

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rebetol 200 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af ríðavírini.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 40 mg af af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki)

Hvít, ógegnsett og merkt með bláu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rebetol er ætlað til samsettrar notkunar með öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Rebetol er ætlað til samsettrar notkunar með öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C hjá börnum (börn 3 ára og eldri og unglíngar) sem ekki hafa fengið meðferð áður og eru ekki með lifrabílu (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir, sem er reyndur í meðferð langvinnrar lifrabólgu C, skal hefja meðferðina og stjórna henni.

Skammtar

Nota skal Rebetol í samsettri meðferð eins og lýst er í kafla 4.1. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Rebetol varðandi viðbótar upplýsingar um ávísun þeirra lyfja og frekari skömmtunarráðleggingar og samhliðagjöf með Rebetol.

Gefa skal Rebetol-hylki til inntöku í tveimur aðskildum skömmtum (að morgni og að kvöldi) með mat.

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur og meðferðarlengd með Rebetol er háð þyngd sjúklings og lyfinu sem notað er samhliða. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Rebetol.

Í þeim tilfellum þar sem engin ákveðin ráðlegging á skömmtun liggur fyrir skal nota eftirfarandi skammt: Þyngd sjúklings: < 75 kg = 1.000 mg og > 75 kg = 1.200 mg.

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum yngri en 3 ára.

Athugið: Varðandi sjúklinga, sem veiga < 47 kg eða sem geta ekki gleypst hylki er vísað til samantektar á eiginleikum Rebetol 40 mg/ml mixtúru, lausn.

Skömmtun Rebetol fyrir börn og unglunga fer eftir líkamsþyngd sjúklings. Til dæmis er skömmtunin samkvæmt líkamsþyngd sem notuð er með inerferon alfa 2b eða peginterferoni alfa 2b sýnd í **töflu 1**. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Rebetol þar sem sumar samsettar meðferðir fylgja ekki Rebetol skömmtunarleiðbeiningunum sem eru sýndar í **töflu 1**.

Tafla 1 Rebetol-skammtar miðaðir við þyngd í samsettri meðferð með interferon alfa 2b eða peginterferon alfa 2b hjá börnum		
Líkamsþyngd sjúklings (kg)	Dagskammtur Rebetol	Fjöldi 200 mg hylkja
47 - 49	600 mg	3 hylki ^a
50 - 65	800 mg	4 hylki ^b
> 65	Sjá ráðleggingarum skammta fullorðinna	

a: 1 að morgni, 2 að kvöldi

b: 2 að morgni, 2 að kvöldi

Breyting skammta vegna aukaverkana

Breyting skammta hjá fullorðnum

Minnkun Rebetol skammta veltur á upphafsskammtinum af Rebetol sem fer eftir því hvaða lyf er notað í samsetningu með Rebetol.

Ef sjúklingur fær alvarlega aukaverkun sem hugsanlega tengist Rebetol, skal breyta Rebetol skammtinum eða stöðva meðferðina, ef við á, þar til aukaverkuninni linnir eða alvarleiki minnkar.

Í **töflu 2** eru leiðbeiningar um skammtabreytingar og stöðvun meðferðar sem byggðar eru á þéttni blóðrauða, hjartastarfsemi og þéttni óbundins bílírúbíns.

Tafla 2 Meðhöndlun aukaverkana		
Niðurstöður mælinga	Minnka Rebetol skammt* ef:	Stöðva Rebetol meðferð ef:
Blóðrauði hjá sjúklingum með enga hjartasjúkdóma	< 10 g/dl	< 8.5 g/dl
Blóðrauði: Sjúklingar með sögu um stöðugan hjartasjúkdóm	≥ 2 g/dl minnkun á blóðrauða á hvaða 4 vikna tímabili sem er, meðan á meðferð stendur (varanleg skammtaminnkun)	< 12 g/dl þrátt fyrir 4 vikur á minnkuðum skammti
Bílírúbín – óbundið	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (fullorðnir)

* Hjá sjúklingum sem fá 1.000 mg (< 75 kg) eða 1.200 mg (> 75 kg) skammt, skal minnka Rebetol skammtinn í 600 mg/sólarhring (gefið sem eitt 200 mg hylki að morgni og tvö 200 mg hylki að kvöldi). Ef óeðlilega ástandinu er snúið við má hefja Rebetol meðferð aftur með 600 mg á sólarhring og hækka síðan frekar í 800 mg á sólarhring samkvæmt ákvörðun lækneisins sem sér um meðferðina. Hinsvegar er ekki ráðlagt að fara aftur í hærri skammta.

Hjá sjúklingum sem fá 800 mg (< 65 kg), 1,000 mg (65-80 kg), 1,200 mg (81-105 kg) eða 1,400 mg (> 105 kg) skammt er skammtur Rebetol minnkaður í 1. skipti um 200 mg/sólarhring (nema hjá sjúklingum sem fá 1.400 mg, þá er skammturinn minnkaður um 400 mg/sólarhring). Ef þörf krefur er skammtur Rebetol minnkaður í 2. skipti um 200 mg/sólarhring til viðbótar. Þegar Rebetol-skammtur sjúklings hefur verið minnkaður í 600 mg daglega fær hann eitt 200 mg hylki að morgni og tvö 200 mg hylki að kvöldi.

Í þeim tilfellum þar sem alvarleg aukaverkun er hugsanlega tengd lyfjunum sem notuð eru með Rebetol, skal sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf þar sem sumar samsettar meðferðir fylgja ekki Rebetol skömmtunarbreytingunum og/eða leiðbeiningum um stöðvun meðferðar sem eru sýndar í **töflu 2**.

Breyting skammta hjá börnum

Minnkun skammta hjá börnum sem ekki eru með hjartasjúkdóm fylgir sömu leiðbeiningum og fyrir fullorðna sem ekki eru með hjartasjúkdóm varðandi blóðrauðagildi (**tafla 2**).

Engin gögn liggja fyrir varðandi börn með hjartasjúkdóm (sjá kafla 4.4).

Tafla 3 sýnir leiðbeiningar um stöðvun meðferðar byggða á þéttni óbundins bílirúbíns hjá sjúklingnum.

Tafla 3 Meðhöndlun aukaverkana	
Niðurstöður mælinga	Stöðva Rebetol meðferð ef:
Bílirúbín – óbundið	> 5 mg/dl (í > 4 vikur) (börn og unglingar meðhöndlaðir með interferon alfa-2b) eða > 4 mg/dl (í > 4 vikur) (börn og unglingar meðhöndlaðir með peginterferon alfa-2b)

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki virðast vera marktæk aldurstengd áhrif á lyfjahlutför Rebetol. Eins og hjá yngri sjúklingum verður samt að athuga nýrnastarfsemi fyrir gjöf Rebetol (sjá kafla 5.2).

Börn (börn 3 ára og eldri og unglingar)

Rebetol má nota í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b (sjá kafla 4.4). Velja skal Rebetol lyfjaform eftir því sem hentar hvernjum sjúklingi.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ribavírins í samsetningu með veirulyfjum með beina verkun hjá þessum sjúklingum. Engin gögn liggja fyrir.

Sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru með Rebetol varðandi frekari skömmtunarráðleggingar við samhliðagjöf.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlutför Rebetol breytast hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna minnkunar á kreatínínúthreinsun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Því er mælt með athugun á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með Rebetol hefst. Fullorðnir sjúklingar með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mínútu) eiga að fá breytilega sólarhringsskammta, 200 mg og 400 mg. Fullorðnir sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mínútu) og sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sem eru í blóðskilun eiga að fá Rebetol 200 mg/sólarhring. **Tafla 4** sýnir leiðbeiningar um skammtabreytingar fyrir sjúklina með skerta nýrnastarfsemi. Fylgjast skal enn nánar með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með tilliti til blóðleysis. Engin gögn liggja fyrir varðandi skammtabreytingar hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi.

Tafla 4 Skammtabreytingar vegna skertrar nýrnastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum	
Kreatínínúthreinsun	Rebetol skammtur (á sólarhring)
30 til 50 ml/mín	Breytilegir skammtar, 200 mg og 400 mg annan hvern dag
Mínna en 30 ml/mín	200 mg á sólarhring
Blóðskilun (nýrnasjúkdómur á lokastigi)	200 mg á sólarhring

Skert lifrarstarfsemi

Engar lyfjahlutför eða milliverkanir virðast vera á milli Rebetol og starfsemi lifrarinnar (sjá kafla 5.2). Sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Rebetol varðandi notkun hjá sjúklingum með vantempraða skorpulífur.

Lyfjagjöf

Rebetol er ætlað til inntöku með mat.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.4, 4.6 og 5.3). Hjá konum á barneignaraldri má ekki hefja gjöf Rebetol fyrir en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, rétt áður en meðferð á að hefjast.
- Brjósttagjöf.
- Saga um fyrirliggjandi alvarlegan hjartasjúkdóm, þar með talinn óstöðugur eða ómeðhöndlaður hjartasjúkdómur, síðastliðna sex mánuði (sjá kafla 4.4).
- Blóðrauðasjúkdómar (t.d. thalassemia, sigðfrumublóðleysi).

Vinsamlega lesið einnig viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf sem notuð eru í samsetningu með Rebetol varðandi frábendingar sem eiga við um þau lyf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rebetol á að nota í samsetningu með öðrum lyfjum (sjá kafla 5.1).

Vinsamlega lesið einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir (peg)interferon alfa fyrir upplýsingar um ráðleggingar um eftirlit og meðhöndlun varðandi aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir áður en meðferð er hafin og aðrar varúðarráðstafanir sem tengjast (peg)interferon alfa.

Það eru nokkrar alvarlegar aukaverkanir sem tengjast samsettri meðferð Rebetol með (peg)interferon alfa. Þær eru meðal annars:

- Alvarleg geðræn áhrif og áhrif á miðtaugakerfið (til dæmis þunglyndi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs og árásargirni o.s.frv.).
- Vaxtarskerðing hjá börnum og unglingum sem gengur ekki til baka hjá sumum sjúklingum.
- Hækkun skjaldkirtilsstýrihormóns hjá börnum og unglingum.
- Alvarlegir augnsjúkdómar.
- Tann- og tannholdssjúkdómar.

Börn

Þegar ákveðið er að fresta ekki samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b fram á fullorðinsár, er mikilvægt að hafa í huga að þessi samsetta meðferð getur leitt til vaxtaskerðingar sem gengur ekki til baka hjá sumum sjúklingum. Ákvörðunina um meðhöndlun skal meta í hverju tilfalli fyrir sig.

Blóðlýsa:

Í klínískum rannsóknum lækkaði magn blóðrauða í < 10 g/dl hjá allt að 14% fullorðinna sjúklinga og 7% barna og unglunga sem meðhöndluð voru með Rebetol ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b. Þó svo að Rebetol hafi ekki bein áhrif á starfsemi hjarta og æða getur blóðleysi sem tengist inntöku Rebetol valdið truflunum á starfsemi hjartans eða aukið einkenni kransæðasjúkdóma eða hvort tveggja. Þess vegna verður að gefa sjúklingum með hjartasjúkdóma Rebetol með varúð (sjá kafla 4.3). Hjartastarfsemi verður að meta áður en meðferð hefst og fylgjast með klínískt meðan á meðferð stendur. Ef hjartastarfsemi versnar skal stöðva meðferð (sjá kafla 4.2).

Hjarta og æðar

Fylgjast skal vel með fullorðnum sjúklingum með sögu um hjartabilun, kransæðastíflu og/eða með sögu um eða með hjartsláttartruflanir. Mælt er með að tekið sé hjartalínurit hjá þeim sjúklingum, sem hafa átt við hjartasjúkdóma að stríða, áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur. Hefðbundin

meðferð verkar yfirleitt við hjartsláttartruflunum (einkum ofanslegla), en stöðva getur þurft meðferðina. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn eða unglunga með sögu um hjartasjúkdóm.

Hætta á vanskapandi áhrifum

Áður en meðferð með Rebetol er hafin þarf læknirinn að upplýsa á greinargóðan hátt bæði karl- og kvenkynssjúklinga um hættuna á vanskapandi áhrifum af völdum Rebetol, nauðsyn þess að nota áhrifaríka og samfellda getnaðarvörn, möguleikann á því að getnaðarvarnir geti brugðist og hugsanlegar afleiðingar þungunar ef hún skyldi koma upp meðan á meðferð með Rebetol stendur (sjá kafla 4.6). Varðandi rannsóknarstofueftirlit með þungun, vinsamlegast sjáið Mælingar.

Brátt ofnæmi

Ef til bráðaofnæmisviðbragða kemur (t.d. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjukrampi, bráðaofnæmi) verður að stöðva Rebetol-meðferð strax og gripa til viðeigandi lyfjameðferðar. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð þó sjúklingur fái tímabundin útbrot.

Lifrarstarfsemi

Fylgjast verður vel með öllum sjúklingum sem fá verulega truflun á lifrarstarfsemi meðan á meðferð stendur. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Rebetol varðandi ráðleggingar um stöðvun meðferðar eða breytingar á skömmtum.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf Rebetol breytast hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna minnkunar á úthreinsun hjá þessum sjúklingum. Þess vegna er ráðlagt að meta nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum áður en Rebetol meðferð er hafin. Vegna umtalsverðrar hækkunar á ríbavírini í plasmabéttni hjá sjúklingum með í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi er skammtaaðlögun Rebetol ráðlögð hjá fullorðnum sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mínútu. Engin gögn liggja fyrir varðandi skammtabreytingar hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hafa skal náði eftirlit með þéttni blóðrauða meðan á meðferð stendur og beita aðgerðum til úrbóta eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Hugsanleg aukning ónæmisbælingar

Í birtu efni er greint frá að blóðfrumnafæð og beinmergsbæling hafi komið fram innan 3 til 7 vikna eftir gjöf peginterferons og Rebetol ásamt azatíopríni. Þessi eiturverkun á merg gekk til baka innan 4 til 6 vikna eftir að HCV-andveirumeðferð og samtímis azatíoprín-meðferð var hætt og kom ekki fram aftur þegar önnur hvor meðferðin var hafin ein og sér að nýju (sjá kafla 4.5).

HCV og HIV-sýking samtímis

Eiturverkun á hvatbera og mjólkursýrublóðsýring:

Gæta skal varúðar hjá einstaklingum sem eru HIV-smitaðir og jafnframt smitaðir af HCV og fá meðferð með nukleósíð bakritahemli (NRTI) (sérstaklega ddI og d4T) samtímis meðferð með interferon alfa/ríbavírini. Hjá þýðinu, sem er HIV-jákvætt og er meðhöndlað með NRTI, skulu læknar fylgjast vel með merkjum um eiturverkun á hvatbera og mjólkursýrublóðsýringu þegar Rebetol er gefið. Fyrir nánari upplýsingar, sjá kafla 4.5.

Lifrabílan hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HCV og HIV og með langt gengna skorpulífur
Sjúklingar sem eru samtímis sýktir af HIV og HCV, með langt gengna skorpulífur, og eru á samsettri andrettróveirumeðferð (combined antiretroviral therapy (cART)) geta verið í aukinni hættu á að fá lifrabílan og deyja. Aðrir þættir við upphaf meðferðar hjá samtímis sýktum sjúklingum sem geta verið tengdir meiri hættu á lifrabílan eru meðferð með didanósíni og hækkað bílirúbín í sermi. Samtímis sýktir sjúklingar sem fá bæði andrettróveirumeðferð og meðferð við lifrabólgu, þurfa að vera undir nánu eftirliti, meta þarf stigafjölda á Child Pugh-kvarða meðan á meðferð stendur. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu

með Rebetol varðandi ráðleggingar um stöðvun meðferðar eða skammtabreytingar. Hjá sjúklingum með framsækinn sjúkdóm, sem þróast yfir í lifrabilun, á samstundis að hætta meðferð við lifrabólgu og endurmeta meðferð með andretróvirulyfjum.

Óeðlileg blóðgildi hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir með HCV og HIV

Sjúklingar sem eru samtímis sýktir af HCV og HIV og fá peginterferon alfa-2b/ribavírin meðferð og cART geta verið í aukinni hættu á að blóðgildi verði óeðlileg (svo sem daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi) samanborið við sjúklinga sem eingöngu eru HCV-sýktir. Þrátt fyrir að hægt sé að leiðrétta stærstan hluta með því að minnka skammta skal fylgjast náið með viðmiðunarþáttum í blóði hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og hér að neðan „Mælingar“ og kafla 4.8).

Aukin hættu er á blóðleysi hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Rebetol og zídovúdini og því er ekki mælt með því að nota Rebetol og zídovúdin samtímis (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með lágt CD4-gildi

Takmarkaðar upplýsingar um verkun og öryggi (N=25) eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum sem eru samtímis með HCV- og HIV-sýkingu og eru með CD4-gildi lægri en 200 frumur/ μ l. Því skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga með lágt CD4-gildi.

Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau andretróvirulyf sem notuð eru samtímis meðferð við HCV til þess að vera á varðbergi og geta brugðist við eiturverkunum hvers lyfs fyrir sig og varðandi hugsanlega skörun eiturverkana þeirra og Rebetol.

Mælingar

Hefðbundnar blóðmeinafræðilegar rannsóknir, blóðefnafræðilegar rannsóknir (heildartalning blóðkorna og deilitalning, blóðflagnatalning, elektrólýtar, kreatínín í sermi, lifrarpróf, þvagsýra) og þungunarpróf verður að gera hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst. Viðunandi upphafsgildi, áður en meðferð með Rebetol hefst, sem líta má á sem leiðbeinandi:

- Blóðrauði Fullorðnir: ≥ 12 g/dl (konur); ≥ 13 g/dl (karlar)
Börn og unglíngar: ≥ 11 g/dl (konur); ≥ 12 g/dl (karlar)

Blóðrannsóknir á að gera í 2. og 4. viku meðferðar og síðan reglulega eins og viðeigandi þykir klínískt. Mæla skal HCV-RNA reglulega meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Vegna blóðlýsu getur þvagsýra aukist við inntöku Rebetol og verður því að fylgjast vel með mögulegri myndun þvagsýrugigtar hjá sjúklingum með aukna áhættu.

Laktósi

Hvert Rebetol-hylki inniheldur 40 mg af laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum þar sem notuð voru lifrarmíkrósóm bæði úr mönnum og rottum sýndu að cýtókróm P450 ensím taka engan þátt í umbroti Rebetol. Rebetol hefur ekki hamlandi áhrif á cýtókróm P450 ensím. Engar vísbendingar hafa komið fram í rannsóknum á eiturverkunum um að Rebetol ræsi lifrarensím. Þess vegna er mjög lítil möguleiki á milliverkunum sem byggjast á P450 ensímum.

Rebetol getur með hamlandi verkun sinni á ínosín mónófosfat dehydrógenasa truflað umbrot azatiópríns sem mögulega getur leitt til uppsöfnunar á 6-metýltíóínósín mónófosfati (6-MTIMP), sem hefur verið tengt við eiturvekun á merg hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með azatiópríni. Forðast skal notkun pegýleraðs interferons alfa og Rebetol samtímis azatiópríni. Í einstökum tilvikum, þar sem ávinningur af gjöf Rebetol samtímis azatiópríni vegur þyngra en möguleg áhætta, er ráðlagt að fylgjast náið með blóðhag meðan á samtímis gjöf azatiópríns stendur til að greina merki um eitúráhrif á merg, en komi slíkt fram á að stöðva notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Engar milliverkanarannsóknir hafa farið fram á Rebetol og öðrum lyfjum, að undanskildum peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b og sýrubindandi lyfjum.

Í fjölskammta lyfjahvarfarannsókn komu engar milliverkanir fram milli Rebetol og peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b.

Sýrubindandi lyf:

Aðgengi Rebetol 600 mg minnkaði þegar það var gefið með sýrubindandi lyfi sem innihélt magnesíum, ál og simethicone; AUC_{0-24} lækkaði um 14%. Það er hugsanlegt að minnkað aðgengi í þessari rannsókn hafi verið vegna lengingar á flutningstíma Rebetol í meltingarvegi eða breyttu sýrustigi. Þessi milliverkun er ekki talin vera klínískt marktæk.

Núkleosíð hliðstæður:

Notkun á núkleosíð hliðstæðum, einum sér eða ásamt öðrum núkleosíðum, hefur leitt til hækkunar mjólkursýru í blóði. Lyfjafræðilega eykur Rebetol fosfórýleruð umbrotsefni púrín núkleosíða *in vitro*. Þessi verkun getur aukið hættuna á hækkun mjólkursýru í blóði sem púrín núkleosíð hliðstæður valda (t.d. dídánósín eða abacavir). Samhliða gjöf Rebetol og dídánósíns er ekki ráðlögð. Tilkynnt hefur verið um eiturvekanir á hvatbera, einkum hækkun mjólkursýru í blóði og brisbólgu, sem í sumum tilvikum voru banvænar (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá auknu blóðleysi af völdum Rebetol þegar zídovúðin er notað sem hluti meðferðar við HIV-sýkingu, þótt enn sem komið er sé nákvæmur verkunarháttur ekki þekktur. Ekki er mælt með samtímis notkun Rebetol og zídovúðins vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.4). Hafi það verið staðfest skal íhuga að gefa annað lyf í stað zídovúðins í samsettri andretróveirumeðferð. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með sögu um blóðleysi af völdum zídovúðins.

Möguleiki á milliverkunum getur varað í allt að tvo mánuði (fimm helmingunartímar Rebetol) eftir að Rebetol-meðferð lýkur, vegna hins langa helmingunartíma (sjá kafla 5.2).

Engin vísbending er um milliverkun Rebetol við bakritahemla, sem ekki eru núkleosíð, eða próteasahemla.

Niðurstöður, sem birtar hafa verið um samhliða notkun abacavirs og Rebetol, eru misvísandi. Sumar niðurstöður benda til þess að hjá sjúklingum, sem samtímis eru HIV og HCV sýktir og fá andretróveirumeðferð með abacavir, sé hættu á lægra svörunarhlutfalli við meðferð með pegýleruðu interferoni/Rebetol. Gæta skal varúðar við samhliða notkun þessara lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Kvenkyns sjúklingar

Þungaðar konur mega ekki nota Rebetol (sjá kafla 4.3 og 5.3). Konur sem fá meðferð með Rebetol verða að gæta þess mjög vel að verða ekki þungaðar (sjá kafla 5.3). Ekki má hefja meðferð með Rebetol fyrir en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, sem hefur verið tekið rétt áður en meðferðin hefst. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í níu mánuði eftir að henni lýkur og gangast undir þungunarpróf reglulega, einu sinni í mánuði, meðan á meðferð stendur. Ef til þungunar kemur meðan á meðferð stendur eða innan níu mánaða frá lokum hennar

verður að upplýsa sjúklinginn um verulega hættu á vansköpun fósturs af völdum Rebetol (sjá kafla 4.4).

Karlkyns sjúklingar og kvenkyns makar þeirra

Mjög mikilvægt er að koma í veg fyrir að kona karlkyns sjúklings sem tekur Rebetol verði þunguð (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.3). Rebetol safnast fyrir í frumum líkamans og skilst mjög hægt út úr líkamanum. Ekki er vitað hvort Rebetol í sæði hafi hugsanleg vansköpunaráhrif eða eiturverkun á erfðafni fósturvísa/fóstur í mönnum. Þótt upplýsingar varðandi u.þ.b. 300 þunganir, með framsýnni eftirfylgni, þar sem feðurnir notuðu Rebetol, hafi ekki sýnt aukna hættu á vansköpun, né heldur neina sérstaka tegund vansköpunar samanborið við almennt þýði, skal ráðleggja annaðhvort karlkyns sjúklingum eða kvenkyns mökum þeirra á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rebetol stendur og í sex mánuði eftir að henni lýkur. Á þessum tíma skal framkvæma reglubundin mánaðarleg þungunarpróf. Körlum sem eiga barnshafandi konu skal ráðlagt að nota smokka til þess að minnka líkurnar á að Rebetol berist í konuna.

Meðganga

Ekki má nota Rebetol á meðgöngu. Í forklínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að Rebetol hafi vanskapandi áhrif og eiturverkandi áhrif á erfðarefni.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort Rebetol skilst út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra aukaverkana á brjóstmylkninga, verður að hætta brjóstgjöf áður en meðferð hefst.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar:

- Frjósemi: Í dýrarannsóknum olli Rebetol áhrifum á sæðismyndun sem gengu til baka (sjá kafla 5.3).
- Vansköpunaráhrif: Sýnt hefur verið fram á að Rebetol getur valdið marktækri vansköpun og/eða dauða fósturvísa hjá öllum dýrategundum, sem fullnægjandi rannsóknir hafa farið fram á, eftir skammta sem voru allt niður í einn tuttugasta af ráðlögðum skammti fyrir menn (sjá kafla 5.3).
- Eiturverkun á erfðafni: Rebetol veldur eiturverkunum á erfðafni (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rebetol hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, en þegar önnur lyf eru notuð samhliða getur það haft áhrif. Þess vegna skal segja sjúklingum, sem finna fyrir þreytu, svefnhöfða eða ringlun meðan á meðferð stendur, að varast akstur og stjórnun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Eitt mikilvægasta öryggisatriðið varðandi Rebetol er blóðlýsublóðleysi sem kemur fram á fyrstu vikum meðferðarinnar. Blóðlýsublóðleysi í tengslum við Rebetol meðferð getur valdið skertri hjartastarfsemi og/eða versnun fyrirbyggjandi hjartasjúkdóms. Hækkun þvagsýru og óbundins bilirúbíns í tengslum við blóðlýsu hefur einnig komið fram hjá sumum sjúklingum.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í þessum kafla koma fyrst og fremst úr klínískum rannsóknum og/eða úr aukaverkanatilkyfningum sem hafa borist þegar Rebetol er notað í samsetningu með interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b.

Notkun ribavírins í samsetningu með veirulyfjum með beina verkun

Á grundvelli endurskoðunar á upplýsingum um öryggi úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sem fengu veirulyf með beina verkun í samsetningu með ribavírini kom fram að algengustu

aukaverkanirnar sem tengdust ríbavírini voru blóðleysi, ógleði, uppköst, þröttleysi, þreyta, svefnleysi, hósti, mæði, kláði og útbrot. Að blóðleysi undanskildu var meirihluti þessara aukaverkana ekki alvarlegar og gengu til baka án þess að hætta þyrfti meðferð.

Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs þeirra lyfja sem notuð eru í samsetningu með Rebetol varðandi aðrar aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar fyrir þau lyf.

Fullorðnir

Tveggja lyfja meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b

Öryggi Rebetol-hylkja er metið út frá upplýsingum úr fjórum klínískum rannsóknum á sjúklingum sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir með interferoni áður: í tveimur rannsóknum var gefið Rebetol ásamt interferon alfa-2b og í hinum tveimur var gefið Rebetol ásamt peginterferon alfa-2b.

Sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með interferon alfa-2b og Rebetol vegna bakslags í kjölfar interferons meðferðar eða eru meðhöndlaðir í skemmri tíma eru líklegri til að þola meðferðina betur en lýst er að neðan.

Tafla yfir aukaverkanir hjá fullorðnum

Aukaverkanirnar, sem taldar eru upp í **töflu 5**, eru byggðar á reynslu í klínískum rannsóknum þar sem fullorðnir sjúklingar, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, yoru meðhöndlaðir í 1 ár, og notkun eftir markaðssetningu. Ákveðinn fjöldi aukaverkana, sem yfirlétt tengist interferon-meðferð en sem greint hefur verið frá í tengslum við meðferð á lifrabólgu C (í samsettri meðferð með Rebetol), eru einnig taldar upp til upplýsinga í **töflu 5**. Sjá einnig samantektir á eiginleikum peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b varðandi aukaverkanir sem hugsanlega má rekja til einlyfjameðferðar með interferonum. Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða við notkun Rebetol ásamt pegýleruðu interferon alfa-2b eða interferon alfa-2b eftir markaðssetningu	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Mjög algengar:	Veirusýking, kokbólga
Algengar:	Bakteríusýking (þ.m.t. sýklasótt), sveppasýking, inflúensa, sýking í öndunarvegi, berkjubólga, herpes simplex sýking, skútabólga, miðeyrnabólga, nefslímubólga, þvagfærasýking
Sjaldgæfar:	Sýking í neðri öndunarvegi
Mjög sjaldgæfar:	Lungnabólga*
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	
Algengar:	Ótilgreint æxli
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi, daufkyrningafæð
Algengar:	Blóðlýsublóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, eitlastækkar, eitilfrumnafæð
Koma örsjaldan fyrir:	Vanmyndunarblóðleysi* (aplastic anemia)
Tíðni ekki þekkt:	Rauðkornaskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun
Önæmiskerfi	
Sjaldgæfar:	Lyfjaöfnæmi
Sjaldgæfar:	Sarklíki*, iktsýki (nýtilkomin eða versnandi)

Tafla 5 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða við notkun Rebetol ásamt pegýleruðu interferon alfa-2b eða interferon alfa-2b eftir markaðssetningu	
Tíðni ekki þekkt:	Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni, rauðir úlfar, æðabólga, bráð ofnæmisviðbrögð m.a. ofsakláði, ofnæmisjúgur, berkjuþrengingar, bráðafnæmi
Innkirtlar	
Algengar:	Vanvirkni skjaldkirtils, ofvirkni skjaldkirtils
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðsykurhækkun, þvagsýrudreyri, blóðkalsíumlækkun, vökvaskortur, aukin matarlyst
Sjaldgæfar:	Sykursýki, hækkun þríglýseríða í blóði*
Geðræn vandamál	
Mjög algengar:	Þunglyndi, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi
Algengar:	Sjálfsvígshugleiðingar, geðrof, árásgjörn hegðun, ringlun, uppnám, reiði, breyting á geðslagi, óeðlileg hegðun, taugaóstyrkur, svefntruflanir, minnkuð kynhvöt, sinnuleysi, óeðlilegar draumfarir, grátur
Sjaldgæfar:	Sjálfsvígstilraunir, felmturskast, ofskynjanir
Mjög sjaldgæfar:	Geðhvörf*
Koma örsjaldan fyrir:	Sjálfsvíg*
Tíðni ekki þekkt:	Manndrápshugleiðingar*, geðhæð*, breyting á andlegu ástandi
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl, munnþurrkur, skert einbeiting
Algengar:	Minnisleysi, skert minni, yfirlíð, migreni, slingur, náladofi, raddtruflun, missir bragðskyns, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, ofstæling, svefnhöfði, skert athygli, skjálfti, breytt bragðskyn
Sjaldgæfar:	Taugakvilli, úttaugakvilli
Mjög sjaldgæfar:	Flog (krampar)*
Koma örsjaldan fyrir:	Heilablæðing*, blóðþurrð í heilaeðum*, heilakvilli*, fjöltaugakvilli*
Tíðni ekki þekkt:	Andlitslömum, eintaugakvillar
Augu	
Algengar:	Sjóntruflanir, þokusýn, tárubólga, erting í auga, augnverkur, óeðlileg sjón, kvilli í tárakirtlum, augnþurrkur
Mjög sjaldgæfar:	Blæðing í sjónu*, sjónukvillar (m.a. sjóndepilsjúgur)*, stífla í sjónhinnuslagæð*, bláæðastífla í sjónu*, sjóntaugarbólga*, doppubjúgur*, skert sjónskerpa eða sjónsvið*, vökvi í sjónu
Eyru og vöfundarhús	
Algengar:	Svimi, heyrnarskerðing/-tap, eyrnasuð, eyrnaverkur
Hjarta	
Algengar:	Hjartsláttarónot, hraðsláttur
Sjaldgæfar:	Hjartadrep
Mjög sjaldgæfar:	Hjartavöðvakvilli, hjartsláttartruflanir*
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðþurrð í hjarta*
Tíðni ekki þekkt:	Vökvi í gollurshúsi*, gollurshúsbólga*
Æðar	
Algengar:	Lágþrýstingur, háþrýstingur, húðroði
Mjög sjaldgæfar:	Æðabólga
Koma örsjaldan fyrir:	Útlæg blóðþurrð*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar:	Andnauð, hósti

Tafla 5 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða við notkun Rebetol ásamt pegýleruðu interferon alfa-2b eða interferon alfa-2b eftir markaðssetningu	
Algengar:	Blóðnasir, öndunarfærakvillar, teppa í öndunarvegi, stífla í skúta, nefstífla, nefrennsli, aukin slímmyndun í efri öndunarvegi, verkur í koki og barkakýli, hósti án uppgangs
Koma örsjaldan fyrir:	Lungnaíferð*, lungnabólga (pneumonitis)*, millivefslungnabólga*
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur
Algengar:	Munnbólga með sárum, munnbólga, sár í munni, ristilbólga, verkur hægra megin í efri hluta kviðar, meltingartruflanir, vélindabakflæði*, tungubólga, varabólga, þaninn kviður, blæðing úr tannholdi, bólga í tannholdi, lausar hægðir, tannkvillar, hægðatregða, vindgangur
Sjaldgæfar:	Brisbólga, verkur í munni
Mjög sjaldgæfar:	Blóðþurrðaristilbólga
Koma örsjaldan fyrir:	Sáraristilbólga*
Tíðni ekki þekkt:	Tannslíðurssjúkdómar, tannvandamál, litabreytingar á tungu
Lifur og gall	
Algengar:	Lifrarstækkun, gula, hækkun bilirúbíns í blóði*
Koma örsjaldan fyrir:	Eiturverkun á lifur (þ.m.t. banvæn)*
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Hárlos, kláði, þurr húð, útbrot
Algengar:	Psoriasis, versnandi psoriasis, exem, ljósnæmisviðbrögð, dröfnuörðútbrot, rauð útbrot, nætursviti, ofsviti, húðbólga, þrymlabólur, graftarkýli, roðapöt, ofsakláði, húðkvilli, mar, aukin svitamyndun, óeðlileg áferð hárs, naglakvilli*
Mjög sjaldgæfar:	Sarklíki í húð
Koma örsjaldan fyrir:	Stevens Johnson-heilkenni*, eitrunardreplos húðþekju* (toxic epidermal necrolysis), regnbogaróðasótt*
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi og stoðvef
Algengar:	Liðbólga, bakverkir, vöðvakrampi, verkir í útlimum
Sjaldgæfar:	Beinverkir, vöðvamáttleysi
Mjög sjaldgæfar:	Rákvöðvalýsa*, vöðvaþroti*
Nýru og þvaggfæri	
Algengar:	Tíð þvagliát, ofsamiga, óeðlilegt þvag
Mjög sjaldgæfar:	Nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi*
Koma örsjaldan fyrir:	Nýrungaheilkenni*
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar:	<u>Konur</u> : tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, tíðaverkir, verkir í brjóstum, kvilli í eggjastokkum, leggangakvilli. <u>Karlar</u> : getuleysi, bólga í blöðruhálskirtli, rístruflanir. Kynlífsröskun (ótilgreind)*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Þreyta, hrollur, hiti, influensulík veikindi, þróttleysi, skapstygð
Algengar:	Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, bjúgur í útlimum, lasleiki, óeðlileg líðan, þorsti
Sjaldgæfar:	Andlitsbjúgur
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Þyngdartap
Algengar:	Hjartamurr

*Þar sem Rebetol hefur alltaf verið gefið ásamt alfa interferon lyfi og þar sem ekki er hægt að meta nákvæmlega tíðni þeirra aukaverkana í listanum sem endurspeglar reynslu eftir markaðssetningu er tíðnin sem gefin er upp hér að ofan fengin úr klínískum rannsóknum þar sem Rebetol var notað í samsettri meðferð með interferon alfa-2b (pegýleruðu eða ópegýleruðu).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lækkun blóðrauða um > 4 g/dl sást hjá 30% sjúklinga á Rebetol og peginterferon alfa-2b og 37% sjúklinga sem fengu Rebetol og interferon alfa-2b. Lækkun blóðrauða undir 10 g/dl sást hjá allt að 14% fullorðinna sjúklinga og 7% barna og unglunga á Rebetol-meðferð ásamt annaðhvort peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b.

Flest tilfelli blóðleysis, daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar voru væg (1. eða 2. gráðu á mælikvarða WHO). Það voru nokkur tilfelli alvarlegrar daufkyrningafæðar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Rebetol ásamt peginterferon alfa-2b (3. gráðu á mælikvarða WHO: 39 af 186 [21%]; og 4. gráðu á mælikvarða WHO: 13 af 186 [7%]); tilkynnt var um 3. gráðu hvítfrumnafæð á mælikvarða WHO hjá 7% í þessum meðferðarhópi.

Hækkun þvagsýru og óbundins bilirúbíns í tengslum við blóðlýsu sást í klínískum rannsóknum hjá nokkrum sjúklingum á meðferð með Rebetol ásamt peginterferoni alfa-2b eða interferoni alfa-2b, en gildin urðu aftur þau sömu og áður en meðferð hófst, fjórum vikum eftir meðferðarlok. Mjög fáir sjúklinganna, sem fengu þvagsýruhækkun í samsettri meðferð, fengu klíníska þvagsýrugigt og enginn þeirra þurfti á skammtabreytingu að halda eða þurfti að hætta þátttöku í klínískum rannsóknum vegna þess.

Sjúklingar sem eru samtímis með HCV- og HIV-sýkingu

Hjá sjúklingum, sem eru samtímis með HCV- og HIV-sýkingu og fá Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b, eru aðrar aukaverkanir (sem ekki var greint frá hjá sjúklingum sem voru með aðra sýkinguna eingöngu) sem greint hefur verið frá í rannsóknum með tíðninni > 5%: hvítsveppasýking í munni (14%), áunninn fitukykingur (13%), fækkun CD4-eitilfrumna (8%), lystarleysi (8%), hækkun gamma-glutamýltransferasa (9%), bakverkur (5%), hækkun amýlasa í blóði (6%), hækkun mjólkursýru í blóði (5%), frumusúndrandi lifrabólga (6%), hækkun lípasa (6%) og verkur í útlím (6%).

Eiturverkun á hvatbera

Greint hefur verið frá eiturverkun á hvatbera og mjólkursýrublóðsýringu hjá HIV-jákvæðum sjúklingum sem fá núkleósíðbakritahemla ásamt Rebetol vegna samtímis HCV-sýkingar (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum sem eru samtímis með HCV- og HIV-sýkingu

Þótt eiturverkanir á blóð, eins og daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi, hafi oftar komið fram hjá sjúklingum sem eru samtímis með HCV- og HIV-sýkingu, var yfirleitt hægt að ráða bót á því með því að breyta skömmtum og sjaldan var þörf á ótímabærum meðferðarlokum (sjá kafla 4.4). Oftar var greint frá óeðlilegum blóðgildum hjá sjúklingum sem fengu Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b samanborið við sjúklinga sem fengu Rebetol í samsettri meðferð með interferon alfa-2b. Í rannsókn 1 (sjá kafla 5.1) kom í ljós lækkun á heildarfjölda daufkyrninga og var fjöldinn undir 500 frumum/mm³ hjá 4% (8/194) sjúklinga og fjöldi blóðflagna varð minni en 50.000/mm³ hjá 4% (8/194) sjúklinga sem fengu Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b. Greint var frá blóðleysi (blóðrauði < 9,4 g/dl) hjá 12% (23/194) sjúklinga sem fengu Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b.

Fækkun CD4 eitilfrumna

Samsett meðferð með Rebetol og peginterferon alfa-2b tengist lækkun á heildarfjölda CD4+ frumna fyrstu 4 vikurnar án lækkunar á hlutfalli CD4+ frumna. Minnkaður fjöldi CD4+ frumna gekk til baka ef skammtar voru lækkaðir eða meðferð hætt. Notkun Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b hafði engin sjáanleg neikvæð áhrif á stjórn HIV-veirumagns í blóði meðan á meðferðinni stóð eða við eftirfylgni. Takmarkaðar öryggisupplýsingar (N = 25) eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum sem samtímis eru með HCV- og HIV-sýkingu og með CD4+ gildi < 200/μl (sjá kafla 4.4).

Vísað er í samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau andretróveirulyf sem notuð eru samtímis við HCV-meðferð til þess að vera á varðbergi og geta brugðist við eiturverkunum hvers lyfs fyrir sig og hugsanlega skörun eiturverkana þegar Rebetol er gefið í samsettri meðferð með öðrum lyfjum.

Börn

Samsett meðferð með peginterferon alfa-2b

Í klínískri rannsókn með 107 börnum og unglingum (3 til 17 ára) sem fengu samsetta meðferð með peginterferon alfa-2b og Rebetol þurfti að breyta skömmtum hjá 25% sjúklinga, yfirleitt vegna blóðleysis, daufkyrningafæðar og þyngdartaps. Almennu voru aukaverkanir hjá börnum og unglingum svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo sérstakt áhyggjuefni sé vaxtarskerðing hjá börnum. Við samsetta meðferð í 48 vikur með pegýleruðu interferon alfa-2b og Rebetol sást vaxtarskerðing sem dró úr lengdarvexti hjá nokkrum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Þyngdartap og vaxtarskerðing var mjög algeng meðan á meðferð stóð (í lok meðferðar var meðaltalslækkun miðað við upphafsgildi 15 hundraðshlutamörk á þyngd og 8 hundraðshlutamörk á hæð) og vaxtarhraði var skertur (< 3. hundraðshlutamark hjá 70% sjúklinga).

Við lok 24 vikna eftirfylgni eftir meðferð var meðaltalslækkun þyngdar ennþá 3 hundraðshlutamörk og hæðar 7 hundraðshlutamörk miðað við upphafsgildi og 20% barnanna voru áfram með vaxtarskerðingu (vaxtarhraði < 3. hundraðshlutamark). Níutíu og fjögur börn af 107 tóku þátt í 5 ára langtíma eftirfyllgnirannsókn. Áhrif á vöxt voru minni hjá börnum sem fengu meðferð í 24 vikur en hjá þeim sem fengu meðferð í 48 vikur. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfylgni var 1,3 hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur hjá börnum sem fengu meðferð í 24 vikur og 9,0 hundraðshlutamarkslækkun hjá þeim sem fengu meðferð í 48 vikur. Hjá 24% barna (11/46) sem fengu meðferð í 24 vikur og hjá 40% barna (19/48) sem fengu meðferð í 48 vikur var > 15 hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur frá því fyrir meðferð til loka 5 ára langtímaeftirfylgni samanborið við hundraðshlutamörk fyrir meðferð. Hjá 11% barna (5/46) sem fengu meðferð í 24 vikur og hjá 13% barna (6/48) sem fengu meðferð í 48 vikur var hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur frá því fyrir meðferð > 30 fram að lokum 5 ára langtímaeftirfylgni. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfylgni var hundraðshlutamarkslækkun þyngdar miðað við aldur 1,3 eftir 24 vikna meðferð og 5,5 eftir 48 vikna meðferð. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfylgni var hundraðshlutamarkslækkun líkamsþyngdarstuðuls (BMI) miðað við aldur 1,8 eftir 24 vikna meðferð og 7,5 eftir 48 vikna meðferð. Lækkun á meðalhundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi, eftir langtímaeftirfylgni í 1 ár var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska. Lækkun hæðar, þyngdar og líkamsþyngdarstuðuls samkvæmt normaldreifingu samanborið við viðmiðunarhóp meðan á meðferðarfasanum stóð gekk ekki alveg til baka í lok langtímaeftirfyllgnitímabils hjá börnum sem fengu 48 vikna meðferð (sjá kafla 4.4).

Í meðferðarfasa þessarar rannsóknar var hiti algengasta aukaverkunin hjá öllum sjúklingum (80%), höfuðverkur (62%), daufkyrningafæð (33%), þreyta (30%), lystarleysi (29%) og roði við stungustað (29%). Aðeins 1 sjúklingur hætti meðferð vegna aukaverkunar (blóðflagnafæð). Meirihluti aukaverkana sem tilkynntar voru í rannsókninni voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Alvarlegar aukaverkanir, sem voru tilkynntar hjá 7% (8/107) sjúklinga, voru verkur á stungustað (1%), verkur í útlím (1%), höfuðverkur (1%), daufkyrningafæð (1%) og hiti (4%). Mikilvægar meðferðartengdar aukaverkanir, sem komu fram hjá sjúklingaþýðinu, voru taugaveiklun (8%), árásargirni (3%), reiði (2%), þunglyndi/geðdeyfð (4%) og vanvirkni skjaldkirtils (3%), 5 sjúklingar fengu meðferð með levótýroxími við vanvirkni skjaldkirtils/hækkuðu TSH.

Samsett meðferð með interferon alfa-2b

Í klínískum rannsóknum á 118 börnum og unglingum á aldrinum 3 til 16 ára, sem fengu samsetta meðferð með interferon alfa-2b og Rebetol, hættu 6% meðferðinni vegna aukaverkana. Almennu voru aukaverkanir hjá takmörkuðum fjölda barna og unglinga, sem var rannsakaður, svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo að sérstakt áhyggjuefni sé vaxtarskerðing hjá börnum, þar sem lækkun á hundraðshlutamarki hæðar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 9 hundraðshlutamörk) og þyngdar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 13 hundraðshlutamörk) kom fram meðan á meðferð stóð. Innan 5 ára eftirfyllgnitímabils að meðferð lokinni var meðalhæð barnanna 44 hundraðshlutamörk sem er lægra en miðgildi almenns þýðis og lægra en meðalupphafsgildi þeirra

(48 hundraðshlutamörk). Það dró úr vaxtarhraða hjá tuttugu (21%) af 97 börnum um > 15 hundraðshlutamörk, þar af dró úr vaxtarhraða hjá 10 af börnunum 20 um > 30 hundraðshlutamörk frá upphafi meðferðar til loka langtímaeftirfylgnirannsóknar (allt að 5 ár). Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk. Meðan á allt að 48 vikna samsettri meðferð með interferon alfa-2b og Rebetol stóð sást vaxtarskerðing sem leiddi til minni endanlegrar fullorðinshæðar hjá sumum sjúklingum. Lækkun á meðal hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi við lok langtímaeftirfylgni var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska (sjá kafla 4.4).

Einnig var tilkynnt oftast um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir samanborið við fullorðna sjúklinga (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar einnig fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, geðsveiflum og svefnhöfða) (sjá kafla 4.4). Að auki komu oftast fram kvillar á stungustað, hiti, lystarleysi, uppköst og tilfinningalegur óstöðugleiki hjá börnum og unglíngum samanborið við fullorðna sjúklinga. Breyta þurfti skömmtum hjá 30% sjúklinga oftast vegna blóðleysis og daufkyrningafæðar.

Tafla yfir aukaverkanir hjá börnum

Tilkynntar aukaverkanir, sem taldar eru upp í **töflu 6**, byggjast á tveimur klínískum fjölsetra rannsóknum með Rebetol og interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b á börnum og unglíngum. Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 6 Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með Rebetol ásamt interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum og unglíngum	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar:	Veirusýking, kokbólga
Algengar:	Sveppasýking, bakteríusýking, lungnasýking, nefkoksbólga, hálsbólga af völdum streptókokka, miðeyrnabólga, skútubólga, tannigerð, influensa, herpes sýking í munn, <i>herpes simplex</i> , þvagfærasýking, leggangaproti, maga- og garnabólga
Sjaldgæfar:	Lungnabólga, iðraþráðormasýki, njálgur, ristill, húðnetjubólga
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	
Algengar:	Ótilgreint æxli
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi, daufkyrningafæð
Algengar:	Blóðflagnafæð, eitlakvilli
Innkirtlar	
Mjög algengar:	Vanvirkni skjaldkirtils
Algengar:	Ofþvirkni skjaldkirtils, karlmannlegt útlit konu (virilism)
Efnaþkipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi, aukin matarlyst, minnkuð matarlyst
Algengar:	Hækkun þriglýseríða í blóði, þvagsýrudreyri
Geðræn vandamál	
Mjög algengar:	Þunglyndi, svefnleysi, tilfinningalegur óstöðugleiki
Algengar:	Sjálfsvígshugleiðingar, árásgirni, ringlun, geðbrigði, hegðunartruflanir, uppnám, svefnganga, kvíði, skapsveiflur, eirðarleysi, taugaóstyrkur, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir, sinnuleysi

Tafla 6	Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með Rebetol ásamt interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum og unglingum
Sjaldgæfar:	Óeðlileg hegðun, geðdeyfð, tilfinningaröskun, ótti, martraðir
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl
Algengar:	Ofhreyfni, skjálfti, raddtruflun, náladofi, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, skert einbeiting, svefnhöfgi, truflun á athygli, hitil svefngæði
Sjaldgæfar:	Taugaverkir, svefndrungi, skynhreyfiofyrirni
Augu	
Algengar:	Tárubólga, augnverkur, óeðlileg sjón, tákirtilskvilli
Sjaldgæfar:	Blæðing frá táru, kláði í auga, glærubólga, þokusyn, ljósfælni
Eyru og vöndarhús	
Algengar:	Svimi
Hjarta	
Algengar:	Hraðtaktur, hjartsláttarónot
Æðar	
Algengar:	Fölvi, húðroði
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Andnað, hröð öndun, blóðnásir, hósti, nefstífla, erting í nefi, nefrennsli, hnerri, verkur í koki og barkakýli
Sjaldgæfar:	Hvæsandi öndun, óþægindi í nefi
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, uppköst, niðurgagur, ógleði
Algengar:	Sár í munni, munnbólga með sárum, munnbólga, munnslímusæri, meltingartruflanir, varasprungur, tungubólga, vélindabakflæði, endaparmskvilli, maga- og garnakvilli, hægðatregða, lausar hægðir, tannverkur, tannkvilli, óþægindi í maga, verkur í munni
Sjaldgæfar:	Tannhóldsbólga
Lifur og gall	
Algengar:	Óeðlileg lifrarstarfsemi
Sjaldgæfar:	Lifrarstækkun
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Hárlos, útbrot
Algengar:	Kláði, aukið ljósnæmi, dröfnuörðuútbrot, exem, ofsviti, þrymlabólur, húðkvilli, naglakvilli, mislitun húðar, húðþurrkur, roðapot, mar
Sjaldgæfar:	Mislitun í húð, ofnæmishúðbólga, húðflögnun
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi og vöðvum
Algengar:	Verkur í útlím, verkur í baki, vöðvakreppa
Nýru og þvagfæri	
Algengar:	Ósjálfráð þvaglát, þvaglátatruflun, þvagleki, próteinmiga
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar:	<u>Konur</u> : tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli <u>Karlar</u> : verkur í eistum
Sjaldgæfar:	Konur: tíðaprautir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Þreyta, hrollur, hiti, inflúensulík veikindi, þróttleysi, lasleiki, skapstygð
Algengar:	Brjóstverkur, bjúgur, verkur, kuldatilfinning

Tafla 6	Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með Rebetal ásamt interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum og unglingum
Sjaldgæfar:	Óþægindi fyrir brjósti, verkur í andliti
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Minnaður vaxtarhraði (hæð og/eða þyngd minni en aldur segir til um)
Algengar:	Hækkun skjaldkirtilsstýrihormóns í blóði, hækkun skjaldglóbúlíns (thyroglobulin)
Sjaldgæfar:	Jákvæðar niðurstöður skjaldkirtilsatófnamælinga
Averkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Algengar:	Fleiður á húð
Sjaldgæfar:	Mar

Flestar breytingar á rannsóknarstofuniðurstöðum í Rebetal/peginterferon alfa-2b klínísku rannsókninni voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Lækkun blóðrauða, fækkun hvítfrumna, blóðflagna, daufkyrninga og aukning á bílirúbíni getur krafist skammtaminnkunar eða endanlegrar stöðvunar meðferðar (sjá kafla 4.2). Þó að breytingar á rannsóknarstofuniðurstöðum kæmu fram hjá sumum sjúklingum sem fengu Rebetal ásamt peginterferon alfa-2b í klínísku rannsókninni, þá urðu gildin aftur þau sömu og fyrir meðferð innan fárra vikna eftir lok meðferðar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum með Rebetal ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b var hámarksofskömmun sem tilkynnt var 10 g heildarskammtur af Rebetal (50 x 200 mg hylki) og 39 milljónir alþjóðlegra eininga af interferon alfa-2b (13 inndælingar undir húð með 3 milljónum alþjóðlegra eininga í hverri inndælingu) notað á einum degi af sjúklingi sem gerði sjálfsvígstílaun. Fylgst var með sjúklingnum í 2 daga á bráðadeild, en engar aukaverkanir vegna ofskömmunar komu fram á þeim tíma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verku: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), veirulyf til meðferðar á lifrabólgu C sýkingum (HCV), ATC flokkur: J05AP01.

Verkunarháttur

Ríbavírin (Rebetol), sem er samtengd núnkleósíð hliðstæða, hefur sýnt virkni *in vitro* gegn sumum RNA og DNA veirum. Verkunarmáti Rebetal í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn HCV er óþekktur. Nokkrar klínískar rannsóknir hafa farið fram á Rebetal til inntöku sem einlyfjameðferð fyrir sjúklinga með langvinna lifrabólgu C. Niðurstöður úr þessum rannsóknum sýndu að Rebetal einlyfjameðferð hvorki fækkaði lifrabólguveirum (HCV-RNA) né bætti vefjafræðilegt útlit lifrarvefs eftir 6 til 12 mánaða meðferð og 6 mánaða eftirfylgd.

Verkun og öryggi

Rebetol í samsettri meðferð með veirulyfi með beina verkun:

Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum samsvarandi veirulyfs með beina verkum fyrir fulla lýsingu á klínískum gögnum varðandi slíka samsetningu.

