tillväxt var mindre hos de barn som behandlades i 24 veckor än hos de som behandlades i 48 veckor. Från förbehandling till

slutet av långtidsuppföljningen hos barn som behandlades i 24 eller 48 veckor, minskade kroppslängdspercentilen för åldern med 1,3 respektive 9,0 percentiler. Tjugofyra procent av barnen (11/46) som behandlades i 24 veckor och 40 % av barnen (19/48) som behandlades i 48 veckor hade > 15 percentilers minskning i kroppslängd för åldern från förbehandling till slutet av den 5-åriga långtidsuppföljningen jämfört med percentilerna vid baseline under förbehandling. Elva procent av barnen (5/46) som behandlades i 24 veckor och 13 % av barnen (6/48) som behandlades i 48 veckor observerades ha en minskning från baseline under förbehandling på > 30 kroppslängdspercentiler för åldern vid slutet av den 5-åriga långtidsuppföljningen. Avseende vikt, från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen minskade viktpercentiler för åldern med 1,3 respektive 5,5 percentiler hos barn som behandlades i 24 veckor eller 48 veckor. Avseende BMI, från förbehandling till slutet av långtidsuppföljningen minskade BMI-percentiler för åldern med 1,8 respektive 7,5 percentiler hos barn som behandlades i 24 veckor eller 48 veckor. Den genomsnittliga minskningen av längdpercentilen, efter 1 års uppföljning var mest framträdande hos barn i förpuberteten. Minskningen av kroppslängd, vikt och BMI z-värde som observerades under behandlingsfasen jämfört med en normalpopulation återhämtades inte fullständigt vid slutet av långtidsuppföljningsperioden hos barn som behandlades i 48 veckor (se avsnitt 4.4).

De mest förekommande biverkningarna hos samtliga patienter i behandlingsfasen av denna studie var feber (80 %), huvudvärk (62 %), neutropeni (33 %), trötthet (30 %) anorexi (29 %) och erytem vid injektionsstället (29 %). Endast en försöksperson avbröt behandlingen på grund av en biverkan (trombocytopeni). De flesta rapporterade biverkningarna i studien var av mild eller måttlig svårighetsgrad. Svåra biverkningar rapporterades hos 7 % (8/107) av försökspersonerna och inkluderade smärta vid injektionsstället (1 %), smärta i extremitet (1 %), huvudvärk (1 %), neutropeni (1 %) och feber (4 %). Viktiga biverkningar som inträffade under behandling i denna patientpopulation var nervositet (8 %), aggression (3 %), ilska (2 %), depression/sänkt sinnestämning (4 %) och hypotyroidism (3 %) samt att 5 försökspersoner fick levotyroxinbehandling för hypotyroidism/förhöjt TSH.

Kombinationsbehandling med interferon alfa-2b

I kliniska studier på 118 barn och ungdomar (3 till 16 år) behandlade i kombinationsterapi med interferon alfa-2b och Rebetol, avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barn- och ungdomspopulationen som studerades jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning, eftersom en minskning av längd-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 9 percentiler) och vikt-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 13 percentiler) sågs under behandlingen. Under uppföljningsperioden på 5 år efter behandlingen hade barnen en genomsnittlig längd i 44:e percentilen, vilket var under medianen i normalpopulationen och mindre än deras genomsnittliga längd vid baseline (48:e percentilen). Tjugo (21 %) av 97 barn hade en minskning av längdpercentilen på > 15 percentiler, av vilka 10 av de 20 barnen hade en minskning av längdpercentilen på > 30 percentiler från behandlingens början till slutet på uppföljningsperioden (upp till 5 år). Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, > 15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med interferon alfa-2b och Rebetol observerades tillväxthämning som resulterade i minskad kroppslängd hos vissa patienter. Framförallt var minskningen av längdpercentilen från baseline till slutet av långtidsuppföljningen mest framträdande i åldern före puberteten (se avsnitt 4.4).

Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

Biverkningstabell för pediatrik population

De biverkningar som listas i **tabell 4** grundar sig på erfarenhet från de två multicenterprövningarna på barn och ungdomar där Rebetol kombinerats med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Biverkningar som rapporterats som mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar med Rebetol tillsammans med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b injektion.	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Virusinfektion, faryngit
Vanliga:	Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, nasofaryngit, streptokockfaryngit, otitis media, sinuit, tandabscess, influensa, oral herpes, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
Mindre vanliga:	Pneumoni, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, neutropeni
Vanliga:	Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrina systemet	
Mycket vanliga:	Hypotyroidism
Vanliga:	Hypertyroidism, virilism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi, ökad aptit, minskad aptit
Vanliga:	Hypertriglyceridemi, hyperurikemi
Psykiska störningar	
Mycket vanliga:	Depression, insomni, emotionell labilitet
Vanliga:	Självmodstankar, aggressivt beteende, förvirring, emotionell labilitet, beteenderubbningar, agitation, sömngång, ångest, förändrad sinnesstämning, rastlöshet, nervositet, sömnrubbingar, onormalt drömmande, apati
Mindre vanliga:	Onormalt beteende, sänkt stämningsläge, emotionell rubbning, rädsla, mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Vanliga:	Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, koncentrationssvårigheter, somnolens, störd uppmärksamhet, dålig sömnkvalitet
Mindre vanliga:	Neuralgi, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet
Ögon	
Vanliga:	Konjunktivit, ögonsmärta, synrubbingar, tårkörtelrubbingar
Mindre vanliga:	Konjunktival blödning, ögonklåda, keratit, dimsyn, fotofobi
Öron och balansorgan	
Vanliga	Vertigo
Hjärtat	
Vanliga	Takykardi, palpitationer
Blodkärl	
Vanliga:	Pallor, vallningar

Tabell 4	Biverkningar som rapporterats som mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar med Rebetol tillsammans med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b injektion.
Mindre vanliga:	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	Dyspné, takypné, näsblödning, hosta, nästäppa, näsirritation, rinorré, nysningar, faryngolaryngeal smärta
Mindre vanliga:	Väsande/pipande andning, näsbesvär
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Buksmärta, övre abdominal smärta, kräkningar, diarré, illamående
Vanliga:	Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, aftös stomatit, dyspepsi, keilosis, glossit, sura uppstötningar, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär, magbesvär, oral smärta
Mindre vanliga:	Gingivit
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Onormal leverfunktion
Mindre vanliga:	Hepatomegali
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Alopeci, utslag
Vanliga:	Pruritus, fotosensitivitetsreaktion, makulopapulösa utslag, eksem, hyperhidros, akne, hudbesvär, nagelbesvär, hudmissfärgning, torr hud, erytem, blåmärken
Mindre vanliga:	Pigmentförändringar, atopisk dermatit, hudexfoliation
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Mindre vanliga:	Smärta i extremitet, ryggsmärta, muskelkontraktur
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens, proteinuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	<u>Flickor:</u> amenorré, menorragi, menstruationsrubbingar, vaginala besvär. <u>Pojkar:</u> testikelsmärta
Mindre vanliga:	<u>Flickor:</u> dysmenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet, stelhet, feber, influensaliknande sjukdom, asteni, obehagskänsla, irritabilitet
Vanliga:	Bröstsmärta, ödem, smärta, köldkänsla
Mindre vanliga:	Bröstkorgsbesvär, ansiktssmärta
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Minskad tillväxthastighet (längd och/eller vikt minskning relaterat till åldern)
Vanliga:	Ökat tyreoidestimulerande hormon i blodet, ökat tyreoglobulin
Mindre vanliga:	Anti-tyreoid-antikropp-positiv
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga:	Hudlaceration
Mindre vanliga:	Kontusion

De flesta ändringarna av laboratorievärden i den kliniska studien med Rebetol och peginterferon alfa-2b var milda eller måttliga. Minskning av hemoglobin, vita blodkroppar, trombocyter, neutrofiler och ökning av bilirubin kan kräva dosreduktion eller att behandlingen avbryts permanent (se avsnitt 4.2). Förändringar i laboratorievärden observerades hos några av patienterna i den kliniska

studien med RebetoI i kombination med peginterferon alfa-2b, men värdena återgick till utgångsvärdet inom några få veckor efter avslutad behandling.

Vuxna

Biverkningar med en förekomst av > 10 % hos vuxna patienter behandlade med RebetoI kapslar i kombination med interferon alfa-2b eller pegylerat interferon alfa-2b under ett år har även rapporterats hos barn och ungdomar. Biverkningsprofilen var också jämförbar vid lägre incidenser.