Eingöngu lýsing á notkun Rebetol frá upphaflegu þróuninni með (peg)interferon alfa-2b kemur fram í þessari samantekt á eiginleikum lyfs

Tveggja lyfja meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b:

Notkun Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b var metin í fjölda klínískra rannsókna. Sjúklingar, sem uppfylltu skilyrði fyrir þátttöku í þessum rannsóknum, voru með staðfesta langvinna lifrabólgu C með jákvæðu HCV-RNA, samkvæmt kjarnsýrumögnun (PCR) (> 30 a.e/ml), lifrarvefssýni samræmdist vefjafræðilegri greiningu á langvinnri lifrabólgu án annarra ástæðna fyrir langvinnri lifrabólgu, og óeðlilegu ALT-gildi í sermi.

Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð með interferoni áður

Í þremur rannsóknum var notkun interferons prófuð hjá sjúklingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir með interferoni áður, tvær með Rebetol + interferon alfa-2b (C95-132 og I95-143) og ein með Rebetol + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). Í öllum tilfellum stóð meðferðin í eitt ár með eftirfylgni í sex mánuði. Marktæk aukning varð á viðvarandi svörun í lok eftirfylgninnar með því að bæta Rebetol við interferon alfa-2b (41% á móti 16%, $p < 0,001$).

Í klínísku rannsóknunum C95-132 og I95-143 kom fram að samsett meðferð með Rebetol + interferon alfa-2b er marktækt áhrifameiri en interferon alfa-2b gefið eitt og sér (tvöföldun á viðvarandi svörun). Samsetta meðferðin lækkaði einnig bakslagstíðni. Þetta átti við um allar HCV-arfgerðirnar, einkum arfgerð 1, þar sem bakslagstíðni lækkaði um 30% samanborið við interferon alfa-2b gefið eitt og sér.

Í klínískri rannsókn, C/I98-580, voru 1.530 sjúklingar, sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður með interferoni, meðhöndlaðir í eitt ár með einni af eftirtöldum meðferðarsamsetningum:

- Rebetol (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 míkrog/kg/viku) (n = 511)
- Rebetol (1.000/1.200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 míkrog/kg/viku í einn mánuð fylgt eftir með 0,5 míkrog/kg/viku í 11 mánuði) (n = 514)
- Rebetol (1.000/1.200 mg/dag) + interferon-alfa-2b (3 milljónir alþjóðlegra eininga þrisvar í viku) (n = 505).

Þessi rannsókn sýndi að samsetningin Rebetol og peginterferon alfa-2b (1,5 míkrog/kg/viku) var marktækt áhrifameiri en samsetningin Rebetol og interferon alfa-2b, einkum hjá sjúklingum sem voru sýktir af arfgerð 1. Viðvarandi svörun var metin eftir svörunarhlutfalli sex mánuðum eftir lok meðferðarinnar.

HCV-arfgerð og veirumagn í upphafi meðferðar eru þeir þættir sem vitað er að hafi forspárgildi hvað varðar svörunarhlutfall. Í þessari rannsókn sást þó einnig að svörunarhlutfall var háð skammti Rebetol sem gefinn var ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b. Hjá þeim sjúklingum sem fengu > 10,6 mg/kg Rebetol (800 mg skammtur fyrir dæmigerðan 75 kg sjúkling), án tillits til arfgerðar eða veirumagns, var svörunarhlutfall verulega hærra en hjá þeim sem fengu ≤ 10,6 mg/kg Rebetol (**tafla 7**), og svörunarhlutfall hjá sjúklingum sem fengu > 13,2 mg/kg Rebetol var enn hærra.

Tafla 7 Viðvarandi svörunarhlutfall með Rebetal + peginterferon alfa-2b (út frá Rebetal-skammti [mg/kg], arfgerð og veirumagni)				
HCV-arfgerð	Rebetol-skammtur (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Allar arfgerðir	Allir	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Arfgerð 1	Allir	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Arfgerð 1 ≤ 600.000 a.e./ml	Allir	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Arfgerð 1 > 600.000 a.e./ml	Allir	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Arfgerð 2/3	Allir	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R

Rebetol (800 mg) + peginterferon alfa 2b (1,5 míkróg/kg)

P 0,5/R

Rebetol (1.000/1.200 mg) + peginterferon alfa 2b (1,5 – 0,5 míkróg/kg)

I/R

Rebetol (1.000/1.200 mg) + interferon alfa 2b (3 milljónir a.e.)

Í aðskildri rannsókn fengu 224 sjúklingar með arfgerð 2 eða 3 peginterferon alfa-2b, 1,5 míkróg/kg undir húð, einu sinni í viku, samhliða 800 mg –1.400 mg af ribavírín i til inntöku í 6 mánuði (aðeins þeir sjúklingar vógu > 105 kg og fengu á grundvelli líkamsþyngdar 1.400 mg skammt) (**tafla 8**). Tuttugu og fjögur % voru með bandvefsaukningu eða skorpulífur (Knodell 3/4).

Tafla 8. Veirufræðileg svörun í lok meðferðar, viðvarandi veirufræðileg svörun og bakslag, eftir HCV-arfgerð og veirumagni*			
	Rebetol 800-1.400 mg/dag ásamt peginterferon alfa-2b 1,5 míkróg/kg einu sinni í viku		
	Lok meðferðar svörun	Viðvarandi veirufræðileg svörun	Bakslag
Allir einstaklingar	94% (211/224)	81% (182/224)	12% (27/224)
HCV 2	100% (42/42)	93% (39/42)	7% (3/42)
	100% (20/20)	95% (19/20)	5% (1/20)
	100% (22/22)	91% (20/22)	9% (2/22)
HCV 3	93% (169/182)	79% (143/182)	14% (24/166)
	93% (92/99)	86% (85/99)	8% (7/91)
	93% (77/83)	70% (58/83)	23% (17/75)

*Lítið var þannig á að þeir sem voru með HCV-RNA-gildi, sem ekki voru mælanleg við eftirfylgnikommu í 12. viku og upplýsingar vantaði um við eftirfylgnikommu í 24. viku, væru með viðvarandi veirufræðilega svörun. Þeir sem upplýsingar vantaði um við og eftir 12 vikna eftirfyllgnirammann voru taldir vera með enga veirufræðilega svörun í eftirfylgnikommu í 24. viku.

Sex mánaða meðferðarlengd í þessari rannsókn þoldist betur en eins árs meðferð í samsettu lykilrannsókninni; 5% á móti 14% þar sem þurfti að stöðva meðferð, 18% á móti 49% þar sem þurfti að breyta skammti.

Í rannsókn án samanburðar fengu 235 sjúklingar með arfgerð 1 sýkingu og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) peginterferon alfa 2b, 1,5 míkróg/kg undir húð einu sinni í viku, ásamt Rebetal eftir þyngd. Heildarhlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar eftir 24 vikna meðferðartímabil var 50%. Fjörutíu og eitt prósent einstaklinga (97/235) voru ekki með mælanlega HCV-RNA þéttni í plasma í 4. viku og 24. viku meðferðar. Í þessum undirhópi var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar

svörunar 92% (89/97). Þetta háa hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar í þessum undirhópi sjúklinga greindist í bráðabirgðarannsókn (n=49) og var síðar staðfest (n=48). Takmarkaðar sögulegar upplýsingar benda til þess að 48 vikna meðferð geti tengst hærra hlutfalli viðvarandi veirufræðilegrar svörunar (11/11) og lægri bakslagstíðni (0/11 samanborið við 7/96 eftir 24 vikna meðferð).

Í stórri slembaðri rannsókn var gerður samanburður á öryggi og verkun í 48 vikna meðferð með tveimur mismunandi meðferðaráætlanum með peginterferon alfa 2b/Rebetol [peginterferon alfa 2b 1,5 mÍkróg/kg og 1 mÍkróg/kg gefið undir húð einu sinni í viku hvort tveggja ásamt Rebetol 800 til 1.400 mg á sólarhring til inntöku (í tveimur aðskildum skömmtum)] og peginterferon alfa-2a 180 mÍkróg gefið undir húð einu sinni í viku ásamt ribavírini 1.000 til 1.200 mg á sólarhring til inntöku (í tveimur aðskildum skömmtum) hjá 3.070 fullorðnum sjúklingum með langvinnna lifrabólgu C, arfgerð 1, sem höfðu ekki áður verið meðhöndlaðir. Svörun við meðferðinni var metin eftir viðvarandi veirufræðilegri svörun sem er skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir lok meðferðar (sjá **töflu 9**).

Tafla 9 Veirufræðileg svörun í 12. meðferðarviku, svörun í lok meðferðar, bakslagstíðni* og viðvarandi veirufræðileg svörun

Meðferðarhópur	% (fjöldi) sjúklinga		
	peginterferon alfa-2b 1,5 mÍkróg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2b 1 mÍkróg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 mÍkróg + ribavírinn
Ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Svörun í lok meðferðar*	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Bakslag	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Viðvarandi veirufræðileg svörun	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV-RNA í 12. meðferðarviku	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA PCR-greining, með lægri mægnákvörðunarmörk 27 a.e./ml
Snemmkomin veirufræðileg svörun í 12. meðferðarviku ekki fyrir hendi mælanlegt HCV-RNA með $< 2 \log_{10}$ lækkun miðað við upphafsgildi) var notað sem skilmerki til að hætta meðferð

Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var svipað hjá öllum þremur meðferðarhópunum. Hjá sjúklingum af svörtum kynstofni (þekkt er að horfur varðandi upprætingu HCV eru slæmar hjá þeim kynstofni) leiddi samsett meðferð með peginterferon alfa-2b (1,5 mÍkróg/kg)/Rebetol til hærra hlutfalls viðvarandi veirufræðilegrar svörunar samanborið við peginterferon alfa-2b 1 mÍkróg/kg skammt. Þegar peginterferon alfa-2b 1,5 mÍkróg/kg ásamt Rebetol var gefið var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar lægra hjá sjúklingum með skorpulífur, hjá sjúklingum með eðlileg ALT-gildi, hjá sjúklingum með veirumagn > 600.000 a.e./ml í upphafi meðferðar og hjá sjúklingum > 40 ára. Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var hærra hjá sjúklingum af hvítum kynstofni samanborið við sjúklinga af svörtum kynstofni. Hjá sjúklingum með ómælanlegt HCV-RNA í lok meðferðar var bakslagshlutfall 24%.

Forspárþættir viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá sjúklingum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður

Veirufræðileg svörun í 12. viku er skilgreind sem að minnsta kosti 2 log lækkun eða ómælanlegt HCV-RNA. Veirufræðileg svörun í 4. viku er skilgreind sem að minnsta kosti 1 log minnkun á veirumagni eða ómælanlegum HCV-RNA. Það hefur sýnt sig að þessir tímapunntar (4. og 12. meðferðarvika) hafa forspárgildi varðandi viðvarandi veirufræðilega svörun (**tafla 10**).

Tafla 10 Forspárþættir veirufæðilegrar svörunar í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b 1,5 míkrog/kg/Rebetol 800-1.400 mg						
	Neikvæðir			Jákvæðir		
	Engin svörun í meðferðarviku	Engin varanleg svörun	Neikvæð forspárgildi	Svörun í meðferðarviku	Viðvarandi svörun	Jákvæð forspárgildi
Arfgerð 1*						
Við viku 4*** (n=950)						
HCV-RNA neikvæðir	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 1 log lækkun veirumagns	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Við viku 12*** (n=915)						
HCV-RNA neikvæðir	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 2 log lækkun veirumagns	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Arfgerð 2, 3**						
Við viku 12 (n= 215)						
HCV-RNA neikvæðir eða ≥ 2 log lækkun veirumagns	2	1	50% (1/2)	213	177	83% (177/213)

*Arfgerð 1 fengu 48 vikna meðferð

**Arfgerð 2, 3 fengu 24 vikna meðferð

***Gögnin eru frá einum tímupunkti. Það getur vantað sjúkling eða hann verið með önnur gildi í 4. eða 12. viku.

† Viðmið sem notað voru í rannsóknaráætluninni: Ef HCV -RNA mælist jákvætt í 12. viku og < 2 log₁₀ lækkun frá upphafsgildi hætta sjúklingar á meðferð. Ef HCV RNA mælist jákvætt og > 2 log₁₀ lækkun frá upphafsgildi skal mæla HCV RNA aftur í 24. viku og ef það mælist jákvætt hætta sjúklingar á meðferð.

Sjúklingar sem eru samtímis með HCV- og HIV-sýkingu:

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem eru sýktir bæði af HIV og HCV. Svörun við meðferðinni í báðum rannsóknunum er sýnd í **töflu 11**. Rannsókn 1 (RIBAVIC; P01017) var slembuð, fjölsetra rannsókn með 412 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort Rebetol (800 mg/dag) ásamt peginterferon alfa 2b (1,5 µg/kg/viku) eða Rebetol (800 mg/dag) ásamt interferon alfa-2b (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) í 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni. Rannsókn 2 (P02080) var slembuð, einsetra rannsókn með 95 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort Rebetol (800-1.200 mg/dag, byggt á

líkamsþyngd) ásamt peginterferon alfa-2b (100 eða 150 míkróg/viku, byggt á líkamsþyngd) eða Rebetol (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamsþyngd) ásamt interferon alfa-2b (3 milljón a.e. þrisvar í viku). Lengd meðferðarinnar var 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni, nema hjá sjúklingum sem sýktir voru af arfgerðum 2 eða 3 og með veirumagn í sermi < 800.000 a.e./ml (Amplivir) en þeir voru meðhöndlaðir í 24 vikur með 6 mánaða eftirfylgni.

Tafla 11 Viðvarandi veirufraðileg svörun, flokkuð eftir arfgerð, eftir samsetta meðferð með Rebetol og peginterferon alfa-2b, hjá sjúklingum með samhliða HCV og HIV-sýkingu						
	Rannsókn 1¹			Rannsókn 2²		
	Rebetol (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 míkróg/kg/viku)	Rebetol (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 millj. a.e. þrisvar í viku)	p gildi ^a	Rebetol (800-1.200 mg/dag) ^d + peginterferon alfa-2b (100 eða 150 míkróg/viku)	Rebetol (800-1.200 mg/dag) ^d + interferon alfa-2b (3 millj. a.e. þrisvar í viku)	p gildi ^b
Allar	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Arfgerð 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Arfgerð 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

a: p-gildi byggt á Cochran Mantel Haenszel kí-kvaðratprófi.

b: p-gildi byggt á kí-kvaðratprófi.

c: einstaklingar < 75 kg fengu 100 míkróg/viku peginterferon alfa 2b og einstaklingar ≥ 75 kg fengu 150 míkróg/viku peginterferon alfa 2b.

d: skammtur Rebetol var 800 mg hjá sjúklingum < 60 kg, 1.000 mg hjá sjúklingum 60-75 kg, og 1.200 mg hjá sjúklingum > 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.

Vefjafræðileg svörun

Vefjasýni úr lifur var tekið, fyrir og eftir meðferð, úr 210 af 412 einstaklingum (51%) í rannsókn 1. Hjá sjúklingum sem fengu Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b lækkaði bæði Metavir-skor og Ishak-gráðu. Þessi lækkun var marktæk hjá þeim sem svöruðu meðferðinni (-0,3 fyrir Metavir og -1,2 fyrir Ishak) og stöðug (-0,1 fyrir Metavir og -0,2 fyrir Ishak) hjá þeim sem svöruðu ekki meðferðinni. Varðandi virkni þá kom bati í ljós hjá þriðjungi þeirra sem viðhéldu svörun og engum fór hrakandi. Enginn bati kom í ljós varðandi bandvefsmýndun í þessari rannsókn. Greinilegur bati varðandi fituhrörmun kom í ljós hjá sjúklingum með HCV-sýkingu af arfgerð 3.

Sjúklingar sem hafa verið meðhöndlaðir áður

Endurmeðferð með peginterferon alfa-2b í samsettri meðferð með Rebetol hjá sjúklingum þar sem meðferð hefur ekki skilað árangri (sjúklingar sem fengu bakslag og sem svöruðu ekki meðferð). Í rannsókn án samanburðar var 2.293 sjúklingum með meðalalvarlega til alvarlega bandvefsmýndun eftir meðferðarþrest með samsettri meðferð með alfa interferoni/ribavirini, veitt endurmeðferð með peginterferon alfa-2b, 1,5 míkróg/kg undir húð einu sinni í viku, í samsettri meðferð með Rebetol í skömmtum miðuðum við líkamsþyngd. Meðferðarþrestur fyrri meðferðar var skilgreindur sem bakslag eða skortur á svörun (HCV-RNA jákvæðir sjúklingar í lok a.m.k 12. vikna meðferðar).

Sjúklingar, sem voru HCV-RNA neikvæðir í 12. meðferðarviku, héldu meðferð áfram í 48 vikur og var fylgt eftir í 24 vikur eftir að meðferð lauk. Svörun í 12. viku var skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA eftir 12 vikna meðferð. Viðvarandi veirufraðileg svörun er skilgreind sem ómælanlegt HCV-RNA 24 vikur eftir meðferðarlok (**tafla 12**).

Tafla 12 Svörunarhlutfall við endurtekna meðferð eftir meðferðarbrest við fyrri meðferð					
	Sjúklingar með ómælanlegt HCV–RNA í 12. meðferðarviku og viðvarandi veirufræðilega svörun eftir endurtekna meðferð				
	interferon alfa/ribavírín		peginterferon alfa/ribavírín		Heildarfjöldi*
	Svörun í 12. viku % (n/N)	Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI	Svörun í 12. viku % (n/N)	Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI	Viðvarandi veirufræðileg svörun % (n/N) 99% CI
Heildar	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
Fyrri svörun					
Bakslag	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
Arfgerð 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
Arfgerð 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Arfgerð 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
Arfgerð 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
<u>Arfgerð</u>					
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- bandvefsmyndunar- -skor					
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
Veirumagn í upphafi					
Mikið veirumagn (>600.000 a.e./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
Lítið veirumagn (≤600.000 a.e./ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: *Non-responder* (meðferð ekki svarað): skilgreint sem sermis/plasma HCV RNA-jákvæðir sjúklingar í lok a.m.k. 12 vikna meðferðar.

HCV RNA í plasma er mælt með kjarnsýrumögnunaraðferð (research-based quantitative polymerase chain reaction assay) á miðlægri rannsóknastofu.

*Heildarfjöldi sem á að meðhöndla þ.m.t. 7 sjúklingar þar sem ekki var hægt að staðfesta a.m.k. 12 vikna fyrri meðferð.

Almennt var HCV RNA ómælanlegt í plasma hjá u.þ.b. 36% (821/2.286) sjúklinga í 12. meðferðarviku mælt með rannsóknarmiðuðu prófi (greiningarviðmið 125 a.e./ml). Í þessum undirhópi var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 56% (463/823). Hjá sjúklingum eftir meðferðarbrest með ópegýleruðu interferoni eða pegýleruðu interferoni og sem voru neikvæðir í 12 viku var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 59% og 50%, talið í sömu röð. Á meðal 480 sjúklinga með > 2 log minnkun á veirufjölda, en mælanlegt veirugildi í 12. viku héldu samtals 188 sjúklingar meðferðinni áfram. Hjá þeim sjúklingum var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar 12%.

Þeir sem svöruðu ekki fyrri meðferð með pegýleruðu interferoni alfa/ribavírini voru síður líklegir til að svara endurmeðferð í 12. viku en þeir sem svöruðu ekki meðferð með ópegýleruðu interferoni alfa/ribavírini (12,4 % á móti 28,6 %). Ef svörun náðist í 12. viku var hins vegar lítill munur á viðvarandi veirufræðilegri svörun án tillits til fyrri meðferðar eða fyrri svörunar.

- Endurmeðferð hjá sjúklingum sem fengu bakslag með Rebetol og interferon alfa-2b í samsettri meðferð

Í tveimur rannsóknum var prófuð notkun Rebetol + interferon alfa-2b í samsettri meðferð hjá sjúklingum sem höfðu fengið bakslag (C95-144 og I95-145); 345 sjúklingar með langvinna lifrabólgu C, sem höfðu fengið bakslag eftir interferon-meðferð, voru meðhöndlaðir í sex mánuði með sex mánaða eftirfylgni. Samsett meðferð með Rebetol + interferon alfa 2b leiddi til viðvarandi veirufræðilegrar svörunar sem var tífalt meiri en með interferon alfa 2b einu sér (49% á móti 5%, $p < 0,0001$). Þessi munur á svörun hélst óháð hefðbundnum forspárþáttum svörunar við interferon alfa-2b meðferð, svo sem veirumagni, HCV-arfgerð og vefjafræðilegri stigun.

Upplýsingar um virkni til lengri tíma - Fullorönn

Í tveimur stórum langtímaeftirfylgnirannsóknum var 1.071 sjúklingur, sem hafði fengið meðferð í undanfarandi rannsóknum með ópegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án Rebetol), og 567 sjúklingar, sem höfðu fengið meðferð í undanfarandi rannsóknum með pegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án Rebetol). Tilgangur rannsóknanna var að meta varanleika viðvarandi veirufræðilegrar svörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðra niðurstaðna veirumælinga á klínískar niðurstöður. Að minnsta kosti 5 ára langtímaeftirfylgni var lokið eftir meðferð hjá annars vegar 462 sjúklingum og hins vegar 327 sjúklingum. Í rannsóknunum fengu annars vegar 12, af þeim 492 sem náðu viðvarandi svörun, bakslag og hins vegar fengu 3 bakslag af þeim 366 sem náðu viðvarandi svörun.

Kaplan-Meier áætlun um áframhaldandi viðvarandi svörun í 5 ár er 97% með 95% öryggisbili [95%-99%], hjá sjúklingum sem fengu ópegýlerað interferon alfa-2b (með eða án Rebetol), og 99% með 95% öryggisbili [98%-100%] hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b (með eða án Rebetol). Viðvarandi veirufræðileg svörun eftir meðferð við langvinnri lifrabólgu C veiru með interferon alfa-2b (pegýlerað eða ópegýlerað, með eða án Rebetol) leiðir til langvarandi úthreinsunar á veirunni, hjöðunar lifrarsýkingarinnar og klíníks bata á langvinnri lifrabólgu C veirusýkingu. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulifur (að meðtöldu lifrarkrabbameini).

Börn

Verkun og öryggi

Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa 2b

Börn og unglingar 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabilunar, og greinanlegt HCV-RNA tóku þátt í fjölsetra rannsókn og voru meðhöndlaðir með Rebetol 15 mg/kg á dag auk pegýleraðs interferons alfa-2b 60 mikróg/m² einu sinni í viku í 24 eða 48 vikur miðað við arfgerð og veirumagn í upphafi. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir lok meðferðar. Alls voru 107 sjúklingar

meðhöndlaðir, þar af voru 52% kvenkyns, 89% af hvítum kynstofni, 67% með HCV-arfgerð 1 og 63% < 12 ára. Meirihluti rannsóknarþýðis var börn með væga eða miðlungs alvarlega lifrabólgu C. Vegna skorts á upplýsingum varðandi börn með alvarlega framrás sjúkdómsins og hugsanlegra aukaverkana verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með Rebetol og pegýleruðu interferoni alfa-2b hjá þessum hópi (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8). Rannsóknaniðurstöður eru teknar saman í **töflu 13**.

Tafla 13 Viðvarandi veirufræðileg svörun (n ^{a,b} (%)) hjá börnum og unglíngum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður, eftir arfgerð og meðferðarlengd – Allir þátttakendur n = 107		
	24 vikur	48 vikur
Allar arfgerðir	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Arfgerð 1	-	38/72 (53%)
Arfgerð 2	14/15 (93%)	-
Arfgerð 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Arfgerð 4	-	4/5 (80%)

a: Svörun við meðferð var skilgreind sem ógreinanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð, lægri greiningarmörk = 125 a.e./ml

b: n = fjöldi sjúklinga sem svarar meðferð/fjöldi sjúklinga með ákveðna arfgerð og áætluð meðferðarlengd.

c: sjúklingar með arfgerð 3 lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) fengu 24 vikna meðferð en þeir sem voru með arfgerð 3 og mikið veirumagn (≥ 600.000 a.e./ml) fengu 48 vikna meðferð.

Rebetol í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Börn og unglíngar 3-16 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabílnar, og greinanlegt HCV-RNA (metið á rannsóknarstofu með því að nota RT-PCR-próf) tóku þátt í tveimur fjölsetra rannsóknum og fengu Rebetol 15 mg/kg á dag auk interferon alfa-2b 3 milljónir a.e./m² þrisvar í viku í 1 ár og síðan 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Alls tóku 118 sjúklingar þátt: 57% drengir, 80% hvítir og 78% með arfgerð 1, 64% ≤ 12 ára aldri. Þýðið sem tók þátt samanstóð aðallega af börnum með væga til miðlungs alvarlega lifrabólgu C. Í þessum tveimur fjölsetra rannsóknum var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá börnum og unglíngum svipað því sem gerist hjá fullorðnum. Vegna skorts á upplýsingum í þessum tveimur fjölsetra rannsóknum hjá börnum með alvarlega framrás sjúkdómsins, og hugsanlegra aukaverkana, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu hjá þessum hópi af samsettri meðferð með Rebetol og interferon alfa-2b (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8). Rannsóknaniðurstöður eru teknar saman í **töflu 14**.

Tafla 14 Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá börnum og unglíngum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður	
	Rebetol 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 millj. a.e./m² þrisvar í viku
Heildarsvörun ^a (n = 118)	54 (46%)*
Arfgerð 1 (n = 92)	33 (36%)*
Arfgerð 2/3/4 (n = 26)	21 (81%)*

*Fjöldi (%) sjúklinga

a. Skilgreint sem HCV-RNA undir greiningarmörkum með því að nota RT-PCRpróf byggt á rannsókn við lok meðferðar og á eftirfylgnitímabili.

Upplýsingar um verkun til lengri tíma

Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Níutíu og fjögur börn með langvinna lifrabólgu C tóku þátt í 5 ára langtíma- áhorfs- eftirfylgnirannsókn eftir meðferð í fjölsetra rannsókn. Sextíu og þrjú þeirra voru með viðvarandi svörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega viðvarandi veirufræðilega svörun og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirufræðilegrar svörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru

með viðvarandi veirufræðilega svörun 24 vikum eftir lok 24 eða 48 vikna meðferðar með peginterferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Í lok 5 ára tímabils höfðu 85% (80/94) allra í rannsókninni og 86% (54/63) þeirra sem voru með viðvarandi svörun lokið rannsókninni. Öll börnin viðhéldu viðvarandi veirufræðilegri svörun út 5 ára eftirfylgnitímabilið.

Rebetol í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Eftir meðferð í tveimur fyrrnefndum fjölsetra rannsóknum tóku 97 börn með langvinna lifrabólgu C þátt í fimm ára langtíma-, áhorfs-, eftirfylgnirannsókn. Sjötíu prósent (68/97) af öllum þátttakendum luku rannsókninni og af þeim voru 75% (42/56) með viðvarandi veirufræðilega svörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega varanleika viðvarandi veirufræðilegrar svörunar og að meta áhrif áframhaldandi neikvæðra niðurstaðna veirumælinga á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með viðvarandi veirufræðilega svörun 24 vikum eftir lok 48 vikna meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Öll börnin, að einu undanskildu, viðhéldu viðvarandi veirufræðilegri svörun út langtímaeftirfylgnitímabil, eftir lok meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Kaplan-Meier áætlun um áframhaldandi viðvarandi veirufræðilega svörun í 5 ár er 98% með 95% öryggisbili [95%-100%] hjá börnum sem fengu interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Auk þess voru 98% (51/52) þeirra sem voru með eðlileg ALT-gildi eftir 24 vikna eftirfylgni enn með eðlileg ALT-gildi í síðustu heimsókn.

Viðvarandi veirufræðileg svörun eftir meðferð með ópegýleruðu interferon alfa-2b ásamt Rebetol við langvinnri lifrabólgu leiðir til langvarandi bælingar á veirunni sem veldur hjöðnun á lifrabólgunni og klínískum „bata“ á langvinnri lifrabólgu C. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulífur (m.a. lifrarkrabbamein).

5.2 Lyfjahvörf

Í stakskammta ríbavírinn slembirannsókn með víxlun hjá heilbrigðum fullorðnum kom í ljós að hylki og mixtúra, lausn eru jafngild lyfjaform.

Frásog

Ríbavírinn frásogast hratt eftir inntöku eins skammts (meðal $T_{max} = 1,5$ klukkustund) og á eftir fylgir hröð dreifing og langvarandi útskilnaðarfasi (helmingunartímar frásogs, dreifingar og útskilnaðar eins skammts eru 0,05; 3,73 og 79 klukkustundir). Frásog er mikið og u.þ.b. 10% af geislamerktum skammti útskilst í saur. Samt sem áður er algjört aðgengi u.þ.b. 45%-65% sem virðist vera vegna fyrstu-umferðar umbrots. Það er línulegt samhengi á milli skammts og AUC_{tr} eftir einn skammt af 200-1.200 mg af ríbavírini. Dreifingarrúmmál er u.þ.b. 5.000 l. Ríbavírinn binst ekki plasmapróteinum.

Dreifing

Flutningur ríbavírins utan blóðvökva hefur verið rannsakaður ítarlegast í rauðum blóðkornum og komið hefur í ljós að flutningurinn er af e_s nukleósíð jafnvægisflokki. Þessi flutningsleið er til staðar í nær öllum frumum og getur verið ástæðan fyrir miklu dreifingarrúmmáli ríbavírins. Hlutfallið af styrk ríbavírins í blóði samanborið við blóðvökva er u.þ.b. 60:1; megnið af ríbavírini í blóði finnst sem ríbavírinn nukleótíð bundið í rauðkornum.

Umbrot

Umbrotsferli ríbavírins er tvenns konar: 1) afturkræft fosfórunarefnaferli, 2) niðurbrotsefnaferli sem felur í sér deribosýleringu og amíðvatnsrof til að mynda tríasólkarboxýsýruhvarfefni. Ríbavírinn og umbrotsefni þess, tríasólkarboxamíð og tríasólkarboxýlsýra, skiljast út um nýru.

Það hefur sýnt sig að lyfjahvörf eins skammts af ríbavírini til inntöku eru mjög breytileg bæði hjá sama einstaklingi (intra-subject; u.þ.b. 30% breytileiki fyrir bæði AUC og C_{max}) og milli einstaklinga, sem getur verið vegna víðtæks fyrstu-umferðar umbrots og flutnings í blóði og utan þess.

Brotthvarf

Eftir fjölskammta gjöf af ribavírini safnast það í miklum mæli fyrir í blóðvökva með sexföldu hlutfalli af fjölskammtinum miðað við stakskammts AUC_{12klst} . Eftir inntöku 600 mg skammts tvisvar á dag náðist stöðugt ástand eftir u.þ.b. fjórar vikur, með stöðugum blóðvatnsstyrk að meðaltali u.þ.b. 2.200 ng/ml. Eftir að gjöf var hætt var helmingunartíminn u.þ.b. 298 klukkustundir, sem að öllum líkindum endurspeglar hægan útskilnað frá öðrum rýmum en blóðvökva.

Flutningur yfir í sæðisvökva

Rannsað hefur verið hvort ribavírinn berst með sæði. Styrkur ribavírins í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærri en þéttni þess í sermi. Hins vegar hefur altæk útsetning hjá kvenkyns maka, eftir samfarir við sjúkling á meðferð, verið metin og er ákaflega takmörkuð samanborið við meðferðarþéttu ribavírins í plasma.

Áhrif fæðu

Aðgengi eins skammts af ribavírini til inntöku hækkaði með samtímis neyslu fituríkrar fæðu (bæði AUC_{12h} og C_{max} hækkuðu um 70%). Það er hugsanlegt að hækkan á líffræðilegu aðgengi í þessari rannsókn hafi verið vegna tafa á flutningi ribavírins eða breytingar á sýrustigi. Ekki er vitað hvaða klínískt gildi þessar niðurstöður úr þessari stakskammta rannsókn hafa. Í lykilrannsókn á klínískri verkun fengu sjúklingar fyrirmæli um að taka ribavírinn með fæðu til þess að ná hámarksstyrk ribavírins í blóði.

Nýrnastarfsemi

Samkvæmt gögnum sem hafa verið birt þá breyttust lyfjahlöfð eins skammts af ribavírini (hækkað AUC_{12h} og C_{max}) hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi miðað við viðmiðunareinstaklinga (kreatínínúthreinsun > 90 ml/mínútu). Meðal AUC_{12h} var þrefalt herra hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun á milli 10 og 30 ml/mínútu miðað við viðmiðunareinstaklingana. Hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 50 ml/mínútu var AUC_{12h} tvöfalt herra miðað við viðmiðunareinstaklingana. Þetta virðist vera vegna minnkunar á úthreinsun hjá þessum sjúklingum. Styrkur ribavírins breytist í meginatriðum ekkert við blóðskilun.

Lifrarstarfsemi

Lyfjahlöfð eins skammts af ribavírini hjá sjúklingum með væga til miðlungsalvarlega eða alvarlega lifrabilun (Child-Pugh-flokkun A, B eða C) eru svipuð og hjá eðlilegum viðmiðunareinstaklingum.

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Lyfjahlöfð ribavírins hjá eldri sjúklingum hafa ekki verið metin. Í þýðisrannsókn á lyfjahlöfðum var aldur ekki lykilþáttur í útskilnaði ribavírins; nýrnastarfsemi er sá þáttur sem er ráðandi.

Lyfjahlöfðgreining á þýði var framkvæmd með því að nota dreift úrtak sermistyrksgilda úr fjórum klínískum rannsóknum. Útskilnaðarlíkan sem þróað var sýndi að líkamsþyngd, kyn, aldur og kreatínín í sermi voru aðalþættir. Útskilnaður hjá karlmönnum var u.þ.b. 20% meiri en hjá konum. Útskilnaður jókst með aukinni líkamsþyngd og minnkaði hjá einstaklingum 40 ára og eldri. Áhrif þessara breyta á útskilnað ribavírins virðast þó hafa takmarkaða klíníska þýðingu þar sem líkanið tekur ekki tillit til verulegs fráviks.

Börn

Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Lyfjahlöfð Rebetol og peginterferon alfa-2b, eftir endurtekna skammta, hafa verið metin í klínískri rannsókn hjá börnum og unglíngum með langvinna lifrabólgu C. Hjá börnum og unglíngum sem fengu aðlagða skammta, miðað við líkamsþyngd, af peginterferoni alfa-2b 60 míkrog/m²/viku er breytt áætlað hlutfall þeirrar útsetningar, sem spáð er fyrir um að verði milli skammta, 58% (90% öryggisbil: 141-177%) meira en kom fram hjá fullorðnum sem fengu 1,5 míkrog/kg/viku. Lyfjahlöfð Rebetol (staðalskammtur) í þessari rannsókn voru svipuð þeim sem skýrt var frá í fyrri rannsókn á Rebetol í samsettri meðferð með interferon alfa-2b hjá börnum og unglíngum og hjá fullorðnum.

Rebetol í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Yfirlit yfir lyfjahvörf Rebetol- hylkja og interferon alfa-2b hjá börnum og unglíngum milli 5 og 16 ára aldurs með langvinna lifrabólgu C, eftir endurtekna skammta, má sjá í **töflu 15**. Lyfjahvörf Rebetol og interferon alfa-2b (staðalskammtur) eru svipuð hjá fullorðnum og börnum og unglíngum.

Breyta	Rebetol 15 mg/kg/dag í 2 aðskildum skömmtum (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 millj. a.e./m ² 3 sinnum í viku (n = 54)
T _{max} (klst.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Greinileg úthreinsun l/klst./kg	0,27 (27)	Ekki gerð

*AUC₁₂ (ng/klst./ml) fyrir Rebetol; AUC₀₋₂₄ (a.e./klst./ml) fyrir interferon alfa-2b

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ríbavírín

Ríbavírín veldur fóstureitrun og/eða vansköpun, í skömmtum sem eru þó nokkuð lægri en ráðlagðir skammtar fyrir menn, hjá öllum dýrategundum sem rannsakaðar hafa verið. Sést hefur vansköpun á höfuðkúpu, efri gómi, augum, kjálka, útlimum, beinagrind og meltingarvegi. Tíðni og alvarleiki vansköpunaráhrifa jókst með auknum skammti. Lifslíkur fósturs og afkvæma minnkuðu.

Rannsókn á eiturverkunum á rottuunga, sem höfðu fengið 10, 25 og 50 mg/kg af ríbavíríni frá 7. til 63. dags eftir fæðingu, sýndi skammtaháða vaxtarskerðingu, sem kom fram í smávægilega minnkaðri líkamspýngd, haus-daus lengd og beinalengd. Í lok batatímabils voru óverulegar breytingar á sköflungi og lærlegg, þótt í heild hafi breytingarnar verið tölfræðilega marktækar miðað við samanburðarhópinn, hjá karldýrum eftir allar skammtastærðir og hjá kvendýrum eftir tvo stærstu skammtana. Engar meinafræðilegar breytingar komu fram á benneyf. Áhrif af ríbavíríni komu hvorki fram á taugaatferlisþroska né kynþroska. Plasmabíttni hjá rottuungum var lægri en við meðferðarskammta hjá mönnum.

Í dýrarrannsóknum verða rauð blóðkorn aðallega fyrir eitrunaráhrifum af völdum ríbavíríns. Blóðleysis verður vart fljótlega eftir að lyfjagjöf hefst, en gengur fljótt til baka eftir stöðvun meðferðar.

Í 3 og 6 mánaða rannsóknum á músum til að kanna hvort ríbavírín hefði áhrif á eistu og sæði kom fram afbrigðilegt sæði við skammta sem voru 15 mg/kg og stærri. Þessir skammtar í dýrum hafa talsvert minni áhrif í líkamanum en meðferðarskammtar fyrir menn. Eftir að meðferð var stöðvuð gengu eitrunaráhrif á eistu af völdum ríbavíríns að mestu leyti til baka, innan einnar eða tveggja sæðismyndandi umferða (sjá kafla 4.6).

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni hafa sýnt fram á að ríbavírín veldur einhverjum eiturverkunum á erfðaefni. Ríbavírín var virkt í Balb/3T3 *in vitro* ummyndunarprófi (transformation assay). Eiturverkun á erfðaefni sást hjá músum í eitlaæxlisgreiningu og eftir skammtana 20-200 mg/kg í músasmákjarnagreiningu. Próf á ríkjandi dauðaeiginleika sem var gert á rottum var neikvætt, sem gefur til kynna að ef stökkbreytingar hafa átt sér stað berast þær ekki með karlkyns kynfrumum.

Hefðbundnar krabbameinsrannsóknir á nagdýrum, þar sem útsetning var lítil miðað við útsetningu hjá mönnum á meðferð (stuðull 0,1 hjá rottum og 1 hjá músum), bentu ekki til þess að ríbavírín hefði æxlisvaldandi áhrif. Að auki í 26 vikna krabbameinsrannsókn, þar sem notað var arfblandið p53 (+/-) músalíkan, hafði ríbavírín ekki æxlisvaldandi áhrif í hámarksskammti, 300 mg/kg, sem þoldist (útsetningarstuðull í plasma er u.þ.b. 2,5, samanborið við útsetningu hjá mönnum). Þessar rannsóknir benda til að hugsanleg krabbameinvaldandi áhrif ríbavíríns á menn séu ólíkleg.

Ribavírín og interferon

Þegar ribavírín var gefið ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b olli ribavírín engum verkunum sem ekki höfðu komið fram áður með öðru hvoru virka efninu, gefnu einu sér. Aðal meðferðartengda breytingin var afturkræft vægt til miðlungsmikið blóðleysi, sem var alvarlegra en það sem annað hvort virka efnið olli eitt sér.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Laktósaeinhýdrat
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat

Hylki

Gelatína
Títantvíoxíð (E 171)

Áletrun hylkis

Gljálakk
Própýlenglýkól (E 1520)
Ammóníumhýdroxíð
Litarefni (E 132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærra hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rebetol-hylki eru í þynnum sem gerðar eru úr pólývínýlklóríði (PCV)/pólýetýlen (PE)/pólývínýlidenklóríði (PVdC)

Pakkningar með 84, 112, 140 og 168 hylkjum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/107/001	84 hörð hylki
EU/1/99/107/005	112 hörð hylki
EU/1/99/107/002	140 hörð hylki
EU/1/99/107/003	168 hörð hylki

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. maí 1999
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. apríl 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Rebetol 40 mg/ml mixtúra, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 40 mg af ríðavírini

Hjálparefni með þekkta verkun:

Rebetol inniheldur 0,5 mg af bensýlalkóhóli (E 1519) í hverjum ml.

Rebetol inniheldur 100,3 mg af própýlenglýkóli (E 1520) í hverjum ml.

Rebetol inniheldur 1,4 mg af natríum í hverjum ml.

Rebetol inniheldur 1 mg af natríumbensóati (E 211) í hverjum ml.

Rebetol inniheldur 142 mg af sorbitóli (E 420) í hverjum ml.

Rebetol inniheldur 300 mg af súkrósa í hverjum ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn

Tær, litlaus til fól- eða ljósgul mixtúra, lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rebetol er ætlað til samsettrar notkunar með öðrum lyfjum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C hjá börnum (börn 3 ára og eldri og unglíngar) sem ekki hafa fengið meðferð áður og eru ekki með lifrabilun (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir, sem er reyndur í meðferð langvinnrar lifrabólgu C, skal hefja meðferðina og stjórna henni.

Skammtar

Nota skal Rebetol í samsettri meðferð eins og lýst er í kafla 4.1.

Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Rebetol varðandi viðbótar upplýsingar um ávísun þeirra lyfja og frekari skömmtunarráðleggingar og samhliðagjöf með Rebetol.

Styrkleiki Rebetol mixtúru er 40 mg/ml.

Rebetol-mixtúru, lausn, á að gefa til inntöku í tveimur aðskildum skömmtum (að morgni og að kvöldi) með fæðu.

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 3 ára.

Skömmtun Rebetol fyrir börn og unglíngja fer eftir líkamsþyngd sjúklings. Til dæmis er skömmtunin samkvæmt líkamsþyngd sem notuð er með inerferon alfa-2b eða peginterferoni alfa-2b sýnd í **töflu 1**. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu

með Rebetol þar sem sumar samsettar meðferðir fylgja ekki Rebetol skömmtunarleiðbeiningunum sem eru sýndar í **töflu 1**.

Í klínískum rannsóknum hjá þessum sjúklingahópi var Rebetol gefið í skammtinum 15 mg/kg/dag (**tafla 1**).

Tafla 1 Rebetol mixtúra, lausn – Barna- og unglingaskammtar sem á að gefa með interferoni alfa-2b eða peginterferoni alfa-2b	
Líkamsþyngd (kg)	Mældur skammtur (Morgunn/Kvöld)
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

Sjúklingar sem veiga > 47 kg og geta gleypst hylki geta tekið jafngildan skammt af ríbavírinn 200 mg hylkja í tveimur aðskildum skömmtum (sjá samantekt á eiginleikum Rebetol hylkja).

Breyting skammta vegna aukaverkana

Minnkun Rebetol skammta veltur á upphafsskammtinum af Rebetol sem fer eftir því hvaða lyf er notað í samsetningu með Rebetol.

Ef sjúklingur fær alvarlega aukaverkun sem hugsanlega tengist Rebetol skal breyta Rebetol skammtinum eða stöðva meðferðina ef við á, þar til aukaverkuninni linnir eða alvarleiki minnkar.

Í **töflu 2** eru leiðbeiningar um skammtabreytingar og stöðvun meðferðar sem byggðar eru á þéttni blóðrauða og þéttni óbundins bílírúbíns.

Engin gögn liggja fyrir varðandi börn með hjartasjúkdóm (sjá kafla 4.4).

Tafla 2 Meðhöndlun aukaverkana		
Niðurstöður mælinga	Minnka Rebetol skammt* ef:	Stöðva Rebetol meðferð ef:
Blóðrauði hjá sjúklingum með enga hjartasjúkdóma	< 10 g/dl	< 8.5 g/dl
Bílírúbín – óbundið		> 5 mg/dl (í > 4 vikur) (börn og unglingar meðhöndlaðir með interferoni alfa-2b) eða > 4 mg/dl (í > 4 vikur) (börn og unglingar meðhöndlaðir með peginterferoni alfa-2b)

* Hjá börnum og unglingum sem meðhöndlaðir eru með Rebetol og peginterferon alfa-2b er Rebetol-skammtur við 1. skammtaminnkun minnkaður niður í 12 mg/kg/sólarhring, við 2. skammtaminnkun er Rebetol-skammtur minnkaður niður í 8 mg/kg/sólarhring.

Hjá börnum og unglingum sem meðhöndlaðir eru með Rebetol og interferon alfa-2b skal minnka Rebetol-skammt niður í 7,5 mg/kg/sólarhring.

Í þeim tilfellum þar sem alvarleg aukaverkun er hugsanlega tengd lyfjunum sem notuð eru með Rebetol, skal sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf þar sem sumar samsettar meðferðir fylgja ekki Rebetol skömmtunarbreytingunum og/eða leiðbeiningum um stöðvun meðferðar sem eru sýndar í **töflu 2**.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn (börn 3 ára og eldri og unglingar)

Rebetol má nota í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b (sjá kafla 4.4). Velja skal Rebetol lyfjaform eftir því sem hentar hverjum sjúklingi.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ríbavírins í samsetningu með veirulyfjum með beina verkun hjá þessum sjúklingum. Engin gögn liggja fyrir.

Sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru með Rebetol varðandi frekari skömmtunarráðleggingar við samhliðagjöf.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf Rebetol breytast hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna minnkunar á kreatínínúthreinsun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Því er mælt með athugun á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með Rebetol hefst. Fullorðnir sjúklingar með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mínútu) eiga að fá breytilega sólarhringsskammta, 200 mg og 400 mg. Fullorðnir sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mínútu) og sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða sem eru í blóðskilun eiga að fá Rebetol 200 mg/sólarhring. **Tafla 3** sýnir leiðbeiningar um skammtabreytingar fyrir sjúklina með skerta nýrnastarfsemi. Fylgjast skal enn nánar með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með tilliti til blóðleysis. Engin gögn liggja fyrir varðandi skammtabreytingar hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi.

Tafla 3 Skammtabreytingar vegna skertrar nýrnastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum	
Kreatínhreinsun	Rebetol skammtur (á sólarhring)
30 til 50 ml/mín	Breytilegir skammtar, 200 mg og 400 mg annan hvern dag
Mínna en 30 ml/mín	200 mg á sólarhring
Blóðskilun (nýrnasjúkdómur á lokastigi)	200 mg á sólarhring

Skert lifrarstarfsemi

Engar lyfjavarfamilliverkanir virðast vera á milli Rebetol og starfsemi lifrarinnar (sjá kafla 5.2). Sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Rebetol varðandi notkun hjá sjúklingum með vantempraða skorpulifur.

Lyfjagjöf

Rebetol er ætlað til inntöku með mat.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.4, 4.6 og 5.3). Hjá konum á barneignaraldri má ekki hefja gjöf Rebetol fyrr en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, rétt áður en meðferð á að hefjast.
- Brjóstagjöf.
- Saga um fyrirbyggjandi alvarlegan hjartasjúkdóm, þar með talinn óstöðugur eða ómeðhöndlaður hjartasjúkdómur, síðastliðna sex mánuði (sjá kafla 4.4).
- Blóðrauðasjúkdómar (t.d. thalassemia, sigðfrumublóðleysi).

Vinsamlega lesið einnig viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf sem notuð eru í samsetningu með Rebetol varðandi frábendingar sem eiga við um þau lyf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rebetol á að nota í samsetningu með öðrum lyfjum (sjá kafla 5.1).

Vinsamlega lesið einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir (peg)interferon alfa fyrir upplýsingar um ráðleggingar um eftirlit og meðhöndlun varðandi aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir áður en meðferð er hafin og aðrar varúðarráðstafanir sem tengjast (peg)interferon alfa.

Það eru nokkrar alvarlegar aukaverkanir sem tengjast samsettri meðferð Rebetol með (peg)interferon alfa. Þær eru meðal annars:

- Alvarleg geðræn áhrif og áhrif á miðtaugakerfið (til dæmis þunglyndi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs og árásargirni o.s.frv.).
- Vaxtarskerðing hjá börnum og unglingum sem gengur ekki til baka hjá sumum sjúklingum.
- Hækkun skjaldkirtilsstýrihormóns hjá börnum og unglingum.
- Alvarlegir augnsjúkdómar.
- Tann- og tannholdssjúkdómar.

Börn

Þegar ákveðið er að fresta ekki samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b fram á fullorðinsár, er mikilvægt að hafa í huga að þessi samsetta meðferð getur leitt til vaxtaskerðingar sem gengur ekki til baka hjá sumum sjúklingum. Ákvörðunina um meðhöndlun skal meta í hverju tilfelli fyrir sig.

Blóðlýsa

Í klínískum rannsóknum lækkaði magn blóðrauða í < 10 g/dl hjá allt að 14% fullorðinna sjúklinga og 7% barna og unglunga sem meðhöndluð voru með Rebetol ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b. Þó svo að Rebetol hafi ekki bein áhrif á starfsemi hjarta og æða getur blóðleysi sem tengist inntöku Rebetol valdið truflunum á starfsemi hjartans eða aukið einkenni kransæðasjúkdóma eða hvort tveggja. Þess vegna verður að gefa sjúklingum með hjartasjúkdóma Rebetol með varúð (sjá kafla 4.3). Hjartastarfsemi verður að meta áður en meðferð hefst og fylgjast með klínískt meðan á meðferð stendur. Ef hjartastarfsemi versnar skal stöðva meðferð (sjá kafla 4.2).

Hjarta og æðar

Fylgjast skal vel með fullorðnum sjúklingum með sögu um hjartabilun, kransæðastíflu og/eða með sögu um eða með hjartsláttartruflanir. Mælt er með að tekið sé hjartalínurit hjá þeim sjúklingum, sem hafa átt við hjartasjúkdóma að stríða, áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur. Hefðbundin meðferð verkar vöruleitt við hjartsláttartruflunum (einkum ofanslegla) en stöðva getur þurft meðferðina. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn eða unglunga með sögu um hjartasjúkdóm.

Hætta á vanskapandi áhrifum

Áður en meðferð með Rebetol er hafin þarf læknirinn að upplýsa á greinargóðan hátt bæði karl- og kvenkynssjúklinga um hættuna á vanskapandi áhrifum af völdum Rebetol, nauðsyn þess að nota áhrifaríka og samfellda getnaðarvörn, möguleikann á því að getnaðarvarnir geti brugðist og hugsanlegar afleiðingar þungunar ef hún skyldi koma upp meðan á meðferð með Rebetol stendur (sjá kafla 4.6). Varðandi rannsóknarstofueftirlit með þungun, vinsamlegast sjáið Mælingar.

Brátt ofnæmi

Ef til bráðaofnæmisviðbragða kemur (t.d. ofsakláði, ofnæmisjúgur, berkjukrampi, bráðaofnæmi) verður að stöðva Rebetol-meðferð strax og gripa til viðeigandi lyfjameðferðar. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð þó sjúklingur fái tímabundin útbrot.

Lifrarstarfsemi

Fylgjast verður vel með öllum sjúklingum sem fá verulega truflun á lifrarstarfsemi meðan á meðferð stendur. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Rebetol varðandi ráðleggingar um stöðvun meðferðar eða breytingar á skömmtum.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörð Rebetol breytast hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna minnkunar á úthreinsun hjá þessum sjúklingum. Þess vegna er ráðlagt að meta nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum áður en Rebetol meðferð er hafin. Vegna umtalsverðrar hækkunar á ríbavírini í plasmabéttni hjá sjúklingum með í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi er skammtaaðlögun Rebetol ráðlögð hjá fullorðnum sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mínútu. Engin gögn liggja fyrir varðandi skammtabreytingar hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Hafa skal náð eftirlit með þéttni blóðrauða meðan á meðferð stendur og beita aðgerðum til úrbóta eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Hugsanleg aukning ónæmisbælingar

Í birtu efni er greint frá að blóðfrumnafeð og beinmergsbæling hafi komið fram innan 3 til 7 vikna eftir gjöf peginterferons og Rebetol ásamt azatíopríni. Þessi eiturverkun á merg gekk til baka innan 4 til 6 vikna eftir að HCV-andveirumeðferð og samtímis azatíoprín-meðferð var hætt og kom ekki fram aftur þegar önnur hvor meðferðin var hafin ein og sér að nýju (sjá kafla 4.5).

HCV- og HIV-sýking samtímis

Eiturverkun á hvatbera og mjólkursýrublóðsýring:

Gæta skal varúðar hjá einstaklingum sem eru HIV-smitaðir og jafnframt smitaðir af HCV og fá meðferð með nukleósíð bakritahemli (NRTI) (sérstaklega ddI og d4T) samtímis meðferð með interferon alfa/ríbavírini. Hjá þýðinu, sem er HIV-jákvætt og er meðhöndlað með NRTI, skulu lækna fylgjast vel með merkjum um eiturverkun á hvatbera og mjólkursýrublóðsýringu þegar Rebetol er gefið. Fyrir nánari upplýsingar, sjá kafla 4.5.

Lifrabilun hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HCV og HIV og með langt gengna skorpulífur
Sjúklingar, sem eru samtímis sýktir af HIV og HCV með langt gengna skorpulífur, og eru á samsettri andretroveirumeðferð (combined antiretroviral therapy (cART)) geta verið í aukinni hættu á að fá lifrabilun og deyja. Aðrir þættir við upphaf meðferðar hjá samtímis sýktum sjúklingum sem geta verið tengdir meiri hættu á lifrabilun eru meðferð með didanósíni og hækkað bílirúbín í sermi. Samtímis sýktir sjúklingar sem fá bæði andretroveirumeðferð og meðferð við lifrabólgu, þurfa að vera undir nánu eftirliti, meta þarf stigafjölda á Child Pugh-kvarða meðan á meðferð stendur. Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru í samsetningu með Rebetol varðandi ráðleggingar um stöðvun meðferðar eða skammtabreytingar. Hjá sjúklingum með framsækinn sjúkdóm, sem þróast yfir í lifrabilun, á samstundis að hætta meðferð við lifrabólgu og endurmeta meðferð með andretroveirulyfjum.