Biverkningstabell för vuxna

Biverkningarna som tas upp i **Tabell 5** är baserade på erfarenhet från kliniska studier hos vuxna tidigare obehandlade patienter som behandlats i 1 år och på användning efter marknadsföring. Ett visst antal biverkningar som i allmänhet tillskrivs interferonbehandling, men som har rapporterats i samband med behandling av hepatit C (i kombination med RebetoI) har också tagits med som referens i **Tabell 5**. Se även produktresuméerna för peginterferon alfa-2b och interferon alfa-2b avseende biverkningar som kan bero på monoterapi med interferoner. Inom organsystemen redovisas biverkningarna under frekvensrubriker uppdelade i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5 Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter att RebetoI börjat användas på marknaden tillsammans med pegylerat interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Virusinfektion, faryngit
Vanliga:	Bakterieinfektion (inklusive sepsis), svampinfektion, influensa, luftvägsinfektion, bronkit, herpes simplex, bihåleinflammation, otitis media, rinit, urinvägsinfektion
Mindre vanliga:	Nedre luftvägsinfektion
Sällsynta:	Pneumoni*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga:	Anemi, neutropeni
Vanliga:	Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Mycket sällsynta:	Aplastisk anemi*
Ingen känd frekvens:	Ren erythrocyt aplasi, idiopatisk trombocytopen purpura, trombotisk trombocytopen purpura
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	Överkänslighet mot läkemedlet
Sällsynta:	Sarkoidos*, reumatoid artrit (debut eller förvärrad)
Ingen känd frekvens:	Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, systemisk lupus erythematosus, vaskulit, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi
Endokrina systemet	
Vanliga:	Hypotyroidism, hypertyroidism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Anorexi
Vanliga:	Hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalcemi, dehydrering, ökad aptit
Mindre vanliga:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemi*

Tabell 5	Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter att Rebetol börjat användas på marknaden tillsammans med pegylerat interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b
Psykiska störningar	
Mycket vanliga:	Depression, ångest, emotionell labilitet, insomni
Vanliga:	Självordstankar, psykos, aggressivt beteende, förvirring, agitation, ilska, humörförändring, onormalt beteende, nervositet, sömnstörningar, minskad libido, apati, onormalt drömmande, gråtmildhet
Mindre vanliga:	Självordsförsök, panikattack, hallucination
Sällsynta:	Bipolär sjukdom*
Mycket sällsynta:	Självord*
Ingen känd frekvens:	Tankar på mord*, maniska tillstånd*, förändrat sinnestillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk, yrsel, muntorrhet, nedsatt koncentration
Vanliga:	Amnesi, försämrat minne, synkope, migrän, ataxi, parestesi, dysfoni, smakbortfall, hypoestesi, hyperestesi, hypertoni, somnolens, störd uppmärksamhet, tremor, smakförändringar
Mindre vanliga:	Neuropati, perifer neuropati
Sällsynta:	Kramper (konvulsion)*
Mycket sällsynta:	Cerebrovaskulär blödning*, cerebrovaskulär ischemi*, encefalopati*, polyneuropati*
Ingen känd frekvens:	Ansiktsförslamning, mononeuropatier
Ögon	
Vanliga:	Synrubbning, dimsyn, konjunktivit, ögonirritation, ögonsmärta, onormalt seende, tårkörtelrubbning, torra ögon
Sällsynta:	Blödningar i retina*, retinopatier (inklusive makulaödem)*, ocklusion i retinalartär*, ocklusion i retinalven*, synnervsneurit*, papillödem*, förlust av synskärpa eller synfält*, bomullsexsudat
Öron och balansorgan	
Vanliga:	Vertigo, hörselsförsämring/hörselbortfall, tinnitus, öronsmärtor
Hjärtat	
Vanliga:	Hjärtklappning, takykardi
Mindre vanliga:	Hjärtinfarkt
Sällsynta:	Kardiomyopati, arytmier*
Mycket sällsynta:	Kärlkramp*
Ingen känd frekvens:	Hjärtsäcksutgjutning*, perikardit*
Blodkärl	
Vanliga:	Hypotension, hypertension, rodnad
Sällsynta:	Vaskulit
Mycket sällsynta:	Perifer ischemi*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga:	Dyspné, hosta
Vanliga:	Näsblödning, andningsbesvär, bronkospasm, bihålebesvär, nästäppa, rinorré, ökad sekretion från övre luftvägarna, faryngolarynxsmärta, improduktiv hosta
Mycket sällsynta:	Lunginfiltrat*, pneumonit*, interstitiell pneumonit*
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta

Tabell 5 Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter att Rebetol börjat användas på marknaden tillsammans med pegylerat interferon alfa-2b eller interferon alfa-2b	
Vanliga:	Ulcerös stomatit, stomatit, munsår, kolit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, gastroesofagal reflux*, glossit, keilit, bukspänning, blödningar i tandkötet, gingivit, lös avföring, tandsjukdom, förstoppning, flatulens
Mindre vanliga:	Pankreatit, munsmärta
Sällsynta:	Ischemisk kolit
Mycket sällsynta:	Ulcerös kolit*
Ingen känd frekvens:	Tandlossning, tandproblem, pigmentering av tungan
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Leverförstoring, gulsot, hyperbilirubinemi*
Mycket sällsynta:	Levertoxicitet (inklusive dödsfall)*
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Alopeci, pruritus, torr hud, utslag
Vanliga:	Psoriasis, förvärrad psoriasis, eksem, fotosensitivitetsreaktion, makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, nattsvettningar, hyperhidros, dermatit, akne, furunkler, erytem, urtikaria, hudbesvär, blåmärken, ökad svettning, onormal hårstruktur, nagelbesvär*
Sällsynta:	Kutan sarkoidos
Mycket sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys*, erythema multiforme*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
Vanliga:	Artrit, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i extremitet
Mindre vanliga:	Bensmärta, muskelsvaghet
Sällsynta:	Rabdomyolys*, myosit*
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Urineringsbesvär, polyuri, onormal urin
Sällsynta:	Njursvikt, njurinsufficiens*
Mycket sällsynta:	Nefrotiskt syndrom*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	<u>Kvinnor</u> : amenorré, menorrhagi, menstruationsrubbnings, dysmenorré, bröstsmärtor, äggstocksbesvär, vaginala besvär. <u>Män</u> : impotens, prostatit, erektil dysfunktion. Sexuell dysfunktion (ospecificerad)*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet, stelhet, feber, influensaliknande sjukdom, asteni, irritabilitet
Vanliga:	Bröstsmärta, obehag i bröstet, perifert ödem, obehagskänsla, onormalhetskänsla, törst
Mindre vanliga:	Ansiktsödem
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Viktminskning
Vanliga:	Blåsljud från hjärtat

* Eftersom Rebetol alltid har förskrivits tillsammans med en alfainterferon-produkt och de uppräknade biverkningarna som återspeglar erfarenheterna efter marknadsföringen inte medger kvantifiering av frekvensen, är den frekvens som rapporteras ovan hämtad från kliniska prövningar där man använt Rebetol i kombination med interferon alfa-2b (peglyerat eller icke-peglyerat).

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökning av urinsyra- och indirekt bilirubinvärden förknippad med hemolys observerades hos en del patienter behandlade med Rebetol i kombination med interferon alfa-2b i kliniska studier, men värdena återgick till ursprungsvärdena fyra veckor efter att behandlingen avslutats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I kliniska studier med Rebetol använt i kombination med interferon alfa-2b, var den maximala rapporterade överdosen en total dos på 10 g Rebetol (50 x 200 mg kapslar) och 39 MIE interferon alfa-2b (13 subkutana injektioner på 3 MIE vardera) som intogs under en dag av en patient i samband med ett självmordsförsök. Patienten observerades under två dagar på mottagningen varvid inga biverkningar från överdoseringen noterades.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot HCV-infektioner, ATC-kod: J05AP01.

Verkningsmekanism

Ribavirin (Rebetol) är en syntetisk nukleosidanalogue som har uppvisat aktivitet *in vitro* mot vissa RNA- och DNA-virus. Mekanismen genom vilken Rebetol i kombination med andra läkemedel utövar sina effekter på HCV är okänd. Orala beredningar av Rebetol som monoterapi har undersökts vid behandling av kronisk hepatit C i flera kliniska studier. Resultaten av dessa undersökningar visade att Rebetol som monoterapi inte hade någon effekt på eliminering av hepatitvirus (HCV-RNA) eller på förbättring av leverhistologin efter 6 till 12 månaders behandling och efter 6 månaders uppföljning.

Klinisk effekt och säkerhet

I denna produktresumé är endast användningen av Rebetol från den ursprungliga utvecklingen med (peg)interferon alfa-2b beskriven i detalj.

Pediatrisk population

Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b

Barn och ungdomar från 3 till 17 år med kompenserad kronisk hepatit C och påvisbart HCV-RNA inkluderades i en multicenterprövning och behandlades med Rebetol 15 mg/kg per dag plus pegylerat interferon alfa-2b 60 µg/m² en gång i veckan under 24 eller 48 veckor, beroende på HCV-genotyp och utgångsvärdet för virusmängd. Alla patienter följdes upp 24 veckor efter behandling. Totalt behandlades 107 patienter varav 52 % flickor, 89 % med kaukasiskt ursprung, 67 % med HCV-genotyp 1 och 63 % < 12 år. Den inkluderade populationen bestod i huvudsak av barn med mild till måttlig hepatit C. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med Rebetol och pegylerat interferon alfa-2b noga göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8). Studieresultaten är sammanfattade i **tabell 6**.

Tabell 6. Bestående virologiskt svar ($n^{a,b}$ (%)) hos tidigare obehandlade barn och ungdomar efter genotyp och behandlingsduration – alla försökspersoner $n=107$		
	24 veckor	48 veckor
Alla genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Svar på behandling definierades som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter behandling, nedre detektionsgräns = 125 IE/ml.

b: n = antal patienter som svarat på behandlingen/antal försökspersoner med angiven genotyp och tilldelad behandlingsduration.

c: Patienter med genotyp 3 och låg virusmängd ($< 600\,000$ IE/ml) gavs 24 veckors behandling medan de med genotyp 3 och hög virusmängd ($\geq 600\,000$ IE/ml) gavs 48 veckors behandling.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test) inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med Rebetol 15 mg/kg per dag plus interferon alfa-2b 3 MIE/m² tre gånger i veckan under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. I de två multicenterprövningarna var det bestående virologiska svaret hos barn och ungdomar jämförbart med det hos vuxna (se **tabell 7**). Eftersom data saknas i de två multicenterprövningarna för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med Rebetol och interferon alfa-2b nogra göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8). Studieresultaten är summerade i **tabell 7**.