Óeðlileg blóðgildi hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir með HCV og HIV

Sjúklingar sem eru samtímis sýktir af HCV og HIV og fá peginterferon alfa-2b/ríbavírinn meðferð og cART geta verið í aukinni hættu á að blóðgildi verði óeðlileg (svo sem daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi) samanborið við sjúklinga sem eingöngu eru HCV-sýktir. Þrátt fyrir að hægt sé að leiðrétta stærstan hluta með því að minnka skammta skal fylgjast náð með

viðmiðunarpáttum í blóði hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og hér að neðan „Mælingar“ og kafla 4.8).

Aukin hættu er á blóðleysi hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Rebetol og zídovúdini, og því er ekki mælt með því að nota Rebetol og zídovúðin samtímis (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með lágt CD4-gildi

Takmarkaðar upplýsingar um verkun og öryggi (N=25) eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum sem eru samtímis með HCV- og HIV-sýkingu og eru með CD4-gildi lægri en 200 frumur/ μ l. Því skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga með lágt CD4-gildi.

Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau andretróveirulyf sem notuð eru samtímis meðferð við HCV til þess að vera á varðbergi og geta brugðist við eiturverkunum hvers lyfs fyrir sig og varðandi hugsanlega skörun eiturverkana þeirra og Rebetol.

Mælingar

Hefðbundnar blóðmeinafræðilegar rannsóknir, blóðefnafræðilegar rannsóknir (heildartalning blóðkorna, deilitalning, blóðflagnatalning, elektrólýtar, kreatínín í sermi, lifrarpróf, þvagsýra) og þungunarpróf verður að gera hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst. Viðunandi upphafsgildi, sem líta má á sem leiðbeinandi, áður en meðferð með Rebetol hefst hjá börnum og unglingum:

- Blóðrauði ≥ 11 g/dl (konur); ≥ 12 g/dl (karlar)

Blóðrannsóknir á að gera í 2. og 4. viku meðferðar og síðan reglulega eins og viðeigandi þykir klínískt. Mæla skal HCV-RNA reglulega meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Vegna blóðlýsu getur þvagsýra aukist við inntöku Rebetol og verður því að fylgjast vel með mögulegri myndun þvagsýrugigtar hjá sjúklingum með aukna áhættu.

Bensýlalkóhól

Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Mikið magn bensýlalkóhóls getur valdið blóðsýringu. Gæta skal varúðar þegar Rebetol er ávísað sjúklingum með lifrar- eða nýrnasjúkdóma.

Natríum

Lyfið inniheldur allt að 23,8 mg af natríum í hverjum dagskammti (sjá kafla 4.2, töflu 1), sem jafngildir 1,19% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Sorbitól

Sorbitól getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða. Sorbitól breytist í frúktósa. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol skulu ekki taka inn/fá gefið lyfið.

Súkrósi

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið. Súkrósi getur skemmt tennur.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum þar sem notuð voru lifarmíkrósóm bæði úr mönnum og rottum sýndu að cytókróm P450 ensím taka engan þátt í umbroti Rebetol. Rebetol hefur ekki hamlandi áhrif á

cýtókróm P450 ensím. Engar vísbendingar hafa komið fram í rannsóknum á eiturverkunum um að Rebetol ræsi lifrarením. Þess vegna er mjög lítil möguleiki á milliverkunum sem byggjast á P450-ensímum.

Rebetol getur með hamlandi verkun sinni á ínosín mónófosfat dehydrógenasa truflað umbrot azatíopríns sem mögulega getur leitt til uppsöfnunar á 6-metýltíóínósín mónófosfati (6-MTIMP), sem hefur verið tengt við eiturverkun á merg hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með azatíopríni. Forðast skal notkun pegýleraðs interferons alfa og Rebetol samtímis azatíopríni. Í einstökum tilvikum, þar sem ávinningur af gjöf Rebetol samtímis azatíopríni vegur þyngra en möguleg áhætta, er ráðlagt að fylgjast náið með blóðhag meðan á samtímis gjöf azatíopríns stendur til að greina merki um eituráhrif á merg, en komi slíkt fram á að stöðva notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Engar milliverkanarannsóknir hafa farið fram á Rebetol og öðrum lyfjum, að undanskildum interferon alfa-2b og sýrubindandi lyfjum.

Í fjölskammta lyfjahvarfarannsókn komu engar milliverkanir fram milli Rebetol og interferon alfa-2b.

Sýrubindandi lyf

Aðgengi Rebetol 600 mg minnkaði þegar það var gefið með sýrubindandi lyfi sem innihélt magnesíum, ál og simethicone; AUC_{0-24} lækkaði um 14%. Það er hugsanlegt að minnkað aðgengi í þessari rannsókn hafi verið vegna lengingar á flutningstíma Rebetol í meltingarvegi eða breyttu sýrustigi. Þessi milliverkun er ekki talin vera klínískt marktæk.

Núkleosíð hliðstæður

Notkun á núkleosíð hliðstæðum, einum sér eða ásamt öðrum núkleosíðum, hefur leitt til hækkunar mjólkursýru í blóði. Lyfjafræðilega eykur Rebetol fosfórýleruð umbrotsefni púrín núkleosíða *in vitro*. Þessi verkun getur aukið hættuna á hækkun mjólkursýru í blóði sem púrín núkleosíð hliðstæður valda (t.d. dídánósín eða abacavír). Samhliða gjöf Rebetol og dídánósíns er ekki ráðlögð. Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir á hvatbera, einkum hækkun mjólkursýru í blóði og brisbólgu, sem í sumum tilvikum voru banvænar (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá auknu blóðleysi af völdum Rebetol þegar zídovúdin er notað sem hluti meðferðar við HIV-sýkingu, þótt enn sem komið er sé nákvæmur verkunarháttur ekki þekktur. Ekki er mælt með samtímis notkun Rebetol og zídovúdins vegna aukinnar hættu á blóðleysi (sjá kafla 4.4). Hafi það verið staðfest skal íhuga að gefa annað lyf í stað zídovúdins í samsettri andretrovéurimeðferð. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum með sögu um blóðleysi af völdum zídovúdins.

Möguleiki á milliverkunum getur varað í allt að tvo mánuði (fimm helmingunartímar Rebetol) eftir að Rebetol-meðferð lýkur, vegna hins langa helmingunartíma (sjá kafla 5.2).

Engin vísbending er um milliverkun Rebetol við bakritahemla, sem ekki eru núkleosíð, eða próteasahemla.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Kvenkyns sjúklingar

Þungaðar konur mega ekki nota Rebetol (sjá kafla 4.3 og 5.3). Konur sem fá meðferð með Rebetol verða að gæta þess mjög vel að verða ekki þungaðar (sjá kafla 5.3). Ekki má hefja meðferð með Rebetol fyrir en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, sem hefur verið tekið rétt áður en meðferðin hefst. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í níu mánuði eftir að henni lýkur og gangast undir þungunarpróf reglulega, einu sinni í mánuði, meðan á meðferð stendur. Ef til þungunar kemur meðan á meðferð stendur eða innan níu mánaða frá lokum hennar verður að upplýsa sjúklinginn um verulega hættu á vansköpun fósturs af völdum Rebetol (sjá kafla 4.4).

Karlkyns sjúklingar og kvenkyns makar þeirra

Mjög mikilvægt er að koma í veg fyrir að kona karlkyns sjúklings sem tekur Rebetol verði þunguð (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.3). Rebetol safnast fyrir í frumum líkamans og skilst mjög hægt út úr líkamanum. Ekki er vitað hvort Rebetol í sæði hafi hugsanleg vansköpunaráhrif eða eiturverkun á erfðafni fósturvísa/fóstur í mönnum. Þótt upplýsingar varðandi u.þ.b. 300 þunganir, með framsýnni eftirfylgni, þar sem feðurnir notuðu Rebetol, hafi ekki sýnt aukna hættu á vansköpun, né heldur neina sérstaka tegund vansköpunar samanborið við almennt þýði, skal ráðleggja annaðhvort karlkyns sjúklingum eða kvenkyns mökum þeirra á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rebetol stendur og í sex mánuði eftir að henni lýkur. Á þessum tíma skal framkvæma reglubundin mánaðarleg þungunarpróf. Körlum sem eiga barnshafandi konu skal ráðlagt að nota smokka til þess að minnka líkurnar á að Rebetol berist í konuna.

Meðganga

Ekki má nota Rebetol á meðgöngu. Í forklínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að Rebetol hafi vanskapandi áhrif og eiturverkandi áhrif á erfðarefni.

Brjóstgjöf:

Ekki er vitað hvort Rebetol skilst út í brjóstamjólki. Vegna hugsanlegra aukaverkana á brjóstmylkninga, verður að hætta brjóstgjöf áður en meðferð hefst.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar:

- Frjósemi: Í dýrarrannsóknum olli Rebetol áhrifum á sæðismyndun sem gengu til baka (sjá kafla 5.3).
- Vansköpunaráhrif: Sýnt hefur verið fram á að Rebetol getur valdið marktækri vansköpun og/eða dauða fósturvísa hjá öllum dýrategundum, sem fullnægjandi rannsóknir hafa farið fram á, eftir skammta sem voru allt niður í einn tuttugasta af ráðlögðum skammti fyrir menn (sjá kafla 5.3).
- Eiturverkun á erfðafni: Rebetol veldur eiturverkunum á erfðafni (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rebetol hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla en þegar önnur lyf eru notuð samhliða getur það haft áhrif. Þess vegna skal segja sjúklingum, sem finna fyrir þreytu, svefnhöfða eða ringlun meðan á meðferð stendur, að varast akstur og stjórnun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Eitt mikilvægasta öryggisatriðið varðandi Rebetol er blóðlýsublóðleysi sem kemur fram á fyrstu vikum meðferðarinnar. Blóðlýsublóðleysi í tengslum við Rebetol meðferð getur valdið skertri hjartastarfsemi og/eða versnun fyrirbyggjandi hjartasjúkdóms. Hækkun þvagsýru og óbundins bilirúbíns í tengslum við blóðlýsu hefur einnig komið fram hjá sumum sjúklingum.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í þessum kafla koma fyrst og fremst úr klínískum rannsóknum og/eða úr aukaverkanatilkyningum sem hafa borist þegar Rebetol er notað í samsetningu með interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b.

Vinsamlegast lesið samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs þeirra lyfja sem notuð eru í samsetningu með Rebetol varðandi aðrar aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar fyrir þau lyf.

Börn

Samsett meðferð með peginterferon alfa-2b

Í klínískri rannsókn með 107 börnum og unglingum (3 til 17 ára) sem fengu samsetta meðferð með peginterferon alfa-2b og Rebetol þurfti að breyta skömmtum hjá 25% sjúklinga, yfirleitt vegna blóðleysis, daufkyrningafæðar og þyngdartaps. Almennt voru aukaverkanir hjá börnum og unglingum svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo sérstakt áhyggjuefni sé vaxtarskerðing hjá börnum. Við samsetta meðferð í 48 vikur með pegýleruðu interferon alfa-2b og Rebetol sást vaxtarskerðing sem dró úr lengdarvexti hjá nokkrum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Þyngdartap og vaxtarskerðing var mjög algeng meðan á meðferð stóð (í lok meðferðar var meðaltalslækkun miðað við upphafsgildi 15 hundraðshlutamörk á þyngd og 8 hundraðshlutamörk á hæð) og vaxtarhraði var skertur (< 3. hundraðshlutamark hjá 70% sjúklinga).

Við lok 24 vikna eftirfylgni eftir meðferð var meðaltalslækkun þyngdar ennþá 3 hundraðshlutamörk og hæðar 7 hundraðshlutamörk miðað við upphafsgildi og 20% barnanna voru áfram með vaxtarskerðingu (vaxtarhraði < 3. hundraðshlutamark). Niútiú og fjögur börn af 107 tóku þátt í 5 ára langtíma eftirfyllgnirannsókn. Áhrif á vöxt voru minni hjá börnum sem fengu meðferð í 24 vikur en hjá þeim sem fengu meðferð í 48 vikur. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfylgni var 1,3 hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur hjá börnum sem fengu meðferð í 24 vikur og 9,0 hundraðshlutamarkslækkun hjá þeim sem fengu meðferð í 48 vikur. Hjá 24% barna (11/46) sem fengu meðferð í 24 vikur og hjá 40% barna (19/48) sem fengu meðferð í 48 vikur var > 15 hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur frá því fyrir meðferð til loka 5 ára langtímaeftirfylgni samanborið við hundraðshlutamörk fyrir meðferð. Hjá 11% barna (5/46) sem fengu meðferð í 24 vikur og hjá 13% barna (6/48) sem fengu meðferð í 48 vikur var hundraðshlutamarkslækkun hæðar miðað við aldur frá því fyrir meðferð > 30 fram að lokum 5 ára langtímaeftirfylgni. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfylgni var hundraðshlutamarkslækkun þyngdar miðað við aldur 1,3 eftir 24 vikna meðferð og 5,5 eftir 48 vikna meðferð. Frá því fyrir meðferð til loka langtímaeftirfylgni var hundraðshlutamarkslækkun líkamsþyngdarstuðuls (BMI) miðað við aldur 1,8 eftir 24 vikna meðferð og 7,5 eftir 48 vikna meðferð. Lækkun á meðalhundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi, eftir langtímaeftirfylgni í 1 ár var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska. Lækkun hæðar, þyngdar og líkamsþyngdarstuðuls samkvæmt normaldreifingu samanborið við viðmiðunarróp meðan á meðferðarfasanum stóð gekk ekki alveg til baka í lok langtímaeftirfyllgnitímabils hjá börnum sem fengu 48 vikna meðferð (sjá kafla 4.4).

Í meðferðarfasa þessarar rannsóknar var hiti algengasta aukaverkunin hjá öllum sjúklingum (80%), höfuðverkur (62%), daufkyrningafæð (33%), þreyta (30%), lystarleysi (29%) og roði við stungustað (29%). Aðeins 1 sjúklingur hætti meðferð vegna aukaverkunar (blóðflagnafæð). Meirihluti aukaverkana sem tilkynntar voru í rannsókninni voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Alvarlegar aukaverkanir, sem voru tilkynntar hjá 7% (8/107) sjúklinga, voru verkur á stungustað (1%), verkur í útlím (1%), höfuðverkur (1%), daufkyrningafæð (1%) og hiti (4%). Mikilvægar meðferðartengdar aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingaþýðinu, voru taugaveiklun (8%), árásgirni (3%), reiði (2%), þunglyndi/geðdeyfð (4%) og vanvirkni skjaldkirtils (3%), 5 sjúklingar fengu meðferð með levótýroxíni við vanvirkni skjaldkirtils/hækkuðu TSH.

Samsett meðferð með interferon alfa-2b

Í klínískri rannsókn á 118 börnum og unglingum á aldrinum 3 til 16 ára, sem fengu samsetta meðferð með interferon alfa-2b og Rebetol hættu 6% meðferðinni vegna aukaverkana. Almennt voru aukaverkanir hjá takmörkuðum fjölda barna og unglinga, sem var rannsakaður, svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo að sérstakt áhyggjuefni sé vaxtarskerðing hjá börnum, þar sem lækkun á hundraðshlutamarki hæðar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 9 hundraðshlutamörk) og þyngdar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 13 hundraðshlutamörk) kom fram meðan á meðferð stóð. Innan 5 ára eftirfyllgnitímabils að meðferð lokinni var meðalhæð barnanna 44 hundraðshlutamörk sem er lægra en miðgildi almenns þýðis og lægra en meðalupphafsgildi þeirra (48 hundraðshlutamörk). Það dró úr vaxtarhraða hjá tuttugu (21%) af 97 börnum um > 15 hundraðshlutamörk, þar af dró úr vaxtarhraða hjá 10 af börnunum 20, um > 30 hundraðshlutamörk frá upphafi meðferðar til loka langtímaeftirfyllgnirannsóknar (allt að 5 ár). Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn

> 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk. Meðan á allt að 48 vikna samsettri meðferð með interferon alfa-2b og Rebetol stóð sást vaxtarskerðing sem leiddi til minni endanlegrar fullorðinshæðar hjá sumum sjúklingum. Lækkun á meðal hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi við lok langtímaeftirfylgni var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska (sjá kafla 4.4).

Einnig var tilkynnt oftast um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir samanboreð við fullorðna sjúklinga (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar einnig fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, geðsveiflum og svefnhöfuga) (sjá kafla 4.4). Að auki komu oftast fram kvillar á stungustað, hiti, lystarleysi, uppköst og tilfinningalegur óstöðugleiki hjá börnum og unglingum samanboreð við fullorðna sjúklinga. Breyta þurfti skömmtum hjá 30% sjúklinga oftast vegna blóðleysis og daufkyrningafæðar.

Tafla yfir aukaverkanir hjá börnum

Tilkynntar aukaverkanir sem talðar eru upp í **töflu 4** byggjast á tveimur klínískum fjölsetra rannsóknum með Rebetol og interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b á börnum og unglingum. Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar talðar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar talðar upp fyrst.

Tafla 4 Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með Rebetol ásamt interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum og unglingum	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar:	Veirusýking, kokbólga
Algengar:	Sveppasýking, bakteríusýking, lungnasýking, nefkoksbólga, hálsbólga af völdum streptókokka, miðeyrnabólga, skútabólga, tannigerð, influensa, herpes sýking í munni, <i>herpes simplex</i> , þvagfærasýking, leggangabroti, maga- og garnabólga
Sjaldgæfar:	Lungnabólga, þöraþráðormasýki, njálgur, ristill, húðnetjubólga
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	
Algengar:	Ótilgreint æxli
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi, daufkyrningafæð
Algengar:	Blóðflagnafæð, eitlakvilli
Innkirtlar	
Mjög algengar:	Vanvirkni skjaldkirtils
Algengar:	Ofvirkni skjaldkirtils, karlmannlegt útlit konu (virilism)
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi, aukin matarlyst, minnkuð matarlyst
Algengar:	Hækkun þríglyseríða í blóði, þvagsýrudreyri
Geðræn vandamál	
Mjög algengar:	Þunglyndi, svefnleysi, tilfinningalegur óstöðugleiki
Algengar:	Sjálfsvígshugleiðingar, árásgirni, ringlun, geðbrigði, hegðunartruflanir, uppnám, svefnganga, kvíði, skapsveiflur, eirðarleysi, taugaóstyrkur, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir, sinnuleysi
Sjaldgæfar:	Óeðlileg hegðun, geðdeyfð, tilfinningaröskun, ótti, martraðir
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl

Tafla 4 Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með Rebetol ásamt interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum og unglingum	
Algengar:	Ofhreyfni, skjálfti, raddtruflun, náladofi, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, skert einbeiting, svefnhöfgi, truflun á athygli, lítil svefngæði
Sjaldgæfar:	Taugaverkir, svefndrungi, skynhreyfiofyrirni
Augu	
Algengar:	Tárubólga, augnverkur, óeðlileg sjón, tákirtilskvilli
Sjaldgæfar:	Blæðing frá táru, kláði í auga, glærubólga, þokusýn, ljósfælni
Eyru og vöndarhús	
Algengar:	Svimi
Hjarta	
Algengar:	Hraðtaktur, hjartsláttarónot
Æðar	
Algengar:	Fölvi, húðroði
Sjaldgæfar:	Lágbrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar:	Andnað, hröð öndun, blóðnasir, hósti, nefstífla, erting í nefi, nefrennsli, hnerri, verkur í koki og barkakýli
Sjaldgæfar:	Hvæsandi öndun, óþægindi í nefi
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, uppköst, niðurgagur, ógleði
Algengar:	Sár í munn, munnbólga með sárum, munnbólga, munnslímusæri, meltingartruflanir, varasprungur, tungubólga, vélindabakflæði, endaparmskvilli, maga- og garnakvilli, hægðatregða, lausar hægðir, tannverkur, tannkvilli, óþægindi í maga, verkur í munn
Sjaldgæfar:	Tannholdsbólga
Lifur og gall	
Algengar:	Óeðlileg lifrarstarfsemi
Sjaldgæfar:	Lifrarstækkun
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Hárlos, útbrot
Algengar:	Kláði, aukið ljósnæmi, dröfnuörðuútbrot, exem, ofsviti, þrymlabólur, húðkvilli, naglakvilli, mislitun húðar, húðþurrkur, roðapot, mar
Sjaldgæfar:	Mislitun í húð, ofnæmishúðbólga, húðflögnun
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi og vöðvum
Algengar:	Verkur í útlím, verkur í baki, vöðvakreppa
Nýru og þvaggfæri	
Algengar:	Ósjálfráð þvagliát, þvagliátatruflun, þvagleki, próteinmiga
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar:	<u>Konur</u> : tíðaleyssi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli <u>Karlar</u> : verkur í eistum
Sjaldgæfar:	Konur: tíðaprautir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Þreyta, hrollur, hiti, inflúensulík veikindi, þróttleysi, lasleiki, skapstygð
Algengar:	Brjóstverkur, bjúgur, kuldatilfinning
Sjaldgæfar:	Óþægindi fyrir brjósti, verkur í andliti
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Minnkaður vaxtarhraði (hæð og/eða þyngd minni en aldur segir til um)
Algengar:	Hækkun skjaldkirtilshormóns í blóði, hækkun skjaldglóbúlíns (thyroglobulin)
Sjaldgæfar:	Jákvæðar niðurstöður skjaldkirtilsmótefnamælinga

Tafla 4 Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum með Rebetol ásamt interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum og unglingum	
Áverkar og eitranir	
Algengar:	Fleiður á húð
Sjaldgæfar:	Mar

Flestar breytingar á rannsóknarstofuniðurstöðum í Rebetol/peginterferon alfa-2b klínísku rannsókninni voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Lækkun blóðrauða, fækkun hvítfrumna, blóðflagna, dauðkyrninga og aukning á bílirúbíni getur krafist skammtaminnkunar eða endanlegrar stöðvunar meðferðar (sjá kafla 4.2). Þó að breytingar á rannsóknastofuniðurstöðum kæmu fram hjá sumum sjúklingum sem fengu Rebetol ásamt peginterferon alfa-2b í klínísku rannsókninni, þá urðu gildin aftur þau sömu og fyrir meðferð innan fárra vikna eftir lok meðferðar.

Fullorðnir

Aukaverkanir sem greint var frá með > 10% tíðni hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu Rebetol-hylki ásamt interferon alfa-2b eða pegýleruðu interferon alfa-2b í eitt ár komu einnig fram hjá börnum og unglingum. Aukaverkunarsniðið var einnig svipað þar sem tíðni var lægri.

Notkun ribavírins í samsetningu með veirulyfjum með beina verkun

Á grundvelli endurskoðunar á upplýsingum um öryggi úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sem fengu veirulyf með beina verkun í samsetningu með ribavírini kom fram að algengustu aukaverkanirnar sem tengdust ribavírini voru blóðleysi, ógleði, uppköst, þróttleysi, þreyta, svefnleysi, hósti, mæði, kláði og útbrot. Að blóðleysi undanskildu var meirihluti þessara aukaverkana ekki alvarlegar og gengu til baka án þess að hætta þyrfti meðferð.