Tabell 7. Bestående virologiskt svar hos tidigare obehandlade barn och ungdomar	
	Rebetol 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m² 3 gånger i veckan
Respons, totalt ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

a. Definierad som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

Effektdata från långtidsbehandling

Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b

En fem år lång uppföljande observationsstudie inkluderade 94 barn med kronisk hepatit C efter behandling i en multicenterstudie. Sextiotre av dessa hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret (SVR) och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet 24 veckor efter avslutad 24- eller 48-veckorsbehandling med peginterferon alfa-2b och ribavirin. Åttiofem procent (80/94) av alla inkluderade försökspersoner och 86 % (54/63) av de med ett bestående svar hade fullföljt studien vid 5-årsperiodens slut. Inget barn med bestående svar fick relaps under 5-årsuppföljningen.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

En fem år lång observationsstudie inkluderade 97 barn med kronisk hepatit C efter behandling i de två tidigare nämnda multicenterstudierna. Sjuttio procent (68/97) av alla inkluderade individer fullföljde denna studie av vilka 75 % (42/56) hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet efter 24 veckor av 48-veckorsbehandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin efter avslutad behandling. Alla utom ett av barnen hade fortsatt bestående virusfrihet under långtidsuppföljningen efter fullföljd behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar efter 5 år är 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] för barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin. Dessutom behöll 98 % (51/52) med normala ALAT-nivåer vid uppföljningsvecka 24 normala ALAT-nivåer vid det sista besöket.

Bestående virusfrihet efter behandling av kronisk HCV med icke-pegylet interferon alfa-2b tillsammans med Rebetol resulterar i långtidseliminering av virus vilket medför utläkning av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Det utesluter emellertid inte att leverkomplikationer kan förekomma hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en singeldos, crossover-studie av ribavirin hos friska vuxna försökspersoner konstaterades att formuleringarna, kapsel och oral lösning, var bioekvivalenta.

Absorption

Ribavirin absorberas snabbt efter oral administrering av en singeldos (medelvärde på $T_{max} = 1,5$ timmar), följt av en snabb distribution och förlängda elimineringsfaser (halveringstiderna för absorption, distribution och eliminering vid singeldos är 0,05, 3,73 respektive 79 timmar). Absorptionen är omfattande med ungefär 10 % av en radioaktivt märkt dos utsöndrad i feces. Den absoluta biotillgängligheten är emellertid ungefär 45 % - 65 %, vilket förefaller bero på förstapassage metabolism. Det finns ett linjärt samband mellan dos och AUC_{0-t} efter singeldoser av 200-1 200 mg ribavirin. Distributionsvolymen är ungefär 5 000 l. Ribavirin binder inte till plasmaproteiner.

Distribution

Ribavirintransport i icke-plasma kompartment har studerats mest omfattande i röda blodkroppar och har påvisats ske främst via en e_s -typ ekvibrativ nukleosidtransportör. Denna typ av transportör finns på så gott som alla celltyper och kan svara för den höga distributionsvolymen för ribavirin. Förhållandet mellan ribavirinkoncentrationerna i helblod:plasma är ungefär 60:1. Överskottet av ribavirin i helblod föreligger som ribavirinnukleotider sekvstrerade i erythrocyter.

Metabolism

Ribavirin har två metaboliseringsvägar: 1) en reversibel fosforyleringsväg; 2) en nedbrytningsväg som involverar deribosylering och amidhydrolys som ger en triazolkarboxylsyrametabolit. Både ribavirin och dess triazolkarboxamid- och triazolkarboxylsyrametaboliter utsöndras även renalt.

Ribavirin har visat sig ge hög inter- och intraindividuell farmakokinetisk variabilitet efter orala singeldoser (intraindividuell variabilitet på ungefär 30 % för både AUC och C_{max}) vilket kan bero på hög förstapassage metabolism och överflyttning inom och mellan blodkompartiment.

Eliminering

Vid multipla doser ackumuleras ribavirin i stor utsträckning i plasma med en sexfaldig kvot mellan multipeldos och singeldos $AUC_{12\text{timmar}}$. Efter peroral dosering med 600 mg två gånger dagligen, uppnåddes "steady state" efter ungefär fyra veckor, med genomsnittliga plasmakoncentrationer på ungefär 2 200 ng/ml. Efter avslutad dosering var halveringstiden ungefär 298 timmar, vilket troligen avspeglar långsam eliminering från icke-plasma kompartment.

Överföring till sädesvätska

Överföring av ribavirin till sädesvätska har studerats. Koncentration av ribavirin i sädesvätska är cirka två gånger högre än i serum. Dock har systemisk exponering av en kvinnlig partner, efter samlag med en behandlad patient, beräknats och den förblir ytterst begränsad jämfört med terapeutisk plasmakoncentration av ribavirin.

Effekt av föda

Biotillgängligheten för en peroral singeldos ribavirin ökades vid samtidig administrering av en måltid med hög fetthalt (både AUC_{tf} och C_{max} ökade med 70 %). Det är möjligt att den ökade biotillgängligheten i denna studie berodde på en fördröjd passage av ribavirin eller förändrat pH. Den kliniska betydelsen av resultaten från denna studie med singeldoser är okänd. I den pivotala kliniska effektstudien instruerades patienterna att ta ribavirin med föda för att uppnå maximal plasmakoncentration av ribavirin.

Njurfunktion

Baserat på publicerade data så var farmakokinetiken för singeldoser av ribavirin förändrade (ökad AUC_{tf} och C_{max}) hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med kontrollpersoner (kreatininclearance > 90 ml/minut). Medelvärdet för AUC_{tf} var tre gånger högre hos personer med kreatininclearance mellan 10 och 30 ml/min jämfört med hos kontrollpersoner. Hos personer med kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min var AUC_{tf} dubbelt så högt jämfört med hos kontrollpersoner. Detta förefaller bero på en minskning av skenbart clearance hos dessa patienter. Ribavirinkoncentrationerna är i stort sett oförändrade av hemodialys.

Leverfunktion

Farmakokinetiken för singeldoser av ribavirin hos personer med mild, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering A, B eller C), är likartad den hos normala kontroller.

Pediatrik population

Rebetol i kombination med peginterferon alfa-2b

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Rebetol och peginterferon alfa-2b till barn och ungdomar med kronisk hepatit C har undersökts i en klinisk prövning. Hos barn och ungdomar som fått dosen 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{vecka}$ peginterferon alfa-2b, anpassad efter kroppsytta, förutsägs den beräknade logaritmerade exponeringskvoten under doseringsintervallen vara 58 % (90 % KI:141 - 177 %) högre än den som observerats hos vuxna som fått 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vecka}$. Farmakokinetiken för Rebetol (dosnormaliserad) i denna prövning var jämförbar med den som rapporterats i en tidigare studie med Rebetol i kombination med interferon alfa-2b hos barn och ungdomar samt vuxna patienter.

Rebetol i kombination med interferon alfa-2b

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av Rebetol kapslar och interferon alfa-2b till barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 8**. Farmakokinetiken för Rebetol och interferon alfa-2b (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

Tabell 8. Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av interferon alfa-2b och Rebetol kapslar givna till pediatrika patienter med kronisk hepatit C		
PARAMETER	Rebetol 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIE/m ² 3 gånger i veckan (n = 54)
T _{max} (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

*AUC₁₂ (ng.tim/ml) för Rebetol: AUC₀₋₂₄ (IE.tim/ml) för interferon alfa-2b

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ribavirin

Ribavirin är embryotoxiskt eller teratogent, eller både och, vid doser väsentligt under den rekommenderade humana dosen hos alla studerade djurarter. Missbildningar av skallen, gommen, ögonen, käken, extremiteterna, skelettet och magtarmkanalen noterades. Förekomsten och svårighetsgraden av teratogena effekter ökade vid upptrappning av dosen. Överlevnad av foster och avkomma reducerades.

I en toxicitetsstudie på juvenila råttor, visade foster behandlade med ribavirin 10, 25 och 50 mg/kg från postnatal dag 7 till dag 63 en dosrelaterad minskning i total tillväxt, vilket visades genom en följande lätt minskning i kroppsvikt, hjässa-koccyxlängd och benlängd. I slutet av återhämningsperioden var förändringar på sken- och lårben minimala även om de i allmänhet var statistiskt signifikanta jämfört med kontroller hos handjur vid samtliga doser och hos hondjur, som fick de två högsta doserna jämfört med kontrollerna. Inga histopatologiska effekter på ben observerades. Inga ribavirin-effekter observerades med avseende på kognitiv utveckling eller reproduktionsutveckling. Plasmakoncentrationerna erhållna hos råttfoster var lägre än plasmakoncentrationerna hos människa vid den terapeutiska dosen.

Erythrocyter utgör ett primärt mål för toxiciteten hos ribavirin i djurstudier. Anemi uppkommer kort efter att doseringen påbörjats, men är snabbt reversibel när behandlingen upphör.

I 3- och 6-månaders studier på mus för att undersöka ribavirin-inducerade effekter på testiklar och spermier uppkom avvikelser i sperma vid doser på 15 mg/kg och över. Dessa doser hos djur ger systemiska exponeringar väsentligt under de man uppnår hos människor vid terapeutiska doser. När behandlingen upphörde, erhöles i stort sett fullständig återhämtning från ribavirin-inducerad testikulär toxicitet inom en eller två spermatogenescykler (se avsnitt 4.6).

Genotoxicitetsstudier har visat att ribavirin utövar viss genotoxisk aktivitet. Ribavirin var aktivt i Balb/3T3 *in vitro* transformationstestet. Genotoxisk aktivitet observerades i muslymfomtestet och vid doser på 20-200 mg/kg i mikrokärntest på mus. Ett dominant letalt test på råttor var negativt, vilket tyder på att om mutationer uppkom hos råttor överfördes de inte genom manliga gameter.

Konventionella karcinogenicitetsstudier på gnagare med låga exponeringar jämfört med exponering hos människa vid terapeutiska förhållanden (faktor 0,1 hos råttor och 1 hos mus) visade inte på någon tumörinducerande effekt för ribavirin. I en 26 veckor lång karcinogenicitetsstudie med heterozygot p53 (+/-) musmodell gav ribavirin inte heller upphov till tumörer vid den maximalt tolererade dosen på 300 mg/kg (exponeringsfaktor i plasma ungefär 2,5 jämfört med exponering hos människa). Dessa studier tyder på att det är osannolikt att ribavirin har en karcinogen potential hos människa.

Ribavirin plus interferon

Ribavirin givet i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b orsakade inte några effekter som inte tidigare setts för någon av de aktiva substanserna ensam. Den främsta

behandlingsrelaterade förändringen var en reversibel mild till måttlig anemi vars svårighetsgrad var större än den som sågs med någon av de aktiva substanserna ensam.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Citronsyra, vattenfri
Natriumbensoat
Glycerol
Sackaros
Sorbitol, flytande (kristalliserande)
Propylenglykol
Renat vatten
Naturliga och artificiella bubbelgumsmakämnen

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Öppnad förpackning: Efter att flaskan öppnats ska lösningen användas inom en månad.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Rebetol oral lösning 100 ml är förpackad i 118 ml bärnstensfärgade glasflaskor (färgat EP typ IV glas, Ph Eur.).

Den barnsäkra kapsylen har inre och yttre polypropenskal.

Den 10 ml orala dossprutan består av en polyetencylinder med en vit polystyrenkolv. Sprutan är graderad i 0,5 ml steg från 1,5 ml till 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/107/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 januari 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 23 april 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats av hårda kapslar

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats av oral lösning

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

REBETOL – 84, 112, 140, 168 hårda kapslar

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rebetol 200 mg hårda kapslar
ribavirin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 200 mg ribavirin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

84 hårda kapslar
112 hårda kapslar
140 hårda kapslar
168 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/107/001 (84 hårda kapslar)
EU/1/99/107/005 (112 hårda kapslar)
EU/1/99/107/002 (140 hårda kapslar)
EU/1/99/107/003 (168 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rebetol 200 mg kapslar

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Inre läkemedelsförpackning (tryckförpackningsfolie)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rebetol 200 mg kapslar
ribavirin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Rebetol oral lösning 40 mg/ml****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rebetol 40 mg/ml oral lösning
ribavirin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml oral lösning innehåller 40 mg ribavirin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sorbitol, flytande (kristalliserande), sackaros.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

oral lösning

1 flaska med 100 ml

10 ml oral doseringspruta

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/107/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rebetol 40 mg/ml oral lösning

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Rebetol oral lösning 40 mg/ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rebetol 40 mg/ml oral lösning
ribavirin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml oral lösning innehåller 40 mg ribavirin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sorbitol, flytande (kristalliserande), sackaros.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

oral lösning
100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/107/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Rebetol 200 mg hårda kapslar ribavirin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rebetol är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Rebetol
3. Hur du använder Rebetol
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rebetol ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rebetol är och vad det används för

Rebetol innehåller den aktiva substansen ribavirin. Detta läkemedel hindrar förökningen av hepatit C-virus. Rebetol inte ska användas ensamt.

Beroende på vilken genotyp av hepatit C-virus du har kan läkaren välja att behandla dig med en kombination av detta läkemedel tillsammans med andra läkemedel. Beroende på om du tidigare behandlats eller inte behandlats för kronisk hepatit C-infektion kan det finnas ytterligare behandlingsrestriktioner. Läkaren kommer att rekommendera den bästa behandlingen.

Kombinationen av Rebetol och andra läkemedel används vid behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C (HCV).

Rebetol kan användas hos barn (i åldern 3 år och äldre) och ungdomar som inte har behandlats tidigare och som inte har svår leversjukdom.

För barn och ungdomar som väger mindre än 47 kg finns detta läkemedel i form av en oral lösning.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

2. Vad du behöver veta innan du använder Rebetol

Ta inte Rebetol

Ta inte Rebetol om något av följande gäller dig eller det barn som du har ansvar för.

Om du är osäker, **tala med läkare** eller **apotekspersonal** innan du tar Rebetol.

- är **allergisk** mot ribavirin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- är **gravid eller planerar att bli gravid** (Se avsnittet "Graviditet och amning").
- **ammor**.
- har haft ett allvarligt **hjärtproblem** under de senaste sex månaderna.
- har någon **blodsjukdom**, såsom anemi (lågt antal röda blodkroppar), talassemi, sicklecellanemi.

Påminnelse: Läs avsnittet ”Ta inte” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Det finns flera allvarliga biverkningar förknippade med kombinationsbehandling med ribavirin och (peg)interferon alfa. Dessa innefattar:

- Psykiska effekter och effekter på centrala nervsystemet (såsom depression, självmordstankar, självmordsförsök och aggressivt beteende etc). Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende
- Allvarliga ögonförändringar
- Tand- och tandköttbesvär: Tand- och tandköttbesvär har rapporterats hos patienter som får Rebetol i kombination med (peg)interferon alfa-2b. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du får denna reaktion ska du skölja munnen noggrant efteråt
- Oförmåga att uppnå full längd som vuxen kan förekomma hos vissa barn och ungdomar
- Ökning av hormon som påverkar sköldkörteln (TSH) hos barn och ungdomar

Barn och ungdomar

Om du ansvarar för ett barn och läkaren beslutar att inte vänta med kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b till vuxen ålder är det viktigt att beakta att denna kombinationsbehandling orsakar en tillväxthämning som kan vara bestående hos vissa patienter.

Dessutom har följande händelser inträffat hos patienter som tagit Rebetol:

Hemolys: Rebetol kan orsaka en nedbrytning av röda blodkroppar som leder till blodbrist vilket kan försämra din hjärtfunktion eller förvärra symtom på hjärtsjukdom.

Pancytopeni: Rebetol kan orsaka en minskning av mängden blodplättar, samt röda och vita blodkroppar vid användning i kombination med peginterferon.

Standardblodprover kommer att tas för att kontrollera blod, njur- och leverfunktion.

- Regelbundna tester av blodet kommer att göras för att hjälpa din läkare att veta om behandlingen fungerar.
- Beroende på resultatet av dessa tester kan din läkare ändra/anpassa antalet hårda kapslar du eller det barn som du har ansvar för ska ta, ordinera en annan förpackningsstorlek av detta läkemedel, och/eller ändra hur länge behandlingen ska pågå.
- Om du har eller utvecklar allvarliga njur- eller leverproblem kommer behandlingen avbrytas.

Sök **omedelbart** läkarvård om du under behandlingen utvecklar symtom på en allvarlig allergisk reaktion (som andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber).

Tala med läkare om du eller det barn du har ansvar för:

- är kvinna i **barnafödande** ålder (se avsnittet ”Graviditet och amning”).
- är **man** och din kvinnliga partner är i barnafödande ålder (se avsnittet ”Graviditet och amning”).
- tidigare haft ett **hjärttillstånd** eller har en hjärtsjukdom.
- har något annat **leverbesvär** utöver hepatit C-infektion.
- om du har **njurproblem**.
- har **hiv** (humant immunbristvirus) eller någon gång haft problem med immunförsvaret.

Läs bipacksedeln för (peg)interferon alfa för mer detaljerad information om dessa säkerhetsfrågor.

Påminnelse: Läs avsnittet ”Varningar och försiktighet” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med Rebetol innan du påbörjar kombinationsbehandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Om barnet väger mindre än 47 kg eller inte kan svälja finns Rebetol i form av en oral lösning.

Andra läkemedel och Rebetol

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller det barn som du har ansvar för tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta:

- azatioprin, ett läkemedel som dämpar ditt immunförsvar, som i kombination med Rebetol kan öka risken att utveckla allvarliga blodrubbingar.
- anti-humant immunbristvirus (HIV)-läkemedel-[omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (NRTI) och/eller kombinerad antiretroviral behandling (cART)]:
 - Att ta detta läkemedel i kombination med alfainterferon och anti-hiv läkemedel kan öka risken för mjölksyraacidosis, leversvikt och utveckling av blodrubbingar (minskat antal röda blodkroppar som transporterar syre, vissa vita blodkroppar som bekämpar infektioner och blodplättar som koagulerar blodet).
 - Med **zidovudin** eller **stavudin** är det inte fastställt om detta läkemedel kan ändra det sätt dessa läkemedel verkar på. Ditt blod kommer därför att testas regelbundet för att säkerställa att hiv-infektionen inte förvärras. Om den förvärras kommer din läkare att bestämma om din behandling med Rebetol behöver ändras. Därutöver kan patienter som behandlas med **zidovudin** och **ribavirin** i kombination med **alfainterferon** riskera att utveckla anemi (lågt antal röda blodkroppar). Därför rekommenderas inte användning av zidovudin och ribavirin i kombination med alfainterferon.
 - På grund av risken för mjölksyraacidosis (ansamling av mjölksyra i kroppen) och bukspottkörtelinflammation, rekommenderas inte användning av **ribavirin och didanosin** och användning av **ribavirin och stavudin** ska undvikas.
 - För patienter som är samtidigt infekterade med HCV/hiv, får cART och har långt framskriden leversjukdom finns risken att leverfunktionen förvärras. Tillägg av behandling med ett alfainterferon ensamt eller i kombination med ribavirin kan öka den risken i denna patientgrupp.