Tafla yfir aukaverkanir hjá fullorðnum

Aukaverkanirnar, sem taldar eru upp í **töflu 5**, eru byggðar á klínískum rannsóknum í eitt ár hjá fullorðnum sjúklingum, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, og notkun eftir markaðssetningu. Ákveðinn fjöldi aukaverkana, sem yfirleitt tengist interferon-meðferð en sem greint hefur verið frá í sambandi við meðferð á lifrabólgu C (í samsettri meðferð með Rebetol) eru einnig taldar upp til upplýsinga í **töflu 5**. Sjá einnig samantektir á eiginleikum peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b vegna aukaverkana sem hugsanlega má rekja til einlyfjameðferðar með interferonum. Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða við notkun Rebetol ásamt pegýleruðu interferon alfa-2b eða interferon alfa-2b eftir markaðssetningu	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudyra	
Mjög algengar:	Veirusýking, kokbólga
Algengar:	Bakteríusýking (þ.m.t. sýklasótt), sveppasýking, inflúensa, sýking í öndunarvegi, berkjubólga, herpes simplex sýking, skútabólga, miðeyrabólga, nefslímubólga, þvagfærasýking
Sjaldgæfar:	Sýking í neðri öndunarvegi
Mjög sjaldgæfar:	Lungnabólga*
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	
Algengar:	Ótilgreint æxli
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi, dauðkyrningafæð
Algengar:	Rauðalosblóðleysi (haemolytic anaemia), hvítkornafæð, blóðflagnafæð, eitlastækkun, eitilfrumnafæð
Koma örsjaldan fyrir:	Vanmyndunarblóðleysi* (aplastic anemia)

Tafla 5 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða við notkun Rebetol ásamt pegýleruðu interferon alfa-2b eða interferon alfa-2b eftir markaðssetningu	
Tíðni ekki þekkt:	Rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun
Önæmiskerfi	
Sjaldgæfar:	Lyfjaofnæmi
Sjaldgæfar:	Sarklíki*, iktsýki (nýtilkomin eða versnandi)
Tíðni ekki þekkt:	Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni, rauðir úlfar, æðabólga, bráð ofnæmisviðbrögð m.a. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjuþrengingar, bráðafnæmi
Innkirtlar	
Algengar:	Vanvirkni skjaldkirtils, ofvirkni skjaldkirtils
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Lystarleysi
Algengar:	Blóðsykurshækkun, þvagsýrudreyri, blóðkalsíumlækkun, vökvaskortur, aukin matarlyst
Sjaldgæfar:	Sykursýki, hækkun þriglýseríða í blóði*
Geðræn vandamál	
Mjög algengar:	Þunglyndi, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi
Algengar:	Sjálfsvígshugleiðingar, geðrof, árásargjörn hegðun, ringlun, uppnám, reiði, breyting á geðslagi, óeðlileg hegðun, taugaóstyrkur, svefntruflanir, minnkuð kynhvöt, sinnuleysi, óeðlilegar draumfarir, grátur,
Sjaldgæfar:	Sjálfsvígstrauðir, felmturskast, ofskynjanir
Mjög sjaldgæfar:	Geðhvörf*
Koma örsjaldan fyrir:	Sjálfsvíg*
Tíðni ekki þekkt:	Manndrápshugleiðingar*, geðhæð*, breyting á andlegu ástandi
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Höfuðverkur, sundl, munnþurrkur, skert einbeiting
Algengar:	Minnisleysi, skert minni, yfirlið, migreni, slingur, náladofi, raddtruflun, missir bragðskyns, skert snertiskyn, aukið snertiskyn, ofstæling, svefnhöfði, skert athygli, skjálfti, breytt bragðskyn
Sjaldgæfar:	Taugakvilli, úttaugakvilli
Mjög sjaldgæfar:	Flog (krampar)*,
Koma örsjaldan fyrir:	Heilablæðing*, blóðþurrð í heilaeðum*, heilakvilli*, fjöldaugakvilli*
Tíðni ekki þekkt:	Andlitslömun, eintaugakvillar
Augu	
Algengar:	Sjóntruflanir, þokusýn, tárubólga, erting í auga, augnverkur, óeðlileg sjón, kvilli í tárakirtlum, augnþurrkur
Mjög sjaldgæfar:	Blæðing í sjónu*, sjónukvillar (m.a. sjóndepilsbjúgur)*, stífla í sjónhimnuslagæð*, bláæðastífla í sjónu*, sjónaugarbólga*, doppubjúgur*, skert sjónskerpa eða sjónsvið*, vökvi í sjónu
Eyru og vöfundarhús	
Algengar:	Svimi, heyrnarskerðing/-tap, eyrnasuð, eyrnaverkur
Hjarta	
Algengar:	Hjartsláttarónot, hraðsláttur
Sjaldgæfar:	Hjartadrep
Mjög sjaldgæfar:	Hjartavöðvakvilli, hjartsláttartruflanir*
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðþurrð í hjarta*
Tíðni ekki þekkt:	Vökvi í gollurshúsi*, gollurshússbólga*

Tafla 5 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða við notkun Rebetol ásamt pegýleruðu interferon alfa-2b eða interferon alfa-2b eftir markaðssetningu	
Æðar	
Algengar:	Lágbrýstingur, hábrýstingur, húðroði
Mjög sjaldgæfar:	Æðabólga
Koma örsjaldan fyrir:	Útlæg blóðþurrð*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar:	Andnauð, hósti
Algengar:	Blóðnasir, öndunarfærakvillar, teppa í öndunarvegi, stífla í skúta, nefstífla, nefrennsli, aukin slímmyndun í efri öndunarvegi, verkur í koki og barkakýli, hósti án uppgangs
Koma örsjaldan fyrir:	Lungnaiferð*, lungnabólga (pneumonitis)* millivefslungnabólga*
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kyfiverkur
Algengar:	Munnbólga með sárum, munnbólga, sár í munni, ristilbólga, verkur hægra megin í efri hluta kviðar, meltingartruflanir, vélindabakflæði*, tungubólga, varabólga, þaninn kviður, blæðing úr tannholdi, bólga í tannholdi, lausar hægðir, tannkvillar, hægðatregða, vindgangur
Sjaldgæfar:	Brisbólga, verkur í munni
Mjög sjaldgæfar:	Blóðþurrðarristilbólga
Koma örsjaldan fyrir:	Sáraristilbólga*
Tíðni ekki þekkt:	Tannslíðurssjúkdómur, tannvandamál, litabreytingar á tungu
Lifur og gall	
Algengar:	Lifrarstækkun, gula, hækkun bilirúbíns í blóði*
Koma örsjaldan fyrir:	Eiturverkun á lifur (þ.m.t. banvæn)*
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Hárlas, kláði, þurr húð, útbrot
Algengar:	Psoriasis, versnandi psoriasis, exem, ljósnæmisviðbrögð, dröfnuörðuútbrot, rauð útbrot, nætursviti, ofsviti, húðbólga, þrymlabólur, graftarkýli, roðapot, ofsakláði, húðkvilli, mar, aukin svitamyndun, óeðlileg áferð hárs, naglakvilli*
Mjög sjaldgæfar:	Sarklíki í húð
Koma örsjaldan fyrir:	Stevens Johnson-heilkenni*, eitrunardreplos húðþekju* (toxic epidermal necrolysis), regnbogaroðasótt*
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi
Algengar:	Liðbólga, bakverkur, vöðvakrampi, verkir í útlimum
Sjaldgæfar:	Beinverkir, vöðvamáttleysi
Mjög sjaldgæfar:	Rákvöðvalýsa*, vöðvaþroti*
Nýru og þvagfæri	
Algengar:	Tíð þvaglát, ofsamiga, óeðlilegt þvag
Mjög sjaldgæfar:	Nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi*
Koma örsjaldan fyrir:	Nýrungaheilkenni*
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar:	<u>Konur</u> : tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, tíðaverkir, verkir í brjóstum, kvilli í eggjastokkum, leggangakvilli. <u>Karlar</u> : getuleysi, bólga í blöðruhálskirtli, rístruflanir. Kynlífsröskun (ótilgreind)*

Tafla 5 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða við notkun Rebetol ásamt pegýleruðu interferon alfa-2b eða interferon alfa-2b eftir markaðssetningu	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Þreyta, hrollur, hiti, influensulík veikindi, þróttleysi, skapstyggð
Algengar:	Brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti, bjúgur í útlimum, lasleiki, óeðlileg líðan, þorsti
Sjaldgæfar:	Andlitsbjúgur
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Þyngdartap
Algengar:	Hjartamurr

*Þar sem Rebetol hefur alltaf verið gefið ásamt alfa interferon-lyfjum og þar sem ekki er hægt að meta nákvæmlega tíðni þeirra aukaverkana í listanum sem endurspeglar reynslu eftir markaðssetningu er tíðnin sem gefin er upp hér að ofan fengin úr klínískum rannsóknum þar sem Rebetol var notað í samsettri meðferð með interferon alfa-2b (pegýleruðu eða ópegýleruðu).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkun þvagsýru og óbundins bílírúbíns í tengslum við blóðlýsu sást hjá nokkrum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Rebetol ásamt interferon alfa-2b í klínískum rannsóknum, en gildin urðu aftur þau sömu og áður en meðferð hófst, fjórum vikum eftir meðferðarlok.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum með Rebetol ásamt interferon alfa-2b var hámarksöfskömmun sem tilkynnt var 10 g heildarskammtur af Rebetol (50 x 200 mg hylki) og 39 milljónir alþjóðlegra eininga af interferon alfa-2b (13 inndælingar undir húð, með 3 milljónum alþjóðlegra eininga í hverri inndælingu) notað á einum degi af sjúklingi sem gerði sjálfsvígstíraun. Fylgst var með sjúklingnum í 2 daga á bráðadeild en engar aukaverkanir vegna ofskömmunar komu fram á þeim tíma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), veirulyf til meðferðar á lifrabólgu C sýkingum (HCV), ATC flokkur: J05AP01.

Verkunarháttur

Ríbavírin (Rebetol) sem er samtengd nukleósíð hliðstæða hefur sýnt virkni *in vitro* gegn sumum RNA- og DNA-veirum. Verkunarmáti Rebetol í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn HCV er óþekktur. Nokkrar klínískar rannsóknir hafa farið fram á Rebetol til inntöku sem einlyfjameðferð fyrir sjúklinga með langvinna lifrabólgu C. Niðurstöður úr þessum rannsóknum sýndu að Rebetol einlyfjameðferð hvorki fækkaði lifrabólguveirum (HCV-RNA) né bætti vefjafræðilegt útlit lifrarvefs eftir 6 til 12 mánaða meðferð og 6 mánaða eftirfylgd.

Verkun og öryggi

Eingöngu lýsing á notkun Rebetol frá upphaflegu þróuninni með (peg)interferon alfa-2b kemur fram í þessari samantekt á eiginleikum lyfs

Börn

Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Börn og unglingar 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabilunar, og greinanlegt HCV-RNA, tóku þátt í fjölsetra rannsókn og voru meðhöndlaðir með Rebetol 15 mg/kg á dag auk pegýleraðs interferons alfa-2b 60 míkróg/m² einu sinni í viku í 24 eða 48 vikur miðað við arfgerð og veirumagn í upphafi. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir lok meðferðar. Alls voru 107 sjúklingar meðhöndlaðir, þar af voru 52% kvenkyns, 89% af hvítum kynstofni, 67% með HCV-arfgerð 1 og 63% < 12 ára. Meirihluti rannsóknarþýðis var börn með væga eða miðlungs alvarlega lifrabólgu C. Vegna skorts á upplýsingum varðandi börn með alvarlega framrás sjúkdómsins og hugsanlegra aukaverkana verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með Rebetol og pegýleruðu interferon alfa-2b hjá þessum hópi (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8). Rannsóknaniðurstöður eru teknar saman í **töflu 6**.

Tafla 6 Viðvarandi veirufræðileg svörun (n ^{a,b} (%)) hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður, eftir arfgerð og meðferðarlengd – Allir þátttakendur n = 107		
	24 vikur	48 vikur
Allar arfgerðir	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Arfgerð 1	-	38/72 (53%)
Arfgerð 2	14/15 (93%)	-
Arfgerð 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Arfgerð 4	-	4/5 (80%)

a: Svörun við meðferð var skilgreind sem ógreinanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð, lægri greiningarmörk = 125 a.e./ml

b: n = fjöldi sjúklinga sem svarar meðferð/fjöldi sjúklinga með akveðna arfgerð og áætluð meðferðarlengd.

c: sjúklingar með arfgerð 3 lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) fengu 24 vikna meðferð en þeir sem voru með arfgerð 3 og mikið veirumagn (≥ 600.000 a.e./ml) fengu 48 vikna meðferð.

Rebetol í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Börn og unglingar 3-16 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabilunar, og greinanlegt HCV-RNA (metið á rannsóknarstofu með því að nota RT-PCR-próf) tóku þátt í tveimur fjölsetra rannsóknum og fengu Rebetol 15 mg/kg á dag auk interferon alfa-2b 3 milljónir a.e./m² þrisvar í viku í 1 ár og síðan 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Alls tóku 118 sjúklingar þátt: 57% drengir, 80% hvítir og 78% með arfgerð 1, 64% ≤ 12 ára aldri. Þýðid sem tók þátt samanstóð aðallega af börnum með væga til miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Í þessum tveimur fjölsetra rannsóknum var hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá börnum og unglingum svipað því sem gerist hjá fullorðnum (sjá **töflu 7**). Vegna skorts á upplýsingum í þessum tveimur fjölsetra rannsóknum hjá börnum með alvarlega framrás sjúkdómsins, og hugsanlegra aukaverkana, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu hjá þessum hópi af samsettri meðferð með Rebetol/interferon alfa-2b (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8) Rannsóknaniðurstöður eru teknar saman í **töflu 7**.

Tafla 7 Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður	
	Rebetol 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 millj. a.e./m² þrisvar í viku
Heildarsvörun ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Arfgerð 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Arfgerð 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Fjöldi (%) sjúklinga

a. Skilgreint sem HCV-RNA undir greiningarmörkum með því að nota RT-PCR próf byggt á rannsókn við lok meðferðar og á eftirfylgnitímabili

Upplýsingar um verkun til lengri tíma

Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Níutíu og fjögur börn með langvinna lifrabólgu C tóku þátt í 5 ára langtíma- áhorfs- eftirfylgnirannsókn eftir meðferð í fjölsetra rannsókn. Sextíu og þrjú þeirra voru með viðvarandi svörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega viðvarandi veirufræðilega svörun og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirufræðilegrar svörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með viðvarandi veirufræðilega svörun 24 vikum eftir lok 24 eða 48 vikna meðferðar með peginterferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Í lok 5 ára tímabils höfðu 85% (80/94) allra í rannsókninni og 86% (54/63) þeirra sem voru með viðvarandi svörun lokið rannsókninni. Öll börnin viðhéldu viðvarandi veirufræðilegri svörun út 5 ára eftirfylgnitímabilið.

Rebetol í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Eftir meðferð í tveimur fyrrnefndum fjölsetra rannsóknnum tóku 97 börn með langvinna lifrabólgu C þátt í fimm ára langtíma, áhorfs-, eftirfylgnirannsókn. Sjötíu prósent (68/97) af öllum þátttakendum luku rannsókninni og af þeim voru 75% (42/56) með viðvarandi veirufræðilega svörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega varanleika viðvarandi veirufræðilegrar svörunar og að meta áhrif áframhaldandi neikvæðra niðurstaðna veirumælinga á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með viðvarandi veirufræðilega svörun 24 vikum eftir lok 48 vikna meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Öll börnin, að einu undanskildu, viðhéldu viðvarandi veirufræðilegri svörun, út langtímaeftirfylgnitímabil, eftir lok meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Kaplan-Meier áætlun um áframhaldandi viðvarandi veirufræðilega svörun í 5 ár er 98% með 95% öryggisbili [95%-100%] hjá börnum sem fengu interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Auk þess voru 98% (51/52) þeirra sem voru með eðlileg ALT gildi eftir 24 vikna eftirfylgni enn með eðlileg ALT gildi í síðustu heimsókn.

Viðvarandi veirufræðileg svörun eftir meðferð með ópegýleruðu interferon alfa-2b ásamt Rebetol við langvinnri lifrabólgu leiðir til langvarandi bælingar á veirunni sem veldur hjöðnun á lifrabólgunni og klínískum „bata“ á langvinnri lifrabólgu C. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulifur (m.a. lifrarkrabbamein).

5.2 Lyfjahvörf

Í stakskammta ríbavírinn slembirannsókn með víxlun hjá heilbrigðum fullorðnum kom í ljós að hylki og mixtúra, lausn eru jafngild lyfjaform.

Frásog

Ríbavírinn frásogast hratt eftir inntöku eins skammts (meðal $T_{max} = 1,5$ klukkustund) og á eftir fylgir hröð dreifing og langvarandi útskilnaðarfasi (hellingunartímar frásogs, dreifingar og útskilnaðar eins skammts eru 0,05; 3,73 og 79 klukkustundir). Frásog er mikið og u.þ.b. 10% af geislamerktum skammti útskilst í saur. Samt sem áður er algjört aðgengi u.þ.b. 45%-65% sem virðist vera vegna fyrstu umferðar umbrots. Það er línulegt samhengi á milli skammts og $AUC_{0-\infty}$ eftir einn skammt af 200-1.200 mg af ríbavírini. Dreifingarrúmmál er u.þ.b. 5.000 l. Ríbavírinn binst ekki plasmapróteinum.

Dreifing

Flutningur ríbavírins utan blóðvökva hefur verið rannsakaður ítarlegast í rauðum blóðkornum og komið hefur í ljós að flutningurinn er af e_s núkleósíð jafnvægisflokki. Þessi flutningsleið er til staðar í nær öllum frumum og getur verið ástæðan fyrir miklu dreifingarrúmmáli ríbavírins. Hlutfallið af styrk ríbavírins í blóði samanborið við blóðvökva er u.þ.b. 60:1; megnið af ríbavírini í blóði finnst sem ríbavírinn núkleótíð bundið í rauðkornum.

Umbrot

Umbrotsferli ribavírins er tvenns konar: 1) afturkræft fosfórunarefnaferli, 2) niðurbrotsefnaferli sem felur í sér deribosýlingu og amíðvatnsrof til að mynda tríasólkarboxýsýruhvarfefni. Ribavírinn og umbrotsefni þess tríasólkarboxamíð og tríasólkarboxýlsýra skiljast út um nýru.

Það hefur sýnt sig að lyfjahlvörf eins skammts af ribavírinni til inntöku eru mjög breytileg bæði hjá sama einstaklingi (intra-subject; u.þ.b. 30% breytileiki fyrir bæði AUC og C_{max}) og milli einstaklinga, sem getur verið vegna víðtæks fyrstu-umferðar umbrots og flutnings í blóði og utan þess.

Brotthvarf

Eftir fjölskammta gjöf af ribavírinni safnast það í miklum mæli fyrir í blóðvökva með sexföldu hlutfalli af fjölskammtinum miðað við stakskammts AUC_{12klst} . Eftir inntöku 600 mg skammts tvisvar á dag náðist stöðugt ástand eftir u.þ.b. fjórar vikur, með stöðugum blóðvatnsstyrk að meðaltali u.þ.b. 2.200 ng/ml. Eftir að gjöf var hætt, var helmingunartíminn u.þ.b. 298 klukkustundir, sem að öllum líkindum endurspeglar hægan útskilnað frá öðrum rýmum en blóðvökva.

Flutningur yfir í sæðisvökva

Rannsað hefur verið hvort ribavírinn berst með sæði. Styrkur ribavírins í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærri en þéttni þess í sermi. Hins vegar hefur altæk útsetning hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er ákaflega takmörkuð samanborið við meðferðarþéttni ribavírins í plasma

Áhrif fæðu

Aðgengi eins skammts af ribavírinni til inntöku hækkaði með samtímis neyslu fituríkrar fæðu (bæði AUC_{12h} og C_{max} hækkuðu um 70%). Það er hugsanlegt að hækkan á líffræðilegu aðgengi í þessari rannsókn hafi verið vegna tafa á flutningi ribavírins eða breytingar á sýrustigi. Ekki er vitað hvaða klínískt gildi þessar niðurstöður úr þessari stakskammta rannsókn hafa. Í lykilarannsókn á klínískri verkun fengu sjúklingar fyrirmæli um að taka ribavírinn með fæðu til þess að ná hámarksstyrk ribavírins í blóði.

Nýrnastarfsemi

Samkvæmt gögnum sem hafa verið birt þá breyttust lyfjahlvörf eins skammts af ribavírinni (hækkað AUC_{12h} og C_{max}) hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi miðað við viðmiðunareinstaklinga (kreatínínúthreinsun > 90 ml/mínútu). Meðal AUC_{12h} var þrefalt hærri hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun á milli 10 og 30 ml/mínútu miðað við viðmiðunareinstaklingana. Hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 50 ml/mínútu var AUC_{12h} tvöfalt hærri miðað við viðmiðunareinstaklingana. Þetta virðist vera vegna minnkunar á úthreinsun hjá þessum sjúklingum. Styrkur ribavírins breytist í meginatriðum ekkert við blóðskilun.

Lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf eins skammts af ribavírinni hjá sjúklingum með væga til miðlungsalvarlega eða alvarlega lifrabilun (Child-Pugh-flokkun A, B eða C) eru svipuð og hjá eðlilegum viðmiðunareinstaklingum.

Börn

Rebetol í samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b

Lyfjahlvörf Rebetol og peginterferon alfa-2b, eftir endurtekna skammta, hafa verið metin í klínískri rannsókn hjá börnum og unglungum með langvinna lifrabólgu C. Hjá börnum og unglungum sem fengu aðlagða skammta, miðað við líkamsyfirborð, af peginterferoni alfa-2b 60 míkróg/m²/viku er breytt áætlað hlutfall þeirrar útsetningar, sem spáð er fyrir um að verði milli skammta 58% (90% öryggisbil: 141-177%) meira en kom fram hjá fullorðnum sem fengu 1,5 míkróg/kg/viku. Lyfjahlvörf Rebetol (staðalskammtur) í þessari rannsókn voru svipuð þeim sem skýrt var frá í fyrri rannsókn á Rebetol í samsettri meðferð með interferon alfa-2b hjá börnum og unglungum og hjá fullorðnum.

Rebetol í samsettri meðferð með interferon alfa-2b

Yfirlit yfir lyfjahvörf Rebetol-hylkja og interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum milli 5 og 16 ára aldurs með langvinna lifrabólgu C, eftir endurtekna skammta, má sjá í **töflu 8**. Lyfjahvörf Rebetol og interferon alfa-2b (staðalskammtur) eru svipuð hjá fullorðnum og börnum og unglingum.

Tafla 8 Meðaltal (% CV) lyfjavarfabreytna við endurtekna skammta interferons alfa-2b og Rebetol-hylkja hjá börnum með langvinna lifrabólgu C		
Breyta	Rebetol 15 mg/kg/dag í 2 aðskildum skömmtum (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 millj. a.e./m ² 3 sinnum í viku (n = 54)
T _{max} (klst.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Greinileg úthreinsun l/klst./kg	0,27 (27)	Ekki gerð

*AUC₁₂ (ng/klst./ml) fyrir Rebetol; AUC₀₋₂₄ (a.e./klst./ml) fyrir interferon alfa-2b

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ríbavírín

Ríbavírín veldur fóstureitrun og/eða vansköpun, í skömmtum sem eru þó nokkuð lægri en ráðlagðir skammtar fyrir menn, hjá öllum dýrategundum sem rannsakaðar hafa verið. Sést hefur vansköpun á höfuðkúpu, efri gómi, augum, kjálka, útlimum, beinagrind og meltingarvegi. Tíðni og alvarleiki vansköpunaráhrifa jókst með auknum skammti. Lifslíkur fósturs og afkvæma minnkuðu.

Rannsókn á eiturverkunum á rottuunga, sem höfðu fengið 10, 25 og 50 mg/kg af ríbavíríni frá 7 til 63 dags eftir fæðingu, sýndi skammtaháða vaxtarskerðingu, sem kom fram í smávægilega minnkaðri líkamspýngd, haus-daus lengd og beinalengd. Í lok batatímabils voru óverulegar breytingar á sköflungi og lærlegg, þótt í heild hafi breytingarnar verið tölfræðilega marktækar miðað við samanburðarhópinn, hjá karldýrum eftir allar skammtastærðir og hjá kvendýrum eftir tvo stærstu skammtana. Engar meinafræðilegar breytingar komu fram á beinvef. Áhrif af ríbavíríni komu hvorki fram á taugaatferlisþroska né kynþroska. Plasmabíttni hjá rottuungum var lægri en við meðferðarskammta hjá mönnum.

Í dýrarrannsóknnum verða rauð blóðkorn aðallega fyrir eitrunaráhrifum af völdum ríbavíríns. Blóðleysis verður vart fljótlega eftir að lyfjagjöf hefst, en gengur fljótt til baka eftir stöðvun meðferðar.

Í 3 og 6 mánaða rannsóknum á músum til að kanna hvort ríbavírín hefði áhrif á eistu og sæði, kom fram afbrigðilegt sæði við skammta sem voru 15 mg/kg og stærri. Þessir skammtar í dýrum hafa talsvert minni áhrif í líkamanum en meðferðarskammtar fyrir menn. Eftir að meðferð var stöðvuð gengu eitrunaráhrif á eistu af völdum ríbavíríns að mestu leyti til baka, innan einnar eða tveggja sæðismyndandi umferða (sjá kafla 4.6).

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni hafa sýnt fram á að ríbavírín veldur einhverjum eiturverkunum á erfðaefni. Ríbavírín var virkt í Balb/3T3 *in vitro* ummyndunarprófi (transformation assay). Eiturverkun á erfðaefni sást hjá músum í eitlaæxlisgreiningu og eftir skammtana 20-200 mg/kg í músasmákjarnagreiningu. Próf á ríkjandi dauðaeiginleika sem var gert á rottum var neikvætt, sem gefur til kynna að ef stökkbreytingar hafa átt sér stað berast þær ekki með karlkyns kynfrumum.

Hefðbundnar krabbameinsrannsóknir á nagdýrum, þar sem útsetning var lítil miðað við útsetningu hjá mönnum á meðferð (stuðull 0,1 hjá rottum og 1 hjá músum) bentu ekki til þess að ríbavírín hefði æxlisvaldandi áhrif. Að auki í 26 vikna krabbameinsrannsókn, þar sem notað var arfblandið p53 (+/-) músalíkan, hafði ríbavírín ekki æxlisvaldandi áhrif í hámarksskammti, 300 mg/kg, sem þoldist (útsetningarstuðull í plasma er u.þ.b. 2,5, samanborið við útsetningu hjá mönnum). Þessar rannsóknir benda til að hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif ríbavíríns á menn séu ólíkleg.

Ríbavírinn og interferon

Þegar ríbavírinn var gefið ásamt peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b olli ríbavírinn engum verkunum sem ekki höfðu komið fram áður með öðru hvoru virka efnum einu sér. Aðal meðferðartengda breytingin var afturkræft vægt til miðlungsmikið blóðleysi, sem var alvarlegra en það sem annað hvort virka efnið olli eitt sér.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat

Sítrónusýra, vatnsfrí

Natríumbensóat (E 211)

Glýseról

Súkrósi

Sorbítólökvi (kristallast) (E 420)

Própýlenglýkól (E 1520)

Hreinsað vatn

Náttúruleg og tilbúin bragðefni tyggigúmmis sem innihalda bensýlalkóhól (E 1519) og própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar á að nota lyfið innan mánaðar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rebetol mixtúra, lausn, 100 ml er í 118 ml gulbrúnum glerflöskum (litað EP gerð IV gler, Ph Eur.). Barnaöryggistappinn er með innri og ytri húð úr pólýprópýleni.

10 ml skammtasprautan fyrir lyf til inntöku samanstendur af hólki úr náttúrulegu pólýetýleni með hvíttri pólýstýren stúmpilstöng. Kvarðar eru með 0,5 ml millibili frá 1,5 ml upp í 10 ml.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/107/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. janúar 2005
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. apríl 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt hylkjanna

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt mixtúrunnar

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

REBETOL – 84, 112, 140, 168 hörð hylki

1. HEITI LYFS

Rebetol 200 mg hörð hylki
ríbavírin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 200 mg af ríbavírini.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

84 hörð hylki
112 hörð hylki
140 hörð hylki
168 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/107/001 (84 hörð hylki)
EU/1/99/107/005 (112 hörð hylki)
EU/1/99/107/002 (140 hörð hylki)
EU/1/99/107/003 (168 hörð hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rebetol 200 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Innri umbúðir (þynnupakkning)

1. HEITI LYFS

Rebetol 200 mg hylki
ribavírín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Rebetol mixtúra, lausn, 40 mg/ml

1. HEITI LYFS

Rebetol 40 mg/ml mixtúra, lausn
ríbavírin

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 40 mg af ríbavírini.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur bensýlalkóhól, própýlenglýkól, natríumbensóat, natríum, sorbitólvökva (kristallast), súkrósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

mixtúra, lausn
100 ml flaska
10 ml munngjafarskammtasprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/107/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rebetol 40 mg/ml mixtúra, lausn

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Rebetol mixtúra, lausn 40 mg/ml

1. HEITI LYFS

Rebetol 40 mg/ml mixtúra, lausn
ríbavírin

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 40 mg af ríbavírini.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur bensýlalkóhól, própýlenglýkól, natríumbensóat, natríum, sorbitólvökva (kristallast), súkrósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

mixtúra, lausn
100 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/107/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rebetol 200 mg hörð hylki ríbavírinn

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rebetol og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rebetol
3. Hvernig nota á Rebetol
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rebetol
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rebetol og við hverju það er notað

Rebetol inniheldur virka efnið ríbavírinn. Lyfið stöðvar fjölgun lifrabólgu C-veiru. Rebetol má ekki nota eitt sér.

Verið getur að læknirinn ákveði að meðhöndla þig með þessu lyfi í samsettri meðferð með öðrum lyfjum, en það fer eftir því hvaða arfgerð af lifrabólgu C veiru þú ert með. Fleiri takmarkanir varðandi meðferð geta verið fyrir hendi hvort sem þú hefur eða hefur ekki fengið meðferð áður við langvinnri sýkingu af lifrabólgu C. Læknirinn mun mæla með bestu mögulegu meðferð.