Påminnelse: Läs avsnittet ”Andra läkemedel ” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med Rebetol innan du påbörjar kombinationsbehandling med detta läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är **gravid** ska du inte använda detta läkemedel. Detta läkemedel kan vara mycket skadligt för din ofödda baby (fostret).

Både kvinnor och män måste vidta **speciella försiktighetsåtgärder** i sitt sexuella samliv om det finns möjlighet att graviditet inträffar:

- **Flicka** eller **kvinn**a i fertil ålder:
Du måste visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du bör diskutera detta med din läkare.
- **Män**
Du ska inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte **använder kondom**. Detta minskar risken att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du eller din kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under tiden du tar Rebetol och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du bör diskutera detta med din läkare (se avsnittet ”Ta inte Rebetol”).

Om du är kvinna och **amm**ar ska du inte använda detta läkemedel. Avbryt amningen innan du börjar ta detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel påverkar inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Andra läkemedel som används i kombination med Rebetol kan emellertid ha en viss påverkan på din förmåga att köra och använda maskiner. Kör därför inte bil eller använd maskiner om du blir trött, dåsig eller förvirrad av denna behandling.

Rebetol innehåller laktos

Varje kapsel innehåller en liten mängd **laktos**.

Om din läkare har talat om för dig att du **inte tål vissa sockerarter**, ska du diskutera med din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du använder Rebetol

Generell information om hur du tar detta läkemedel:

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta inte mer än den dos som rekommenderats och ta läkemedlet under den tid som det ordinerats.

Din läkare har bestämt den korrekta dosen av detta läkemedel baserat på hur mycket du eller det barn som du har ansvar för väger.

Vuxna

Den rekommenderade dosen av Rebetol och behandlingens varaktighet beror på patientens vikt och på de läkemedel som används i kombination.

Användning för barn och ungdomar

Dosering till barn äldre än 3 år och ungdomar beror på hur mycket personen väger och på de läkemedel som används i kombination. Den rekommenderade dosen av Rebetol som används i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b visas i tabellen nedan.

Rebetoldosen baseras på kroppsvikt vid kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos barn äldre än 3 år och ungdomar		
Om barnet/ungdomen väger (kg)	Vanlig daglig Rebetoldos	Antal 200 mg kapslar
47 – 49	600 mg	1 kapsel på morgonen och 2 kapslar på kvällen
50 – 65	800 mg	2 kapslar på morgonen och 2 kapslar på kvällen
> 65	Se vuxendos	

Ta din ordinerade dos genom munnen tillsammans med vatten och samtidigt med din måltid. Tugga inte de hårda kapslarna. För barn eller ungdomar som inte kan svälja hårda kapslar finns det en oral lösning av detta läkemedel.

Påminnelse: Detta läkemedel används i kombination med andra läkemedel för behandling av hepatit C-virus infektion. För fullständig information, läs avsnittet ”Hur du tar” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med Rebetol.

Om du har tagit för stor mängd av Rebetol

Berätta för läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Rebetol

Ta/ge den missade dosen så snart som möjligt under samma dag. Om en hel dag har gått, rådgör med din läkare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. Eventuella biverkningar

Läs avsnittet ”Eventuella biverkningar” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med Rebetol.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel i kombination med andra läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Meddela omedelbart din läkare om du märker att någon av följande biverkningar uppstår vid kombinationsbehandling med andra läkemedel:

- bröstsmärta eller ihållande hosta, förändringar av hur ditt hjärta slår, svimning,
- förvirring, depression, självmordstankar eller aggressivt beteende, självmordsförsök, tankar på att hota andra till livet,
- domningar eller stickande känsla,
- svårigheter med sömn eller tankeförmåga eller koncentration,
- svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföringen eller urinen, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan,
- smärtsam eller besvärlig urinering,
- svåra blödningar från näsan,
- feber eller frossa som uppstår efter ett par veckors behandling,
- problem med din syn eller hörsel,
- svåra hudutslag eller svår rodnad.

Följande biverkningar har rapporterats vid kombinationsbehandling med hårda kapslar av detta läkemedel och en alfainterferon-produkt **hos vuxna**:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskat antal röda blodkroppar (vilket kan orsaka trötthet, andfäddhet och yrsel), minskning av vissa vita blodkroppar (vilket gör dig mer mottaglig för olika infektioner),
- koncentrationssvårigheter, känsla av oro eller nervositet, humörsvängningar, depression eller irritabilitet, trötthetskänsla, svårigheter att somna eller att sova,
- hosta, muntorrhet, inflammation i svalget (halsont),
- diarré, yrsel, feber, influensaliknande symtom, huvudvärk, illamående, frossa, virusinfektion, kräkningar, svaghet,
- nedsatt aptit, viktnedgång, buksmärta,
- torr hud, irritation, håravfall, klåda, muskelsmärta, muskelvärk, smärta i leder och muskler, utslag.

Vanliga rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Minskat antal trombocyter (som är involverade i koagulationen), vilket kan orsaka blåmärken och spontana blödningar, minskat antal vita blodkroppar s.k. lymfocyter som hjälper till att bekämpa infektioner, minskad sköldkörtelaktivitet (som kan få dig att känna dig trött, deprimerad, göra att du blir känslig för kyla och andra symtom), överskott av socker och urinsyra (som vid gikt) i blodet, låga kalciumnivåer i blodet, allvarlig anemi,
- svamp- eller bakterieinfektioner, gråtande, upprördhet, minnesförlust, försämrat minne, nervositet, onormalt beteende, aggressivt beteende, ilska, förvirringskänsla, intresselöshet, psykisk störning, humörförändringar, ovanliga drömmar, önskan att vilja skada sig själv, sömnlighet, sömnproblem, frånvaro av lust eller förmåga till sex, svindel (känsla av rotation),
- dimsyn eller onormal syn, irritation eller smärta eller infektion i ögonen, torra eller rinnande ögon, hörsel- eller röstförändringar, öronsusningar, öroninfektion, öronvärk, munsår (herpes

- simplex), smakförändringar, smakförlust, blödande tandkött eller sår i munnen, brännande känsla på tungan, öm tunga, inflammerat tandkött, tandproblem, migrän, luftvägsinfektioner, bihåleinflammation, näsblödningar, torrhosta, snabb eller försvårad andning, täppt eller rinnande näsa, törst, tandsjukdom
- blåsljud (onormala ljud från hjärtslagen), smärta eller obehag i bröstkorgen, svimningskänsla, sjukdomskänsla, vallningar, ökad svettning, värmeintolerans och ymnig svettning, lågt eller högt blodtryck, hjärtklappning (bultande hjärtslag), snabba hjärtslag,
 - uppblåsthet, förstoppning, magbesvär, tarmgaser (flatulens), ökad aptit, tarmirritation, irritation i prostatakörteln, gulsot (gulaktig hud), lös avföring, smärta på höger sida av revbenen, förstora lever, orolig mage, frekvent behov att urinera, urinera mer än vanligt, urinvägsinfektion, onormal urin,
 - svår, oregelbunden eller utebliven menstruation, onormalt kraftiga och långa menstruationsperioder, smärtsam menstruation, besvär från äggstockarna eller slidan, bröstsmärta, erektionsproblem,
 - onormal hårstruktur, akne, artrit, blåmärken, eksem (inflammerad, röd, kliande och torr hud möjligen med vätskande sår), näselfeber, ökad eller minskad känslighet för beröring, nagelbesvär, muskelryckningar, domningar eller stickande känsla, smärta i en arm eller ett ben, smärta i leder, darrande händer, psoriasis, svullna händer och anklar, känslighet för solljus, upphöjda hudutslag, hudrodnad eller hudbesvär, ansiktssvullnad, svullna körtlar (svullna lymfkörtlar), spända muskler, tumör (ospecificerad), ostadig gång, vätskebrist.

Mindre vanliga rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- att höra och se bilder som inte finns,
- hjärtattack, panikattack,
- överkänslighetsreaktion mot läkemedlet,
- bukspottkörtelinflammation, bensmärta, diabetes mellitus,
- muskelsvaghet.

Sällan rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- kramper,
- lunginflammation,
- reumatoid artrit, njurproblem,
- mörk eller blodig avföring, intensiv buksmärta,
- sarkoidos (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, värkande och svullna leder, hudförändringar och svullna körtlar),
- inflammation i kärlvägg.

Mycket sällan rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- självmord,
- stroke (cerebrovaskulära händelser).

Ingen känd biverkningsfrekvens (förekommer hos ett okänt antal användare):

- tankar på att hota andra till livet,
- mani (överdriven eller ogrundad entusiasm),
- perikardit (inflammation i hjärtsäcken), hjärtsäcksutgjutning (vätskeansamling som utvecklas mellan hjärtsäcken och själva hjärtat),
- färgförändring av tungan.

Biverkningar hos barn och ungdomar

Följande biverkningar har rapporterats vid kombinationsbehandling med detta läkemedel och en interferon alfa-2b-produkt **hos barn och ungdomar**:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskat antal röda blodkroppar (vilket kan orsaka trötthet, andfäddhet och yrsel), minskning av vissa vita blodkroppar (vilket gör dig mer mottaglig för olika infektioner),

- minskad sköldkörtelaktivitet (som kan få dig att känna dig trött, deprimerad, göra att du blir känslig för kyla och andra symtom),
- depression eller irritabilitet, känna sig magsjuk, sjukdomskänsla, humörsvängningar, trötthetskänsla, svårigheter att somna eller att sova, virusinfektion, svaghet,
- diarré, yrsel, feber, influensaliknande symtom, huvudvärk, nedsatt eller ökad aptit, viktminskning, minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt), smärta på höger sida av revbenen, inflammation i svalget (halsont), frossa, buksmärta, kräkningar,
- torr hud, håravfall, irritation, klåda, muskelsmärta, muskelvärk, smärta i leder och muskler, utslag.

Vanliga rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- minskat antal trombocyter, celler som är involverade i koagulationen (det kan orsaka blåmärken och spontana blödningar),
- överskott av fetter (triglycerider) i blodet, överskott av urinsyra (som vid gikt) i blodet, ökad sköldkörtelaktivitet (som kan göra att du blir nervös, inte tål värme och svettas mycket, går ner i vikt, får hjärtklappning, darrar),
- upprördhet, ilska, aggressivt beteende, beteendestörningar, koncentrationssvårigheter, känslomässig instabilitet, svimningar, känsla av oro eller nervositet, köldkänsla, förvirringskänsla, rastlöshetskänsla, trötthetskänsla, brist på intresse och uppmärksamhet, humörsvängningar, smärta, dålig sömnkvalité, sömngång, självmordsförsök, sömnproblem, ovanliga drömmar, önskan att skada sig själv,
- bakterieinfektioner, förkylningar, svampinfektioner, onormal syn, torra eller rinnande ögon, öroninfektioner, irritation eller smärta eller infektion i ögonen, smakförändring, röstförändringar, munsår, hosta, inflammerat tandkött, näsblod, irritation i näsan, smärta i munnen, inflammation i svalget (halsont), snabb andning, luftvägsinfektioner, flagande läppar och självsprickor i mungiporna, andfåddhet, bihåleinflammation, nysningar, sår i munnen, öm tunga, täppt eller rinnande näsa, ont i halsen, tandvärk, problem med tänderna (inklusive varbildning), svindel (känsla av rotation), svaghet,
- smärta i bröstkorgen, värmevallningar, hjärtklappning (bultande hjärtslag), snabba hjärtslag,
- leverfunktionsstörningar,
- sura uppstötningar, ryggsmärtor, sängvätning, förstoppning, problem med magen eller ändtarmen, inkontinens, ökad aptit, inflammation i mag- eller tarmslemhinnan, orolig mage, lös avföring,
- urineringsproblem, urinvägsinfektion,
- svår, oregelbunden eller utebliven menstruation, onormalt kraftiga och långa menstruationsperioder, problem från slidan, inflammation i slidan, smärta i testiklarna, utveckling av manliga kroppsdrag,
- akne, blåmärken, eksem (inflammerad, röd, kliande och torr hud möjligen med vätskande sår), ökad eller minskad känslighet för beröring, ökad svettning, ökade muskelrörelser, spända muskler, smärta i extremiteterna, nagelbesvär, domningar eller stickande känsla, blek hud, utslag med upphöjda fläckvisa förändringar, darriga händer, hudrodnad eller hudbesvär, missfärgning av huden, hud känslig för solljus, hudsår, svullnad på grund av ansamling av vatten, svullna körtlar (svullna lymfkörtlar), darrningar, tumör (ospecificerad).

Mindre vanliga rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- onormalt beteende, känslomässiga störningar, rädsla, mardrömmar,
- blödningar i slemhinnorna som täcker den inre ytan av ögonlocken, dimsyn, dåsighet, ljuskänslighet, kliande ögon, ansiktssmärta, inflammerat tandkött,
- bröstkorgsbesvär, svårighet att andas, infektion i lungorna, obehag från näsan, lunginflammation, väsande/pipande andning,
- lågt blodtryck,
- förstorad lever,
- smärftfulla menstruationer,
- kliande ändtarmsöppning (springmask eller spolmask), utslag med blåsor (bältros), minskad känslighet för beröring, muskelryckningar, smärta på huden, blekhet, flagnande hud, rodnad, svullnad.

Försök att skada sig själv har även rapporterats hos vuxna, barn och ungdomar.

Detta läkemedel i kombination med en alfainterferon-produkt kan även orsaka:

- aplastisk anemi, brist på röda blodkroppar (ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar); detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet,
- vanföreställningar,
- övre och nedre luftvägsinfektion,
- inflammation i bukspottkörteln,
- svåra hudutslag som kan vara förenade med blåsor i munnen, näsan, ögonen eller andra slemhinnor (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom), toxisk epidermal nekrolys (blåsor och fjällning av övre hudlagret).

Följande andra biverkningar har också rapporterats då behandling med detta läkemedel kombineras med en alfa-interferonprodukt:

- onormala tankar, hörsel- eller synhallucinationer, ändrat mentalt tillstånd, desorientering,
- angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller svalg som kan medföra svårigheter att svälja eller andas),
- Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, huden och membranerna i öronen, hjärnan och ryggmärgen),
- bronkokonstriktion och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion i hela kroppen), ihållande hosta,
- ögonproblem inklusive skador på näthinnan, förträngning av näthinneartären, inflammation av synnerven, svullnad av ögat och bomullsexsudat (vita fläckar på näthinnan),
- förstorad buk, halsbränna, besvär med tarmrörelser eller smärtsamma tarmrörelser,
- akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), blåmärken, intensiv smärta i en extremitet, benet eller låret, förlorad rörelsevidd, stelhet, sarkoidos (en sjukdom som karaktäriseras av ihållande feber, viktminskning, ledsmärta och -svullnad, hudskador och svullna körtlar).

Detta läkemedel i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b kan även förorsaka:

- mörk, grumlig eller onormalt färgad urin,
- andningssvårigheter, förändrade hjärtslag, bröstsmärta, smärta i nedre delen av vänster arm, smärta i käken,
- medvetandeförlust,
- förlorad förmåga till användning av ansiktsmuskler, hängande eller försvagade ansiktsmuskler, känselbortfall,
- synförlust.

Du eller din vårdnadshavare ska tala med läkare omedelbart om du får någon av dessa biverkningar.

Om du är vuxen och är infekterad med både HCV/hiv och får anti-hiv behandling, kan tillägg av detta läkemedel och peginterferon alfa öka risken för försämrad leverfunktion (kombinerad antiretroviral behandling (cART)) och öka risken för mjölksyraacidosis, leversvikt och utveckling av onormala blodvärden (minskning av antalet röda blodkroppar, som transporterar syre, vissa vita blodkroppar som bekämpar infektioner och blodkroppar som koagulerar och som kallas trombocyter) (NRTI).

Hos patienter med samtidig HCV- och hiv-infektion som får cART, har följande övriga biverkningar förekommit med kombinationen Rebetol hårda kapslar och peginterferon alfa-2b (inte listade ovan som biverkningar hos vuxna):

- minskad aptit,
- ryggsmärta,
- minskning i antal CD4-lymfocyter,
- störd ämnesomsättning av fett,
- leverinflammation,

- smärta i extremiteter,
- infektion i munnen orsakad av candidasvampar (muntorsk),
- onormala laboratorievärden för blodet.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rebetol ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Använd inte detta läkemedel om du märker någon förändring i de hårda kapslarnas utseende utan att rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ribavirin 200 mg.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat (40 mg), kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat. Kapselhöljet innehåller gelatin, titandioxid. Kapseltrycket innehåller schellack, propylenglykol, ammoniumhydroxid, färgämne (E 132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel är en vit, ogenomskinlig, hård kapsel med tryck i blått bläck.

Detta läkemedel finns tillgänglig i olika förpackningsstorlekar innehållande 84, 112, 140 eller 168 kapslar à 200 mg som ska sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Din läkare kommer att ordinera den förpackningsstorlek som är bäst för dig.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

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

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

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

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

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

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

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

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

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

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Rebetol 40 mg/ml oral lösning ribavirin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rebetol är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Rebetol
3. Hur du använder Rebetol
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rebetol ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Den här bipacksedeln innehåller information för barn och ungdomar (3 till och med 17 år gamla) eller för deras föräldrar eller vårdnadshavare.

1. Vad Rebetol är och vad det används för

Rebetol innehåller den aktiva substansen ribavirin. Detta läkemedel hindrar förökningen av hepatit C-virus. Rebetol inte ska användas ensamt.

Kombinationen av Rebetol och andra läkemedel används vid behandling av patienter med kronisk hepatit C (HCV).

Rebetol kan användas hos barn (i åldern 3 år och äldre) och ungdomar som inte har behandlats tidigare och som inte har svår leversjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du använder Rebetol

Ta inte Rebetol

Ta inte Rebetol om något av följande gäller dig eller det barn som du har ansvar för.

Om du är osäker, **tala med läkare** eller **apotekspersonal** innan du tar Rebetol.

- är **allergisk** mot ribavirin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- är **gravid eller planerar att bli gravid** (Se avsnittet "Graviditet och amning").
- **ammor**.
- har haft ett allvarligt **hjärtproblem** under de senaste sex månaderna.
- har någon **blodsjukdom**, såsom anemi (lågt antal röda blodkroppar), talassem, sicklecellanemi.

Påminnelse: Läs avsnittet "Ta inte" i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Det finns flera allvarliga biverkningar förknippade med kombinationsbehandling med ribavirin och (peg)interferon alfa. Dessa innefattar:

- Psykiska effekter och effekter på centrala nervsystemet (såsom depression, självmordstankar, självmordsförsök och aggressivt beteende etc). Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende
- Allvarliga ögonförändringar
- Tand- och tandköttbesvär: Tand- och tandköttbesvär har rapporterats hos patienter som får Rebetol i kombination med (peg)interferon alfa-2b. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du får denna reaktion ska du skölja munnen noggrant efteråt
- Oförmåga att uppnå full längd som vuxen kan förekomma hos vissa barn och ungdomar
- Ökning av hormon som påverkar sköldkörteln (TSH) hos barn och ungdomar

Barn och ungdomar

Om du ansvarar för ett barn och läkaren beslutar att inte vänta med kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b till vuxen ålder är det viktigt att beakta att denna kombinationsbehandling orsakar en tillväxthämning som kan vara bestående hos vissa patienter.