Samsett meðferð með Rebetol og öðrum lyfjum er notuð til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna sýkingu af lifrabólgu C (HCV).

Rebetol má nota hjá börnum (börnum sem eru 3 ára og eldri og unglíngum) sem ekki hafa fengið meðferð áður og eru ekki með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Þetta lyf er einnig fáanlegt sem mixtúra handa börnum (og unglíngum) sem vega minna en 47 kg.

Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

2. Áður en byrjað er að nota Rebetol

Ekki má nota Rebetol

Ekki má nota Rebetol ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig eða barnið sem þú hefur umsjón með.

Ef eitthvað er óljóst, **leitið þá ráða hjá lækninum** eða **lyfjafræðingi** áður en Rebetol er notað.

- ert með **ofnæmi** fyrir ríbavírini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ert **þunguð eða hefur í hyggju að verða þunguð** (sjá „Meðganga og brjóstgjöf“).
- ert **með barn á brjósti**.
- hefur verið með alvarlegan **hjartasjúkdóm** síðastliðna sex mánuði.
- ert með einhverja **blóðkvilla**, eins og blóðleysi (fá rauð blóðkorn), meðfætt dvergekornablóðleysi og sigðkornablóðleysi.

Athugið: Vinsamlegast lesið kaflann „Ekki má nota“ í fylgiseðlum annarra lyfja sem notuð eru í samsetningu með þessu lyfi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Það eru nokkrar alvarlegar aukaverkanir sem tengjast samsettri meðferð ríbavírins með (peg)interferon alfa. Þær eru meðal annars:

- Geðræn áhrif og áhrif á miðtaugakerfið (til dæmis þunglyndi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs og árásargirni o.s.frv.). Gættu þess að leita bráðrar lækniástoðar ef þú verður var/vör við þunglyndi eða ert með sjálfsvígshugsanir eða breytingar verða á hegðun. Þú gætir íhugað að biðja ættingja eða náinn vin um að hjálpa þér að vera á varðbergi gagnvart einkennum um þunglyndi eða breytingum í hegðun þinni.
- Alvarlegir augnsjúkdómar.
- Tann- og tannholdssjúkdómar: Greint hefur verið frá tann- og tannholdssjúkdómum hjá sjúklingum sem fá Rebetol í samsetningu með (peg)interferon alfa-2b. Burstastal skal tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í skoðun hjá tannlækni. Auk þess geta sumir sjúklingar fengið uppköst. Ef það gerist verður að skola munninn vandlega á eftir.
- Vangeta við að ná fullri fullorðinshæð getur komið fram hjá sumum börnum og unglíngum.
- Hækkun hormóns sem tengist skjaldkirtlinum (TSH) hjá börnum og unglíngum.

Börn

Ef þú hefur barn í þinni umsjá og lækni ákveðið að fresta ekki samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b fram á fullorðinsár, er mikilvægt að hafa í huga að þessi samsetta meðferð getur leitt til vaxtaskerðingar sem gengur ekki til baka hjá sumum sjúklingum.

Að auki hafa eftirfarandi tilfelli komið fram hjá sjúklingum sem nota Rebetol:

Blóðlýsa: Rebetol getur valdið niðurbroti á rauðum blóðkornum sem veldur blóðleysi sem getur valdið skertri hjartastarfsemi og versnun einkenna hjartasjúkdóms.

Blóðfrumnafæð: Rebetol getur valdið fækkun á fjölda blóðflagna og hvítra og rauðra blóðkorna þegar það er notað í samsetningu með peginterferon.

Hefðbundnar blóðrannsóknir verða gerðar til að kanna blóðmynd og starfsemi nýrna og lifrar.

- Blóðrannsóknir verða gerðar reglulega til að lækni geti fylgst með því hvort meðferðin sé að skila tilætluðum árangri.
- Byggt á niðurstöðum þessara rannsókna gæti lækni þurft að breyta/aðlaga skammtinn, sem þú eða barnið sem þú hefur umsjón með notar, og/eða meðferðarlengd.
- Ef þú ert með eða færð alvarlega nýrna- eða lifrarkvilla verður meðferðin stöðvuð.

Leitaðu **tafarlaust** lækni hjálpar ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram (eins og öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndunarhljóð eða ofsakláði) meðan á meðferð stendur.

Segðu lækningu frá því ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með:

- ert kona á **barneignaraldri** (sjá kafla „Meðganga og brjóstgjöf“).
- ert **karlmaður** og kvenkyns maki þinn er á barneignaraldri (sjá kafla „Meðganga og brjóstgjöf“).
- hafið verið með **hjartasjúkdóm** eða eruð með hjartasjúkdóm.
- ert með annan **lifrarkvilla** auk lifrabólgu C sýkingar.
- ert með **nýrnakvilla**.
- ert með HIV (human immunodeficiency virus) eða hefur einhvern tíma haft aðra kvilla í ónæmiskerfinu.

Vinsamlegast lesið fylgiseðilinn fyrir (peg)interferon alfa fyrir frekari upplýsingar um þessi öryggisatriði.

Athugið: Vinsamlegast lesið kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ í fylgiseðlum annarra lyfja sem notuð eru í samsetningu með Rebetol áður en meðferðin er hafin.

Notkun hjá börnum og unglíngum

Ef barnið vegur minna en 47 kg eða getur ekki gleypst þá er Rebetol mixtúra fánleg.

Notkun annarra lyfja samhliða Rebetol

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið sem þú hefur umsjón með er að nota, hefur nýlega notað eða kynni að nota:

- azatíoprín er lyf sem bælir ónæmiskerfið, notkun þessa lyfs í samsettri meðferð með Rebetol getur aukið hættuna á myndun alvarlegra blóðsjúkdóma.
- lyf gegn HIV [núkleósíðabakritahemill (**NRTI**) og/eða samsett andretróveirumeðferð (**cART**: combined anti-retroviral therapy)]:
 - Notkun þessa lyfs í samsettri meðferð með alfa interferoni og lyfjum gegn HIV-veiru getur aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu, lifrabílu og óeðlilegri blóðmynd (fækkun rauðra blóðkorna sem bera súrefni, ákveðinna hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingum og blóðstorkufrumna sem nefnast blóðflögur).
 - Ekki er víst hvort þetta lyf, þegar það er gefið ásamt **zídovúdini** eða **stavúdíni**, breyti verkunarhætti þessara lyfja. Þess vegna þarf að gera blóðrannsókn reglulega til að ganga úr skugga um að HIV-veirusýkingin sé ekki að versna. Ef sýkingin versnar mun lækinn ákveða hvort breyta þurfi Rebetol meðferðinni. Að auki geta sjúklingar sem fá samsetta meðferð með **zídovúdini** og **ribavírini** ásamt **alfa interferoni** verið í aukinni hættu á að þróa með sér blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna). Því er notkun zídovúdins og ribavírins í samsettri meðferð með alfa interferoni ekki ráðlögð.
 - Vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu (uppsöfnun á mjólkursýru í líkamanum) og brisirtílsbólgu er notkun **ribavírins og didanosíns** ekki ráðlögð og forðast skal notkun **ribavírins og stavúdíns**.
 - Sjúklingar sem eru samtímis sýktir með langt gengnum lifrarsjúkdómi og fá cART-meðferð geta verið í aukinni hættu á að lifrarstarfsemi versni. Viðbótar meðferð með alfa interferoni einu sér eða í samsettri meðferð með ribavírini getur aukið hættuna hjá þessum sjúklingahópi.

Athugið: Vinsamlegast lesið kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða“ í fylgiseðlum hinna lyfjanna sem notuð eru í samsetningu með Rebetol áður en þú hefur samsetta meðferð með þessu lyfi.

Meðganga og brjóstagið

Ef þú ert **þunguð** máttu ekki nota þetta lyf. Lyfið getur haft mjög skaðleg áhrif á ófædda barnið (fóstrið).

Bæði kvenkyns og karlkyns sjúklingar verða að gera **sérstakar varúðarráðstafanir** við ástundun kynlífs ef einhver möguleiki er á getnaði:

- **Stúlka** eða **kona** á barneignaraldri:
Þungunarpróf verður að vera neikvætt áður en meðferð hefst, í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 9 mánuði eftir að henni lýkur. Nota verður áhrifaríka getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 9 mánuði eftir síðasta skammt. Þú skalt ræða þessi mál við lækinn.
- **Karlmann**:
Ekki hafa kynmök við þungaða konu nema þú notir smökk. Það minnkar líkur á að ribavírinn komist inn í líkama konunnar.
Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri verður hún að fara í þungunarpróf í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur. Þú eða kvenkyns maki þinn verðið að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rebetol stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur. Þú skalt ræða þessi mál við lækinn (sjá kaflann „Ekki má nota Rebetol“).

Ef þú ert **kona með barn á brjósti** máttu ekki nota þetta lyf. Stöðva á brjóstagið áður en meðferð með lyfinu hefst.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur ekki áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla; hins vegar geta önnur lyf sem notuð eru í samsetningu með Rebetol haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Því skaltu ekki aka

vélknúnum ökutækjum eða nota vélar ef þú finnur fyrir þreytu, syfju eða ringlun vegna meðferðarinnar.

Rebetol inniheldur laktósa

Hvert hylki inniheldur lítið magn af **laktósa**.

Ef **óþol fyrir sykrum** hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Rebetol inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Rebetol

Almennar upplýsingar um notkun lyfsins:

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Takið ekki stærri skammt en ráðlagðan skammt og notið lyfið eins lengi og læknirinn hefur mælt fyrir um.

Læknirinn hefur ákvarðað skammtinn á grundvelli líkamspýngdar þinnar eða barnsins sem þú hefur umsjón með.

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur og meðferðarlengd með Rebetol er háð líkamspýngd sjúklings og lyfjunum sem notuð eru samhliða.

Notkun handa börnum og unglungum

Skömmtun fyrir börn eldri en 3 ára og unglunga fer eftir þýngd einstaklingsins og lyfjunum sem notuð eru samhliða. Ráðlagður skammtur Rebetol í samsetningu með inerferon alfa-2b eða peginterferoni alfa-2b er sýndur í töflunni hér á eftir.

Rebetol-skammtar miðað við þýngd í samsettri meðferð með interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b hjá börnum eldri en 3 ára og unglungum		
Ef barnið/unglingurinn vegur (kg)	Venjulegur sólarhringsskammtur Rebetol	Fjöldi 200 mg hylkja
47 - 49	600 mg	1 hylki að morgni og 2 hylki að kvöldi
50 - 65	800 mg	2 hylki að morgni og 2 hylki að kvöldi
> 65	Sjá skammta fyrir fullorðna	

Takið ávísaðan skammt inn um munn með vatni og meðan á máltíð stendur. Tyggið ekki hörðu hylkin. Þetta lyf er einnig fæanlegt sem mixtúra handa börnum og unglungum sem ekki geta gleypt hart hylki.

Athugið: Þetta lyf er notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum við lifrabólgu C veirusýkingu.

Vinsamlegast lesið kaflann „Hvernig nota á“ í fylgiseðlum hinna lyfjanna sem notuð eru í samsetningu með Rebetol til að fá nákvæmar upplýsingar um þessi lyf.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Látið lækni eða lyfjafræðing vita eins fljótt og kostur er.

Ef gleymist að taka Rebetol

Taka/gefa skal skammtinn sem gleymdist eins fljótt og auðið er á sama sólarhringi. Ef sá sólarhringur er liðinn, skaltu leita ráða hjá læknum. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf þegar það er notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þó svo að allar þessar aukaverkanir komi ekki fyrir getur sjúklingurinn þurft að leita læknis ef til þeirra kemur.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í þessum kafla komu aðallega fram þegar ribavírinn var notað í samsettri meðferð með lyfjum sem innihalda interferón.

Þegar þetta lyf var notað í samsetningum með öðrum lyfjum til meðferðar á lifrabólgu C (einnig kölluð veirulyf með beina verkun) í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum voru algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um í tengslum við lyfið, blóðleysi (lítið magn rauðra blóðfrumna), ógleði, uppköst, þröttleysi, þreyta, svefnleysi (erfiðleikar með svefn), hósti, mæði, kláði og útbrot.

Sjá einnig fylgiseðil annarra lyfja sem notuð eru í samsettri meðferð með ribavírini vegna upplýsinga um aukaverkanir þeirra lyfja.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum meðan á samsettri meðferð með öðrum lyfjum stendur:

- brjóstverkur eða þrálátur hósti; breytingar á hjartslætti, yfirlit,
- ringlun, depurð; sjálfsvígshugsanir eða árásargjörn hegðun, sjálfsvígstilraun, hugsanir um að ógna lífi annarra,
- dofi eða náladofi,
- erfiðleikar með svefn, hugsun eða einbeitingu,
- slæmur magaverkur, svartar eða tjörolíkar hægðir, blóð í hægðum eða þvagi, verkur í mjóbaki eða síðum,
- sársaukafull eða erfið þvaglát,
- miklar blóðnasir,
- hiti eða kuldahrollur nokkrum vikum eftir að meðferð hefst,
- vandamál með sjón eða heyrn,
- slæm húðútbrot eða roði.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum **hjá fullorðnum** við samsetta meðferð með þessu lyfi í hörðum hylkjum og alfa interferon-lyfjum:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna (sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl), fækkun daufkyrninga (sem gerir þig næmari fyrir margs konar sýkingum),
- einbeitingarerfiðleikar, kvíði eða taugaóstyrkni, skapsveiflur, depurð eða skapstygð, þreytutilfinning, erfiðleikar við að festa svefn eða að ná samfelldum svefni,
- hósti, munnþurrkur, kokbólga (særindi í hálsi),
- niðurgangur, sundl, hiti, flensulík einkenni, höfuðverkur, ógleði, kuldahrollur, veirusýking, uppköst, þröttleysi,
- lystarleysi, þyngdartap, kviðverkur,
- húðþurrkur, erting, hárlos, kláði, vöðvaverkur, eymsli í vöðvum, lið- og vöðvaverkir, útbrot.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðstorkufrumna er nefnast blóðflögur, sem getur leitt til að mar myndist auðveldlega og til skyndilegra blæðinga, fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna svokallaðra eitifrumna sem ráðast gegn sýkingum, minnkuð starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu, þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum), of mikill sykurlæsi eða þvagsýra (eins og í þvagsýrugigt) í blóði, lágt kalsíumgildi í blóði, alvarlegt blóðleysi, sveppa- eða bakteríusýkingar, grátur, æsingur, minnisleysi, minnisskerðing, taugaveiklun, óeðlileg hegðun, árásargjörn hegðun, reiði, ringlun, áhugaleysi, geðrænir kvillar, skapsveiflur, óeðlilegar draumfarir, löngun til sjálfskaða, syfja, svefnerfiðleikar, kyndeyfð eða getuleysi, svimi (tilfinning um að hringnúast),

- þokusýn eða óeðlileg sjón, erting í auga, augnverkur eða augnsýking, þurr eða tárbot augu, breytingar á heyrn eða rödd, suð í eyrum, eyrnasýking, eyrnaverkur, frunsur (herpes simplex), breytt bragðskyn, bragðskynsmissir, blæðingar úr tannholdi eða sár í munni, brunatilfinning í tungu, aum tunga, bólga í tannholdi, tannvandamál, migreni, öndunarfærasýkingar, skútabólga, blóðnasir, hósti án uppgangs, hröð eða erfið öndun, nefstífla eða nefrennsli, þorsti, tannkvillar,
- hjartamurr (óeðlilegt hjartahljóð), verkur eða óþægindi fyrir brjósti, yfirliðstilfinning, lasleikatilfinning, andlitsroði, aukin svitamyndun, hitaóþol og óhófleg svitamyndun, lágur eða hár blóðþrýstingur, hjartsláttarónot (þungur hjartsláttur), hraður hjartsláttur,
- uppbemba, hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, aukin matarlyst, erting í ristli, erting í blóðruhálskirtli, gula (gul húð), lausar hægðir, verkur hægra megin í líkama í kringum rifbein, lifrastækkun, ólga í maga, tíð þvaglát, meiri þvagmyndun en venjulega, þvagfærasýking, óeðlilegt þvag,
- erfiðar, óreglulegar eða engar tíðablæðingar, óeðlilega miklar og langvarandi tíðablæðingar, sársaukafullar tíðablæðingar, eggjastokka- eða leggangakvillar, verkur í brjóstum, stinningarvandamál,
- óeðlileg áferð á hári, þrymlabólur, liðbólga, marblettir, exem (þroti, roði, kláði og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), ofsakláði, aukið eða minnkað snertiskyn, naglakvilli, vöðvakrampar, dofi eða náladofi, verkur í útlimum, verkir í liðum, handskjálfti, psoriasis, bólgna eða þrútnar hendur og ökkjar, aukið ljósnæmi, útbrot með upphleyptum sárum, roði í húð eða húðkvillar, þroti í andliti, bólgna kirtlar (bólgnir eitlar), vöðvaspenna, æxli (ótilgreind), óstöðugleiki við gang, vökvaskortur.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofheyrn og ofsjónir,
- hjartaáfall, kvíðakast,
- ofnæmisviðbrögð við lyfinu,
- brisbólga, beinverkir, sykursýki,
- vöðvamáttleysi.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- flog (krampar),
- lungnabólga,
- liðagigt, nýrnakvillar,
- dökkar eða blóðugar hægðir, miklir kviðverkir,
- sarklíki (sjúkdómur sem einkennist af stöðugum hita, þyngdartapi, liðverkjum og liðbólgu, sárum á húð og bólgnum eitlum),
- æðabólga.

Aukaverkanir sem koma ósjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- sjálfsvíg,
- heilaáfall.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- hugsanir um að ógna lífi annarra,
- öflæti (óhóflegur eða óeðlilegur ákafi),
- gollurshússbólga (bólga í himnu sem umlykur hjartað), vökví í kringum hjarta (vökvasöfnun á milli gollurshúss (sem er umhverfis hjartað) og hjartans),
- litabreytingar á tungu.

Aukaverkanir hjá börnum og unglíngum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum **hjá börnum og unglíngum** við samsetta meðferð með þessu lyfi og interferon alfa-2b lyfjum:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna (sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl), fækkun daufkyrninga (sem gerir þig næmari fyrir sýkingum),

- minnkuð starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu, þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum),
- depurð eða skapstygð, ógleði, vanlíðan, skapsveiflur, þreyta, erfiðleikar við að festa svefn og að ná samfelldum svefni, veirusýking, þróttleysi,
- niðurgangur, sundl, hiti, flensulík einkenni, höfuðverkur, lystarleysi eða aukin matarlyst, þyngdartap, minnkun á vaxtarhraða (hæð og þyngd), verkur hægra megin í rifbeinum, kokbólga (særindi í hálsi), kuldahrollur, magaverkur, uppköst,
- húðþurrkur, hárlos, erting, kláði, vöðvaverkur, eymsli í vöðvum, lið- og vöðvaverkir, útbrot,

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðstorkufrumna sem nefnast blóðflögur (sem getur leitt til að mar myndist auðveldlega og skyndilegra blæðinga),
- of mikið af þríglýseríðum í blóði, of mikil þvagsýra (eins og í þvagsýrugigt) í blóði, aukin starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið taugaveiklun, hitaóþoli og óhóflegri svitamyndun, þyngdartapi, hjartsláttarónotum, skjálfta),
- uppnám, reiði, árásargjörn hegðun, hegðunartuflanir, einbeitingarerfiðleikar, tilfinningalegur óstöðugleiki, yfirlið, kvíði eða taugaóstyrkni, kuldatilfinning, ringlun, eirðarleysi, syfja, skortur á áhuga eða athygli, skapbreytingar, verkur, lítil gæði svefns, svefnganga, tilraunir til sjálfsvígs, svefnerfiðleikar, óeðlilegar draumfarir, sjálfskaðahugsanir,
- bakteríusýkingar, kvef, sveppasýkingar, óeðlileg sjón, þurr eða tærvot augu, sýkingar í eyrum, erting í auga, augnverkur eða augnsýking, breytt bragðskyn, breytingar á rödd, frunsur, hósti, bólga í tannholdi, blóðnasir, erting í nefi, verkur í munni, kokbólga (særindi í hálsi), hröð öndun, öndunarfærasýkingar, flögnun vara og sprungur í munnvikum, mæði, skútábólga, hnerri, sár í munni, særindi í tungu, nefstífla eða nefrennsli, verkur í hálsi, tannverkur, tannigerð, tannvandamál, svimi (tilfinning um að hringsnúast), þróttleysi,
- brjóstverkur, andlitsroði, hjartsláttarónot (þungur hjartsláttur), hraður hjartsláttur,
- óeðlileg lifrarstarfsemi,
- sýrubakflæði, bakverkur, ósjálfráð næturþvaglát, hægðatregða, kvillar í maga og vélinda eða endaparmi, þvagleki, aukin matarlyst, bólga í slímhúð maga og þarma, óróleiki í maga, lausar hægðir,
- truflun á þvaglátum, þvagfærasýking,
- erfiðar, óreglulegar eða engar tíðablæðingar, óeðlilega miklar og langvarandi tíðablæðingar, leggagakvillar, bólga í leggöngum, verkir í eistum, myndun líkamlegra karlkynseinkenna, þrymlabólur, marblettir, exem (þroti, roði, kláði og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), aukið eða minnkað snertiskyn, aukin svitamyndun, auknar vöðvahreyfingar, vöðvaspenna, verkir í útlimum, naglakvilli, dofi eða náladofi, húðfölví, útbrot með upphleyptum sárum, handskjálfti, húðroði eða húðkvillar, mislitun húðar, aukið ljósnæmi húðar, sár á húð, þroti vegna aukinnar vöðvasöfnunar, bólgur kirtlar, skjálfti, æxli (óskilgreind).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- óeðlileg hegðun, tilfinningaröskun, ótti, martraðir,
- blæðing í slímhimnu sem hjúpar innra yfirborð augnloka, þokusýn, syfja, ljósfælni, kláði í augum, verkur í andliti, bólga í tannholdi,
- óþægindi fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar, sýking í lungum, óþægindi í nefi, lungnabólga, hvæsandi öndun,
- lágur blóðþrýstingur,
- lifrarstækkun,
- sársaukafullar tíðablæðingar,
- kláði við endaparm (njálgur eða iðraþráðormur), útbrot með blöðrum (ristill), minnkað snertiskyn, vöðvakippir, verkur í húð, fölví, flögnun húðar, roði, bólga.

Hjá fullorðnum, börnum og unglíngum hefur einnig verið greint frá tilraunum fólks til að skaða sjálf sig.

Þetta lyf, í samsettri meðferð með alfa interferon -lyfjum, getur einnig valdið:

- vanmyndunarblóðleysi, rauðkornskímfrumnafeð (ástand þar sem líkaminn hættir eða minnkar framleiðslu á rauðum blóðkornum); þetta veldur alvarlegu blóðleysi sem lýsir sér meðal annars í óvenjulegri þreytu og orkuleysi,
- ranghugmyndum,
- sýkingu í efri og neðri hluta öndunarvegna,
- bólgu í brisi,
- alvarlegum útbrotum sem geta fylgt blöðrum í munni, nefi, augum og öðrum slímhimnum (regnbogaroðasótt (erythema multiforme), Stevens Johnson-heilkenni), drep í húðþekju (blöðrum og flögnun efsta lags húðarinnar).

Einnig hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum í samsettri meðferð með þessu lyfi og alfa interferon-lyfjum:

- óeðlilegum hugsunum, ofheyrn eða ofsjónum, breytingu á andlegu ástandi, skynvillu,
- ofnæmisjúg (proti á höndum, fótum, ökkulum, andliti, vörum, munni eða hálsi sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum),
- Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni (sjálfsnæmisbólgujúkdómur sem hefur áhrif á augu, húð og himnur í eyrum, heila og mænu),
- berkjuþrengingum og bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð sem ná til alls líkamans), stöðugum hósta,
- augnvandamálum, m.a. skemmd á sjónu, blóðtappa í slagæð í sjónu, sjóntaugarbólgu, bólgu í auga og mjúkri vilsun (hvítar útfellingar í sjónu),
- stækkun kviðar, brjóstsviða, erfiðleikum eða sársauka við að hafa hægðir,
- bráðaofnæmisviðbrögðum, meðal annars ofsakláða, mæri, áköfum verk í útlimum, verk í fótum eða lærum, minnkaðri hreyfigetu, stirðleika, sarklíki (sjúkdómur sem einkennist af þrálátum hita, þyngdartapi, verkjum og bólgu í liðum, sárnum í húð og bólgunum kirtlum).

Þetta lyf, í samsettri meðferð með peginterferoni alfa-2b eða interferoni alfa-2b, getur einnig valdið:

- dökku, skýjuðu eða óeðlilega litu þvagi,
- öndunarerfiðleikum, breytingu á hjartslætti, brjóstverk, verk sem leiðir niður í vinstri handlegg, verk í kjálka,
- minnkaðri meðvitund,
- doða eða máttleysi í andlitsvöðvum, minnkuðu snertiskyni,
- sjónmissi.

Ef einhverjar þessara aukaverkana koma fram skal sjúklingur eða aðstandandi tafarlaust hafa samband við lækinn.

Fullorðnir sjúklingar, sem eru með samhliða HCV- og HIV-sýkingu og fá meðferð við HIV og þetta lyf og peginterferon alfa til viðbótar, geta verið í aukinni hættu á að lifrarstarfsemi versni [samsett andreróveirumeðferð (cART: combined anti retroviral therapy)] og aukinni hættu á að fá mjólkursýrublóðsýringu, lifrabilun og þróun óeðlilegrar blóðmynda (fækkun rauðra blóðkorna sem flytja súrefni, fækkun ákveðinna hvíttra blóðkorna sem ráðast gegn sýkingum og fækkun blóðstorkufrumna, sem kallaðar eru blóðflögur) [núkleósíð bakritahemill (NRTI)].

Hjá sjúklingum með samhliða HCV- og HIV-sýkingu sem fá cART hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum í samsettri meðferð með Rebetol hörðum hylkjum og peginterferoni alfa-2b (ekki taldar upp hér fyrir ofan í aukaverkunum hjá fullorðnum):

- fystarleysi,
- bakverkur,
- fækkun CD4 eítillfrumna,
- afbrigðileg fituumbrot,
- lifrabólga,
- verkir í útlimum,
- candida sveppasýking í munni (þruska),
- ýmsar óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rebetol

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti hörðu hylkjanna, nema að höfðu samráði við lækni eða lyfjafræðing.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rebetol inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ríðavírinn 200 mg.
- Önnur innihaldsefni eru örkrystallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat (40 mg), natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat. Hylkisskelin inniheldur gelatínu, títantvíoxíð (E 171). Prentaðir stafir á hylkisskelinni innihalda gljálakk, própýlenglýkól (E 1520), ammóníumhýdroxíð, litarefni (E 132).

Lýsing á útliti Rebetol og pakkningastærðir

Lyfið er hvítt, ógegnsett, hart hylki merkt með bláu bleki.

Lyfið er fánlegt í mismunandi pakkningastærðum sem innihalda 84, 112, 140 eða 168 hylki með 200 mg sem á að gleypa.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Læknirinn mun ávísa þér viðeigandi pakkningarstærð.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
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
dpoc_austria@merck.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rebetol 40 mg/ml mixtúra, lausn ríbavírinn

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rebetol og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rebetol
3. Hvernig nota á Rebetol
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rebetol
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Í fylgiseðlinum eru upplýsingar fyrir barnið eða unglinginn (3 til 17 ára), foreldra eða þann sem hefur umönnun með höndum.

1. Upplýsingar um Rebetol og við hverju það er notað

Rebetol inniheldur virka efnið ríbavírinn. Lyfið stöðvar fjölgun lifrabólgu C-veiru. Rebetol má ekki nota eitt sér.

Samsett meðferð með Rebetol og öðrum lyfjum er notuð til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna sýkingu af lifrabólgu C (HCV).

Rebetol má nota hjá börnum (börnum sem eru 3 ára og eldri og unglingum) sem ekki hafa fengið meðferð áður og eru ekki með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

2. Áður en byrjað er að nota Rebetol

Ekki má nota Rebetol

Ekki má nota Rebetol ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig eða barnið sem þú hefur umsjón með.

Ef eitthvað er óljóst, **leitið þá ráða hjá læknum** eða **lyfjafræðingi** áður en Rebetol er notað.

- ert með **ofnæmi** fyrir ríbavírinni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ert **þunguð eða hefur í hyggju að verða þunguð** (sjá „Meðganga og brjóstagið“).
- ert með **barn á brjósti**.
- hefur verið með alvarlegan **hjartasjúkdóm** síðastliðna sex mánuði.
- ert með einhverja **blóðkvilla**, eins og blóðleysi (fá rauð blóðkorn), meðfætt dvergkornablóðleysi og sigðkornablóðleysi.

Athugið: Vinsamlegast lesið kaflann „Ekki má nota“ í fylgiseðlum annarra lyfja sem notuð eru í samsetningu með þessu lyfi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Það eru nokkrar alvarlegar aukaverkanir sem tengjast samsettri meðferð ríbavírins með (peg)interferon alfa. Þær eru meðal annars:

- Geðræn áhrif og áhrif á miðtaugakerfið (til dæmis þunglyndi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs og árásargirni o.s.frv.). Gættu þess að leita bráðrar lækniástoðar ef þú verður var/vör við þunglyndi eða ert með sjálfsvígshugsanir eða breytingar verða á hegðun. Þú gætir íhugað að biðja ættingja eða náinn vin um að hjálpa þér að vera á varðbergi gagnvart einkennum um þunglyndi eða breytingum í hegðun þinni.
- Alvarlegir augnsjúkdómar.
- Tann- og tannholdssjúkdómar: Greint hefur verið frá tann- og tannholdssjúkdómum hjá sjúklingum sem fá Rebetol í samsetningu með (peg)interferon alfa-2b. Bursta skal tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í skoðun hjá tannlækni. Auk þess geta sumair sjúklingar fengið uppköst. Ef það gerist verður að skola munninn vandlega á eftir.
- Vangeta við að ná fullri fullorðinshæð getur komið fram hjá sumum börnum og unglingum.
- Hækkun hormóns sem tengist skjaldkirtlinum (TSH) hjá börnum og unglingum.

Börn

Ef þú hefur barn í þinni umsjá og lækningum ákveðið að fresta ekki samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b eða interferon alfa-2b fram á fullorðinsár, er mikilvægt að hafa í huga að þessi samsetta meðferð getur leitt til vaxtaskerðingar sem gengur ekki til baka hjá sumum sjúklingum.

Að auki hafa eftirfarandi tilfelli komið fram hjá sjúklingum sem nota Rebetol:

Blóðlýsa: Rebetol getur valdið niðurbroti á rauðum blóðkornum sem veldur blóðleysi sem getur valdið skertri hjartastarfsemi og versnun einkenna hjartasjúkdóms.

Blóðfrumnafæð: Rebetol getur valdið fækkun á fjölda blóðflagna og hvítra og rauðra blóðkorna þegar það er notað í samsetningu með peginterferon.

Hefðbundnar blóðrannsóknir verða gerðar til að kanna blóðmynd og starfsemi nýrna og lifrar.

- Blóðrannsóknir verða gerðar reglulega til að lækningin geti fylgst með því hvort meðferðin sé að skila tilætluðum árangri.
- Byggt á niðurstöðum þessara rannsókna gæti lækningin þurft að breyta/aðlaga skammtinn, sem þú eða barnið sem þú hefur umsjón með notar, og/eða meðferðarlengd.
- Ef þú ert með eða færð alvarlega nýrna- eða lifrarkvilla verður meðferðin stöðvuð.

Leitaðu **tafarlaust** læknishjálpar ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram (eins og öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndunarhljóð eða ofsakláði) meðan á meðferð stendur.

Segðu lækningu frá því ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með:

- ert kona á **barneignaraldri** (sjá kafla „Meðganga og brjóstgjöf“).
- ert **karlmaður** og kvenkyns maki þinn er á barneignaraldri (sjá kafla „Meðganga og brjóstgjöf“).
- hafið verið með **hjärtasjúkdóm** eða eruð með hjartasjúkdóm.
- ert með **annan lifrarkvilla** auk lifrabólgu C sýkingar.
- ert með **nýrnakvilla**.
- ert með HIV (human immunodeficiency virus) eða hefur einhvern tíma haft aðra kvilla í ónæmiskerfinu.

Vinsamlegast lesið fylgiseðilinn fyrir (peg)interferon alfa fyrir frekari upplýsingar um þessi öryggisatriði.

Athugið: Vinsamlegast lesið kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ í fylgiseðlum annarra lyfja sem notuð eru í samsetningu með Rebetol áður en meðferðin er hafin.

Notkun annarra lyfja samhliða Rebetol

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið sem þú hefur umsjón með er að nota, hefur nýlega notað eða kynni að nota:

- azatíoprín er lyf sem bælir ónæmiskerfið, notkun þessa lyfs í samsettri meðferð með Rebetol getur aukið hættuna á myndun alvarlegra blóðsjúkdóma.
- lyf gegn HIV [núkleósíðabakritahemill (**NRTI**) og/eða samsett andretrovírumedferð (**cART**: combined anti-retroviral therapy)]:
 - Notkun þessa lyfs í samsettri meðferð með alfa interferoni og lyfjum gegn HIV-veiru getur aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu, lifrabílu og óeðlilegri blóðmynd (fækkun rauðra blóðkorna sem bera súrefni, ákveðinna hvíttra blóðkorna sem berjast gegn sýkingum og blóðstorkufrumna sem nefnast blóðflögur).
 - Ekki er víst hvort þetta lyf, þegar það er gefið ásamt **zidovúdini** eða **stavúdíni**, breyti verkunarhætti þessara lyfja. Þess vegna þarf að gera blóðrannsókn reglulega til að ganga úr skugga um að HIV-veirusýkingin sé ekki að versna. Ef sýkingin versnar mun læknirinn ákveða hvort breyta þurfi Rebetol-meðferðinni. Að auki geta sjúklingar sem fá samsetta meðferð með **zidovúdini** og **ribavírini** ásamt **alfa interferoni** verið í aukinni hættu á að þróa með sér blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna). Því er notkun zidovúdins og ribavírins í samsettri meðferð með alfa interferoni ekki ráðlögð.
 - Vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu (uppsöfnun á mjólkursýru í líkamanum) og brisartilbólgu er notkun **ribavírins og didanosíns** ekki ráðlögð og forðast skal notkun **ribavírins og stavúdíns**.
 - Sjúklingar sem eru samtímis sýktir með langt gengnum lifrarsjúkdómi og fá cART-meðferð geta verið í aukinni hættu á að lifrarstarfsemi versni. Viðbótarmedferð með alfa interferoni einu sér eða í samsettri meðferð með ribavírini getur aukið hættuna hjá þessum sjúklingahópi.

Athugið: Vinsamlegast lesið kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða“ í fylgiseðlum hinna lyfjanna sem notuð eru í samsetningu með Rebetol áður en þú hefur samsetta meðferð með þessu lyfi.

Meðganga og brjóstagið

Ef þú ert **þunguð** máttu ekki nota þetta lyf. Lyfið getur haft mjög skaðleg áhrif á ófædda barnið (fóstrið).

Bæði kvenkyns og karlkyns sjúklingar verða að gera **sérstakar varúðarráðstafanir** við ástundun kynlífs ef einhver möguleiki er á getnaði:

- **Stúlka** eða **kona** á barneignaraldri:
Þungunarpróf verður að vera neikvætt áður en meðferð hefst, í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 9 mánuði eftir að henni lýkur. Nota verður áhrifaríka getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 9 mánuði eftir síðasta skammt. Þú skalt ræða þessi mál við lækninn.
- **Karlmann:**
Ekki hafa kynmök við þungaða konu nema þú **notir smökk**. Það minnkar líkur á að ribavírinn komist inn í líkama konunnar.
Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri, verður hún að fara í þungunarpróf í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur. Þú eða kvenkyns maki þinn verðið að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rebetol stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur. Þú skalt ræða þessi mál við lækninn (sjá kaflann „Ekki má nota Rebetol“).

Ef þú ert kona **með barn á brjósti** máttu ekki nota þetta lyf. Stöðva á brjóstagið áður en meðferð með lyfinu hefst.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur ekki áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla; hins vegar geta önnur lyf sem notuð eru í samsetningu með Rebetol haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Því skaltu ekki aka vélknúnum ökutækjum eða nota vélar ef þú finnur fyrir þreytu, syfju eða ringlun vegna meðferðarinnar.

Rebetol inniheldur bensýlalkóhól (E 1519)

Lyfið inniheldur 0,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum ml.

Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

Rebetol inniheldur própýlenglýkól (E 1520)

Lyfið inniheldur 100,3 mg própýlenglýkól í hverjum ml.

Rebetol inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 23,8 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum dagskammti. Þetta jafngildir 1,19% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Rebetol inniheldur natríumbensóat (E 211)

Lyfið inniheldur 1 mg natríumbensóat í hverjum ml.

Rebetol inniheldur sorbitól (E 420)

Lyfið inniheldur 142 mg sorbitól í hverjum ml. Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir (eða barnið) séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

Rebetol inniheldur súkrósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn. Súkrósi getur skemmt tennur.

3. Hvernig nota á RebetolAlmennar upplýsingar um notkun lyfsins:

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Takið ekki stærra skammt en ráðlagðan skammt og notið lyfið eins lengi og lækinn hefur mælt fyrir um.

Lækinn hefur ákvarðað skammtinn á grundvelli líkamspýngdar þinnar eða barnsins sem þú hefur umsjón með.

Notkun handa börnum og unglingum

Skömmtun fyrir börn eldri en 3 ára og unglinga fer eftir þyngd einstaklingsins og lyfjunum sem notuð eru samhliða. Ráðlagður skammtur Rebetol í samsetningu með inerferon alfa-2b eða peginterferoni alfa-2b er sýndur í töflunni hér á eftir.

Rebetol mixtúra, lausn - Ráðlagður skammtur sem nota á með interferon alfa-2b eða peginterferon alfa-2b fyrir börn eldri en 3 ára og unglinga		
Ef sjúklingur vegur í kg	Mæla á og gefa eftirfarandi skammt	
	Morgunskammtur	Kvöldskammtur
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. Mæling:

Þú getur mælt skammtinn með skammtasprautunni fyrir inntöku sem fylgir með í pakkningunni.

Skammtasprautan fyrir inntöku sem er úr plasti, er gerð úr tveimur hlutum, ógegnisæjum hólki og hvíttri stimpilstöng sem passar í hólkin.

Stimpilstöngin er merkt með 0,5 ml millibili, því fyrsta við 1,5 ml (efst á stönginni) og því síðasta við 10 ml.

A. Stingdu samsettri skammtasprautunni í flöskuna með Rebetol-mixtúru, lausn.



B. Dragðu stimpilstöngina upp með sprautuendann ofan í vökvanum. Þegar lausnin fer upp í sprautuna má sjá tölurnar á stönginni fara hækkandi, svo sem 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml, o.s.frv.

Athugið: Læknirinn getur hafa breytt skömmtum með hliðsjón af nýlegum rannsóknaniðurstöðum.

C. Dragðu stimpilstöngina upp þar til lesa má rétta skammtatölu í ml af kvarðanum.

D. Taktu skammtasprautuna úr flöskunni og gættu þess að rétt skammtatala komi fram á sprautunni. Ef þú hefur dregið upp of mikinn eða of lítinn skammt skaltu reyna aftur þar til réttum skammti er náð.

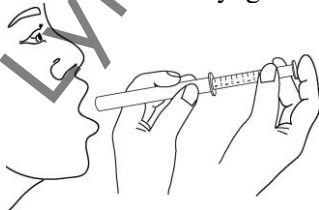


2. Gjöf:

Forðastu að láta skammtasprautuna snerta munnholið.

Haltu sprautunni við munninn og dældu skammtinum upp í munninn (eða í munn sjúklingsins sem þú hefur umsjón með) með því að ýta á stöngina.

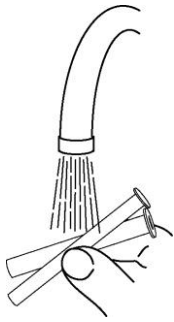
Kyngdu skammtinum.



3. Skolun:

Ef skammtasprautan hefur snert munnholið skaltu skola sprautuna með vatni áður en henni er dýft í flöskuna að nýju.

Skola skal sprautuna með vatni eftir hverja notkun til að koma í veg fyrir klístur.



4. Að taka allt lyfið:

Taktu eða gefðu skammtinn sem lækningur hefur ávísað að morgni og að kvöldi, með mat.

Athugið: Þetta lyf er notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum við lifrabólgu C-veirusýkingu.

Vinsamlegast lesið kaflann „Hvernig nota á“ í fylgiseðlum hinna lyfjanna sem notuð eru í samsetningu með Rebetol til að fá nákvæmar upplýsingar um þessi lyf.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Látið lækni eða lyfjafræðing vita eins fljótt og kostur er.

Ef gleymist að taka Rebetol

Taka/gefa skal skammtinn sem gleymdist eins fljótt og auðið er á sama sólarhringi. Ef sá sólarhringur er liðinn skaltu leita ráða hjá læknum. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf þegar það er notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þó svo að allar þessar aukaverkanir komi ekki fyrir getur sjúklingurinn þurft að leita læknis ef til þeirra kemur.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í þessum kafla komu aðallega fram þegar ríbavírinn var notað í samsettri meðferð með lyfjum sem innihalda interferón.

Sjá einnig fylgiseðil annarra lyfja sem notuð eru í samsettri meðferð með ríbavírini vegna upplýsinga um aukaverkanir þeirra lyfja.

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum meðan á samsettri meðferð með öðrum lyfjum stendur:

- brjóstverkur eða þrálátur hósti; breytingar á hjartslætti, yfirið,
- ringlun, depurð; sjálfsvígshugsanir eða árásgjörn hegðun, sjálfsvígstilraun, hugsanir um að ógna lífi annarra,
- dofi eða náladofi,
- erfiðleikar með svefn, hugsun eða einbeitingu,
- slæmur magaverkur, svartar eða tjörulíkar hægðir, blóð í hægðum eða þvagi, verkur í mjóðaki eða síðum,
- sársaukafull eða erfið þvagli,
- miklar blóðnasir,
- hiti eða kuldahrollur nokkrum vikum eftir að meðferð hefst,
- vandamál með sjón eða heyrn,
- slæm húðútbrot eða roði.

Börn og unglingar

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum **hjá börnum og unglingum** við samsetta meðferð með þessu lyfi og interferon alfa-2b lyfjum:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna (sem getur orsakað þreytu, mæði, sundl), fækkun daufkyrninga (sem gerir þig næmari fyrir margs konar sýkingum),
- minnkuð starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið því að þú finnur fyrir þreytu, þunglyndi, aukinni viðkvæmni fyrir kulda og öðrum einkennum),
- depurð eða skapstygð, ógleði, vanlíðan, skapsveiflur, þreyta, erfiðleikar við að festa svefn og að ná samfelldum svefni, veirusýking, þróttleysi,
- niðurgangur, sundl, hiti, flensulík einkenni, höfuðverkur, lystarleysi eða aukin matarlyst, þyngdartap, minnkun á vaxtarhraða (hæð og þyngd), verkur hægra megin í rifbeinum, kokbólga (særindi í hálsi), kuldahrollur, magaverkur, uppköst,
- húðþurrkur, hárlos, erting, kláði, vöðvaverkur, eymсли í vöðvum, lið- og vöðvaverkir, útbrot.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðstorkufrumna sem nefnast blóðflögur (sem getur leitt til að mar myndist auðveldlega og skyndilegra blæðinga),
- of mikið af þríglýseríðum í blóði, of mikil þvagsýra (eins og í þvagsýrugigt) í blóði, aukin starfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið taugaveiklun, hitaþoli og óhóflegri svitamyndun, þyngdartapi, hjartsláttarónotum, skjálfta),
- uppnám, reiði, árásargjörn hegðun, hegðunartruflanir, einbeitingarerfiðleikar, tilfinningalegur óstöðugleiki, yfirlið, kvíði eða taugaóstyrkni, kuldatilfinning, ringlun, eirðarleysi, syfja, skortur á áhuga eða athygli, skapbreytingar, verkur, lítil gæði svefns, svefnganga, tilraunir til sjálfsvígs, svefnerfiðleikar, óeðlilegar draumfarir, sjálfskaðahugsanir,
- bakteríusýkingar, kvef, sveppasýkingar, óeðlileg sjón, þurr eða tárivot augu, sýkingar í eyrum, erting í auga, augnverkur eða augnsýking, breytt bragðskyn, breytingar á rödd, frunsur, hósti, bólga í tannholdi, blóðnasir, erting í nefi, verkur í munni, kokbólga (særindi í hálsi), hröð öndun, öndunarfærasýkingar, flögnun vara og sprungur í munnvikum, mæði, skútábólga, hnerri, sár í munni, særindi í tungu, nefstífla eða nefrennsli, verkur í hálsi, tannverkur, tannigerð, tannvandamál, svimi (tilfinning um að hringsnúast), þróttleysi,
- brjóstverkur, andlitsroði, hjartsláttarónot (þungur hjartsláttur), hraður hjartsláttur,
- óeðlileg lifrarstarfsemi,
- sýrubakflæði, bakverkur, ósjálfráð næturþvaglát, hægðatregða, kvillar í maga og vélinda eða endaparmi, þvagleki, aukin matarlyst, bólga í slímhúð maga og þarma, óróleiki í maga, lausar hægðir,
- truflun á þvaglátum, þvagfærasýking,
- erfiðar, óreglulegar eða engar tíðablæðingar, óeðlilega miklar og langvarandi tíðablæðingar, legganga kvillar, bólga í leggöngum, verkir í eistum, myndun líkamlegra karlkynseinkenna,
- þrymlabólur, marblettir, exem (þroti, roði, kláði og þurrkur í húð hugsanlega ásamt vætlandi sárum), auklæði eða minnkað snertiskyn, aukin svitamyndun, auknar vöðvahreyfingar, vöðvaspenna, verkir í útlimum, naglakvilli, dofi eða náladofi, húðfólvi, útbrot með upphleyptum sárum, handskjálfti, húðroði eða húðkvillar, mislitun húðar, aukið ljósnæmi húðar, sár á húð, þroti vegna aukinnar vöðvasöfnunar, bólgur kirtlar, skjálfti, æxli (óskilgreind).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- óeðlileg hegðun, tilfinningaröskun, ótti, martraðir,
- blæðing í slímhimnu sem hjúpar innra yfirborð augnloka, þokusýn, syfja, ljósfælni, kláði í augum, verkur í andliti, bólga í tannholdi,
- óþægindi fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar, sýking í lungum, óþægindi í nefi, lungnabólga, hvæsandi öndun,
- lágur blóðþrýstingur,
- lifrarstækkun,
- sársaukafullar tíðablæðingar,
- kláði við endaparm (njálgur eða iðraþráðormur), útbrot með blöðrum (ristill), minnkað snertiskyn, vöðvakippir, verkur í húð, fólvi, flögnun húðar, roði, bólga.

Fullorðnir

Þegar Rebetol er notað í samsettri meðferð með veirulyfjum með beina verkun:

Þegar þetta lyf var notað í samsetningum með öðrum lyfjum til meðferðar á lifrabólgu C (einnig kölluð veirulyf með beina verkun) í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum voru algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um í tengslum við lyfið, blóðleysi (lítið magn rauðra blóðfrumna), ógleði, uppköst, þróttleysi, þreyta, svefnleysi (erfiðleikar með svefn), hósti, mæði, kláði og útbrot.

Til viðbótar hefur verið tilkynnt um eftirfarandi *aukaverkanir* við samsetta meðferð með þessu lyfi og alfa interferon-lyfja **hjá fullorðnum en ekki börnum**:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun hvítra blóðfrumna sem kallast hvítfrumur og vinna gegn sýkingum, of mikill sykur í blóði, lágt kalsíumgildi í blóði,
- minnisleysi, grátur, blæðingar úr tannholdi, yfirliðstilfinning, reiði, minnisskerðing, geðræni kvillar,
- hjartamurr (óeðlilegt hjartahljóð), öndunarerfiðleikar, lágur eða hár blóðþrýstingur,
- þokusýn, breytingar á heyrn, suð í eyrum, eyrnaverkur, uppþemba, brunatilfinning í tungu, breytt bragðskyn, bragðskynsmisur, munnþurrkur, mígreni, hósti án uppgangs, þorsti,
- óeðlilegt þvag, meiri þvagmyndun en venjulega,
- erting í ristli, erting í blöðruhálskirtli, vindgangur,
- gula (gul húð),
- eggjastokkakvillar, verkur í brjóstum, kyndeyfð eða getuleysi, stinningarvandamál,
- óeðlileg áferð á hári, liðbólga, psoriasis, vöðvakrampar, þrútnar eða bólgnar hendur og ökkjar, þroti í andliti, óstöðugleiki við gang og vökvaskortur.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofheyrn og ofsjónir,
- hjartaáfall, kvíðakast,
- ofnæmisviðbrögð við lyfinu,
- brisbólga, beinverkir, sykursýki,
- vöðvamáttleysi.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- flog (krampar),
- lungnabólga,
- liðagigt, nýrnakvillar,
- dökkar eða blóðugar hægðir, miklir kviðverkir,
- sarklíki (sjúkdómur sem einkennist af stöðugum hita, þyngdartapi, liðverkjum og liðbólgu, sárum á húð og bólgnum eitlum),
- æðabólga.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- sjálfsvig,
- heilaáfall.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- hugsanir um að ógna lífi annarra,
- oflæti (óhóflegur eða óeðlilegur ákafi),
- gollurshússbólga (bólga í himnu sem umlykur hjartað), vökví í kringum hjarta (vökvassöfnun á milli gollurshúss (sem er umhverfis hjartað) og hjartans),
- litabreytingar á tungu.

Hjá fullorðnum, börnum og unglíngum hefur einnig verið greint frá tilraunum fólks til að skaða sjálf sig.

Þetta lyf, í samsettri meðferð með alfa interferon-lyfjum, getur einnig valdið:

- vanmyndunarblóðleysi, rauðkornskímfrumnafæð (ástand þar sem líkaminn hættir eða minnkar framleiðslu á rauðum blóðkornum); þetta veldur alvarlegu blóðleysi sem lýsir sér meðal annars í óvenjulegri þreytu og orkuleysi,
- ranghugmyndum,
- sýkingu í efri og neðri hluta öndunarvegjar,
- bólgu í brisi,
- alvarlegum útbrotum sem geta fylgt blöðrur í munni, nefi, augum og öðrum slímhimnum (regnbogaroðasótt (erythema multiforme), Stevens Johnson-heilkenni), drep í húðþekju (blöðrur og flögnun efsta lags húðarinnar).

Einnig hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum í samsettri meðferð með þessu lyfi og alfa interferon-lyfjum:

- óeðlilegum hugsunum, ofheyrn eða ofsjónum, breytingu á andlegu ástandi, skynvillu,
- ofnæmisjúg (þroti á höndum, fótum, ökklum, andliti, vörum, munni eða hálsi sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum),
- Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni (sjálfsnæmisbólgujúkdómur sem hefur áhrif á augu, húð og himnur í eyrum, heila og mænu),
- berkjuþrengingum og bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð sem ná til alls líkamans), stöðugum hósta,
- augnvandamálum, m.a. skemmd á sjónu, blóðtappa í slagæð í sjónu, sjóntaugarbólgu, bólgu í auga og mjúkri vilsun (hvítar útfellingar í sjónu),
- stækkun kviðar, brjóstsviða, erfiðleikum eða sársauka við að hafa hægðir,
- bráðaofnæmisviðbrögðum, meðal annars ofsakláða, mæri, áköfum verk í útlimum, verk í fótum eða lærum, minnkaðri hreyfigetu, stirðleika, sarklíki (júkdómur sem einkennist af þrálátum hita, þyngdartapi, verkjum og bólgu í liðum, sárnum í húð og bólgnum kirtlum).

Þetta lyf, í samsettri meðferð með peginterferoni alfa-2b eða interferoni alfa-2b, getur einnig valdið:

- dökku, skýjuðu eða óeðlilega litu þvagi,
- öndunarerfiðleikum, breytingu á hjartslætti, brjóstverk, verk sem leiðir niður í vinstri handlegg, verk í kjálka,
- minnkaðri meðvitund,
- doða eða máttleysi í andlitsvöðvum, minnkuðu snertiskyni,
- sjónmissi.

Ef einhverjar þessara aukaverkana koma fram skal sjúklingur eða aðstandandi tafarlaust hafa samband við lækinn.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rebetol

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Eftir að flaskan hefur verið opnuð í fyrsta skipti má nota mixtúruna í 1 mánuð.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti lausnarinnar, nema að höfðu samráði við lækni eða lyfjafræðing.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið

6. Pakkingar og aðrar upplýsingar

Rebetol inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ríbavírin 40 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru natriúmsítrat, vatnsfrí sítrónusýra, natriumbensóat (E 211), glýseról, súkrósi, sorbítólvökvi (kristallast) (E 420), própýlenglýkól (E 1520), hreinsað vatn, náttúruleg og tilbúin bragðefni tyggigúmmís sem innihalda bensýlalkóhól (E 1519) og própýlenglýkól.

Lýsing á útliti Rebetol og pakkingastærðir

Lausnin er fáanleg í 118 ml gulbrúnum glerflöskum sem innihalda 100 ml af mixtúru, lausn. 10 ml sprauta fyrir skammt til inntöku fylgir með til að mæla skammtinn.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.