Dessutom har följande händelser inträffat hos patienter som tagit Rebetol:

Hemolys: Rebetol kan orsaka en nedbrytning av röda blodkroppar som leder till blodbrist vilket kan försämra din hjärtfunktion eller förvärra symtom på hjärtsjukdom.

Pancytopeni: Rebetol kan orsaka en minskning av mängden blodplättar, samt röda och vita blodkroppar vid användning i kombination med peginterferon.

Standardblodprover kommer att tas för att kontrollera blod, njur- och leverfunktion.

- Regelbundna tester av blodet kommer att göras för att hjälpa din läkare att veta om behandlingen fungerar.
- Beroende på resultatet av dessa tester kan din läkare ändra/anpassa antalet hårda kapslar du eller det barn som du har ansvar för ska ta, ordinera en annan förpackningsstorlek av detta läkemedel, och/eller ändra hur länge behandlingen ska pågå.
- Om du har eller utvecklar allvarliga njur- eller leverproblem kommer behandlingen avbrytas.

Sök **omedelbart** läkarvård om du under behandlingen utvecklar symtom på en allvarlig allergisk reaktion (som andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber).

Tala med läkare om du eller det barn du har ansvar för:

- är kvinna i **barnafödande** ålder (se avsnittet ”Graviditet och amning”).
- är **man** och din kvinnliga partner är i barnafödande ålder (se avsnittet ”Graviditet och amning”).
- tidigare haft ett **hjärttillstånd** eller har en hjärtsjukdom.
- har något annat **leverbesvär** utöver hepatit C-infektion.
- om du har **njurproblem**.
- har **hiv** (humant immunbristvirus) eller någon gång haft problem med immunförsvaret.

Läs bipacksedeln för (peg)interferon alfa för mer detaljerad information om dessa säkerhetsfrågor.

Påminnelse: Läs avsnittet ”Varningar och försiktighet” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med Rebetol innan du påbörjar kombinationsbehandlingen.

Andra läkemedel och Rebetol

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller det barn som du har ansvar för tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta:

- azatioprin, ett läkemedel som dämpar ditt immunförsvar, som i kombination med Rebetol kan öka risken att utveckla allvarliga blodrubbingar.
- anti-humant immunbristvirus (HIV)-läkemedel-[omvänt transkriptas av nukleosidanalogtyp (NRTI) och/eller kombinerad antiretroviral behandling (cART)]:
 - Att ta detta läkemedel i kombination med alfainterferon och anti-hiv läkemedel kan öka risken för mjölksyraacidosis, leversvikt och utveckling av blodrubbingar (minskat antal röda blodkroppar som transporterar syre, vissa vita blodkroppar som bekämpar infektioner och blodplättar som koagulerar blodet).
 - Med **zidovudin** eller **stavudin** är det inte fastställt om detta läkemedel kan ändra det sätt dessa läkemedel verkar på. Ditt blod kommer därför att testas regelbundet för att säkerställa att hiv-infektionen inte förvärras. Om den förvärras kommer din läkare att bestämma om din behandling med Rebetol behöver ändras. Därutöver kan patienter som behandlas med **zidovudin** och **ribavirin** i kombination med **alfainterferon** riskera att utveckla anemi (lågt antal röda blodkroppar). Därför rekommenderas inte användning av zidovudin och ribavirin i kombination med alfainterferon.
 - På grund av risken för mjölksyraacidosis (ansamling av mjölksyra i kroppen) och bukspottkörtelinflammation, rekommenderas inte användning av **ribavirin** och **didanosin** och användning av **ribavirin** och **stavudin** ska undvikas.
 - För patienter som är samtidigt infekterade med HCV/hiv, får cART och har långt framskriden leversjukdom finns risken att leverfunktionen förvärras. Tillägg av behandling med ett alfainterferon ensamt eller i kombination med ribavirin kan öka den risken i denna patientgrupp.

Påminnelse: Läs avsnittet ”Andra läkemedel ” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med Rebetol innan du påbörjar kombinationsbehandling med detta läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är **gravid** ska du inte använda detta läkemedel. Detta läkemedel kan vara mycket skadligt för din ofödda baby (fostret).

Både kvinnor och män måste vidta **speciella försiktighetsåtgärder** i sitt sexuella samliv om det finns möjlighet att graviditet inträffar:

- **Flicka** eller **kvinn**a i fertil ålder:
Du måste visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du bör diskutera detta med din läkare.
- **Män**
Du ska inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte **använder kondom**. Detta minskar risken att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du eller din kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under tiden du tar Rebetol och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du bör diskutera detta med din läkare (se avsnittet ”Ta inte Rebetol”).

Om du är kvinna och **ammar** ska du inte använda detta läkemedel. Avbryt amningen innan du börjar ta detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel påverkar inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Andra läkemedel som används i kombination med Rebetol kan emellertid ha en viss påverkan på din förmåga att köra och använda maskiner. Kör därför inte bil eller använd maskiner om du blir trött, dåsig eller förvirrad av denna behandling.

Rebetol innehåller sackaros och sorbitol

Detta läkemedel innehåller **sackaros och sorbitol**, som båda är ett slags socker. Om din läkare har talat om för dig att du **inte tål vissa sockerarter**, ska du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du använder Rebetol

Generell information om hur du tar detta läkemedel:

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta inte mer än den dos som rekommenderats och ta läkemedlet under den tid som det ordinerats.

Din läkare har bestämt den korrekta dosen av detta läkemedel baserat på hur mycket du eller det barn som du har ansvar för väger.

Användning för barn och ungdomar

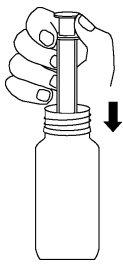
Dosering till barn äldre än 3 år och ungdomar beror på hur mycket personen väger och på de läkemedel som används i kombination. Den rekommenderade dosen av Rebetol som används i kombination med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b visas i tabellen nedan.

Rebetol oral lösning- Normaldos att använda tillsammans med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b till barn äldre än 3 år och ungdomar		
Om patienten väger så här många kg	Mät upp och ge denna dos	
	Morgondos	Kvällsdos
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. Mätning:

Du kan mäta dosen med den medföljande dossprutan

Dossprutan i plast består av två delar, en ogenomskinlig cylinder och en vit kolv som passar i cylindern. Kolven är markerad med 0,5 ml markeringar och startar vid 1,5 ml (högst upp på kolven) och slutar vid 10 ml.



A. För ner den hopsatta dossprutan i botten av flaskan med Rebetol lösning.



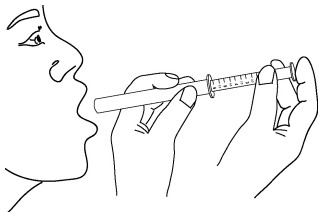
B. Medan spetsen hålls ner i vätskan, för upp kolven. Medan lösningen fyller sprutan kommer du att se talen på kolven gå upp såsom 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml osv

Påminnelse: Din doktor kan ha ändrat mängden baserat på nya provresultat.

C. För upp kolven tills du kan läsa det korrekta ml-tal för dosen som du mäter upp.

D. Ta ut sprutan ur flaskan och kontrollera att den korrekta mängden finns i botten på sprutan. Om du har för mycket eller för lite, försök igen tills du har den korrekta mängden.

2. Ta dosen:

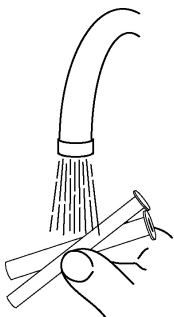


Försök att inte låta sprutan röra vid insidan av munnen.

Håll sprutan mot din mun och ge dosen i din mun (eller munnen på patienten du vårdar) genom att trycka in kolven.

Svälj dosen.

3. Skölj:



Om sprutan har rört vid insidan av munnen, skölj den med vatten innan den läggs tillbaka i flaskan igen.

Sprutan ska sköljas med vatten efter varje användning för att undvika klubbighet.

4. Ta all medicin:

Ta eller ge den förskrivna dosen via munnen på morgonen och kvällen i samband med en måltid.

Påminnelse: Detta läkemedel används i kombination med andra läkemedel för behandling av hepatit C-virus infektion. För fullständig information, läs avsnittet "Hur du tar" i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med Rebetol.

Om du har tagit för stor mängd av Rebetol

Berätta för läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Rebetol

Ta/ge den missade dosen så snart som möjligt under samma dag. Om en hel dag har gått, rådgör med din läkare. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

4. Eventuella biverkningar

Läs avsnittet ”Eventuella biverkningar” i bipacksedlarna för de andra läkemedlen som används i kombination med Rebetol.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel i kombination med andra läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

Meddela omedelbart din läkare om du märker att någon av följande biverkningar uppstår vid kombinationsbehandling med andra läkemedel:

- bröstsmärta eller ihållande hosta, förändringar av hur ditt hjärta slår, svimning,
- förvirring, depression, självmordstankar eller aggressivt beteende, självmordsförsök, tankar på att hota andra till livet,
- domningar eller stickande känsla,
- svårigheter med sömn eller tankeförmåga eller koncentration,
- svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföringen eller urinen, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan,
- smärtsam eller besvärlig urinering,
- svåra blödningar från näsan,
- feber eller frossa som uppstår efter ett par veckors behandling,
- problem med din syn eller hörsel,
- svåra hudutslag eller svår rodnad.

Barn och ungdomar

Följande biverkningar har rapporterats vid kombinationsbehandling med detta läkemedel och en interferon alfa-2b-produkt **hos barn och ungdomar**:

Mycket vanliga rapporterade biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskat antal röda blodkroppar (vilket kan orsaka trötthet, andfåddhet och yrsel), minskning av vissa vita blodkroppar (vilket gör dig mer mottaglig för olika infektioner),
- minskad sköldkörtelaktivitet (som kan få dig att känna dig trött, deprimerad, göra att du blir känslig för kyla och andra symtom),
- depression eller irritabilitet, känna sig magsjuk, sjukdomskänsla, humörsvängningar, trötthetskänsla, svårigheter att somna eller att sova, virusinfektion, svaghet,
- diarré, yrsel, feber, influensaliknande symtom, huvudvärk, nedsatt eller ökad aptit, viktminskning, minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt), smärta på höger sida av revbenen, inflammation i svalget (halsont), frossa, buksmärta, kräkningar,
- torr hud, håravfall, irritation, klåda, muskelsmärta, muskelsmärta, smärta i leder och muskler, utslag.

Vanliga rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- minskat antal trombocyter, celler som är involverade i koagulationen (det kan orsaka blåmärken och spontana blödningar),
- överskott av fetter (triglycerider) i blodet, överskott av urinsyra (som vid gikt) i blodet, ökad sköldkörtelaktivitet (som kan göra att du blir nervös, inte tål värme och svettas mycket, går ner i vikt, får hjärtklappning, darrar),
- upprördhet, ilska, aggressivt beteende, beteendestörningar, koncentrationssvårigheter, känslomässig instabilitet, svimningar, känsla av oro eller nervositet, köldkänsla, förvirringskänsla, rastlöshetskänsla, trötthetskänsla, brist på intresse och uppmärksamhet, humörsvängningar, smärta, dålig sömnkvalité, sömngång, självmordsförsök, sömnproblem, ovanliga drömmar, önskan att skada sig själv,
- bakterieinfektioner, förkylningar, svampinfektioner, onormal syn, torra eller rinnande ögon, öroninfektioner, irritation eller smärta eller infektion i ögonen, smakförändring, röstförändringar, munsår, hosta, inflammerat tandkött, näsblod, irritation i näsan, smärta i munnen, inflammation i svalget (halsont), snabb andning, luftvägsinfektioner, flagande läppar

- och självsprickor i mungiporna, andfåddhet, bihåleinflammation, nysningar, sår i munnen, öm tunga, täppt eller rinnande näsa, ont i halsen, tandvärk, problem med tänderna (inklusive varbildning), svindel (känsla av rotation), svaghet,
- smärta i bröstkorgen, värmevallningar, hjärtklappning (bultande hjärtslag), snabba hjärtslag,
 - leverfunktionsstörningar,
 - sura uppstötningar, ryggsmärtor, sömning, förstoppning, problem med magen eller ändtarmen, inkontinens, ökad aptit, inflammation i mag- eller tarmslemhinnan, orolig mage, lös avföring,
 - urineringsproblem, urinvägsinfektion,
 - svår, oregelbunden eller utebliven menstruation, onormalt kraftiga och långa menstruationsperioder, problem från slidan, inflammation i slidan, smärta i testiklarna, utveckling av manliga kroppsdrag,
 - akne, blåmärken, eksem (inflammation, röd, kliande och torr hud möjligen med vätskande sår), ökad eller minskad känslighet för beröring, ökad svettning, ökade muskelrörelser, spända muskler, smärta i extremiteterna, nagelbesvär, domningar eller stickande känsla, blek hud, utslag med upphöjda fläckvisa förändringar, darriga händer, hudrodnad eller hudbesvär, missfärgning av huden, hud känslig för solljus, hudsår, svullnad på grund av ansamling av vatten, svullna körtlar (svullna lymfkörtlar), darrningar, tumör (ospecificerad).

Mindre vanliga rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- onormalt beteende, känslomässiga störningar, rädsla, mardrömmar,
- blödningar i slemhinnorna som täcker den inre ytan av ögonlocken, dimsyn, dåsighet, ljuskänslighet, kliande ögon, ansiktssmärta,
- bröstkorgsbesvär, svårighet att andas, infektion i lungorna, obehag från näsan, lunginflammation, väsande/pipande andning,
- lågt blodtryck,
- förstörd lever,
- smärftulla menstruationer,
- kliande ändtarmsöppning (springmask eller spolmask), utslag med blåsor (bältros), minskad känslighet för beröring, muskelryckningar, smärta på huden, blekhet, flagnande hud, rodnad, svullnad.

Vuxna

Dessutom har följande *biverkningar* inträffat vid kombinationsbehandling med detta läkemedel och en alfainterferon-produkt hos **vuxna men inte hos barn**:

Vanliga rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- minskning av vissa vita blodkroppar s.k. leukocyter som hjälper till att bekämpa infektioner, högt blodsocker, låg kalciumhalt i blodet,
- minnesförlust, gråtande, blödande tandkött, svimningskänsla, ilska, försämrat minne, psykisk störning,
- blåsljud (onormala ljud från hjärtslagen), andningssvårigheter, lågt eller högt blodtryck,
- dimsyn, hörsel förändringar, öronsusningar, öronvärk, uppblåsthet, brännande känsla på tungan, smakförändringar, smakförlust, muntorrhet, migrän, torrhosta, törst,
- onormal urinering, frekvent behov att urinera,
- tarmirritation, irritation i prostatakörteln, tarmgaser (flatulens),
- gulsot (gulaktig hud),
- besvär från äggstockarna, bröstsmärta, frånvaro av sexlust eller oförmåga till sex, erektionsproblem,
- onormal hårstruktur, artrit, psoriasis, muskelryckningar, svullna händer och anklar, ansiktssvullnad, ostadig gång, vätskebrist.

Mindre vanliga rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- att höra och se bilder som inte finns,
- hjärtattack, panikattack,
- överkänslighetsreaktion mot läkemedlet,

- bukspottkörtelinflammation, bensmärta, diabetes mellitus,
- muskelsvaghet.

Sällan rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- kramper,
- lunginflammation,
- reumatoid artrit, njurproblem,
- mörk eller blodig avföring, intensiv buksmärta,
- sarkoidos (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktminskning, värkande och svullna leder, hudförändringar och svullna körtlar),
- inflammation i kärlvägg.

Mycket sällan rapporterade biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- självmord,
- stroke (cerebrovaskulära händelser).

Ingen känd biverkningsfrekvens (förekommer hos ett okänt antal användare):

- tankar på att hota andra till livet,
- mani (överdriven eller ogrundad entusiasm),
- perikardit (inflammation i hjärtsäcken), hjärtsäcksutgjutning (vätskeansamling som utvecklas mellan hjärtsäcken och själva hjärtat),
- färgförändring av tungan.

Försök att skada sig själv har även rapporterats hos vuxna, barn och ungdomar.

Detta läkemedel i kombination med en alfainterferon-produkt kan även orsaka:

- aplastisk anemi, brist på röda blodkroppar (ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar); detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet,
- vanföreställningar,
- övre och nedre luftvägsinfektion,
- inflammation i bukspottkörteln,
- svåra hudutslag som kan vara förenade med blåsor i munnen, näsan, ögonen eller andra slemhinnor (erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom), toxisk epidermal nekrolys (blåsor och fjällning av övre hudlagret).

Följande andra biverkningar har också rapporterats då behandling med detta läkemedel kombineras med en alfa-interferonprodukt:

- onormala tankar, hörsel- eller synhallucinationer, ändrat mentalt tillstånd, desorientering,
- angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller svalg som kan medföra svårigheter att svälja eller andas),
- Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, huden och membranerna i öronen, hjärnan och ryggmärgen),
- bronkokonstriktion och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion i hela kroppen), ihållande hosta,
- ögonproblem inklusive skador på näthinna, förträngning av näthinneartären, inflammation av synnerven, svullnad av ögat och bomullsexsudat (vita fläckar på näthinna),
- förstörd buk, halsbränna, besvär med tarmrörelser eller smärtsamma tarmrörelser,
- akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelfeber), blåmärken, intensiv smärta i en extremitet, benet eller låret, förlorad rörelsevidd, stelhet, sarkoidos (en sjukdom som karaktäriseras av ihållande feber, viktminskning, ledsmärta och -svullnad, hudskador och svullna körtlar).

Detta läkemedel i kombination med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b kan även förorsaka:

- mörk, grumlig eller onormalt färgad urin,

- andningssvårigheter, förändrade hjärtslag, bröstsmärta, smärta i nedre delen av vänster arm, smärta i käken,
- medvetandeförlust,
- förlorad förmåga till användning av ansiktsmuskler, hängande eller försvagade ansiktsmuskler, känselbortfall,
- synförlust.

Du eller din vårdnadshavare ska tala med läkare omedelbart om du får någon av dessa biverkningar

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rebetol ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad. När flaskan öppnats kan lösningen användas i 1 månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Använd inte detta läkemedel om du märker någon förändring i lösningens utseende utan att rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ribavirin 40 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, vattenfri citronsyra, natriumbensoat, glycerol, sackaros, flytande (kristalliserande) sorbitol, propylenglykol, renat vatten, naturliga och artificiella bubbelgumsmakämnen

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Denna lösning är förpackad i en 118 ml stor bärnstensfärgad flaska som innehåller 100 ml oral lösning.

En 10 ml doseringspruta är bifogad för att mäta upp dosen.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

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

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

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

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

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

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

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

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

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

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.