

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebetol 200 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 200 mg ribavirine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke harde capsule bevat 40 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

Wit, opaak en bedrukt met blauwe inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebetol is geïndiceerd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis C (CHC) bij volwassenen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Rebetol is geïndiceerd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis C (CHC) bij pediatrische patiënten (kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten) die niet eerder behandeld zijn en die geen leverdecompensatie hebben (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart en gevolgd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van chronische hepatitis C.

Dosering

Rebetol moet gebruikt worden als combinatietherapie zoals beschreven in rubriek 4.1.

Zie de desbetreffende samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol gebruikt worden, voor aanvullende informatie over het voorschrijven van dat product en voor verdere aanbevelingen over de dosering bij gelijktijdige toediening met Rebetol.

Rebetol capsules moeten elke dag samen met voedsel oraal toegediend worden in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

Volwassenen

De aanbevolen dosis en behandelingsduur van Rebetol hangen af van het lichaamsgewicht van de patiënt en van het geneesmiddel dat in de combinatie gebruikt wordt. Zie de desbetreffende samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol gebruikt worden.

In gevallen waarbij geen specifieke dosisaanbeveling wordt gedaan, moet de volgende dosis gebruikt worden:

Gewicht patiënt: < 75 kg = 1000 mg en > 75 kg = 1200 mg.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij kinderen jonger dan 3 jaar.

Opmerking: voor patiënten die < 47 kg wegen of geen capsules kunnen slikken, zie de SmPC van Rebetol 40 mg/ml drank.

Bij kinderen en adolescenten wordt de dosis Rebetol bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt. Bijvoorbeeld, de dosering op basis van het lichaamsgewicht met betrekking tot interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b wordt weergegeven in **Tabel 1**. Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol gebruikt worden, aangezien sommige combinatiebehandelingen niet aansluiten op de doseringsrichtlijnen voor Rebetol zoals weergegeven in **Tabel 1**.

Tabel 1 Dosis Rebetol gebaseerd op lichaamsgewicht, bij gebruik in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij pediatrische patiënten		
Gewicht patiënt (kg)	Dagelijkse dosis Rebetol	Aantal capsules van 200 mg
47 – 49	600 mg	3 capsules ^a
50 – 65	800 mg	4 capsules ^b
> 65	Zie aanbevolen dosering voor volwassenen	

^a: 1 's ochtends, 2 's avonds

^b: 2 's ochtends, 2 's avonds

Dosisaanpassing voor bijwerkingen

Dosisaanpassing voor volwassenen

Dosisverlaging van Rebetol is afhankelijk van de initiële Rebetol-dosering die afhankelijk is van het geneesmiddel dat in combinatie met Rebetol gebruikt wordt.

Als een patiënt een ernstige bijwerking krijgt die mogelijk gerelateerd is aan Rebetol, dient de Rebetol-dosis aangepast te worden of indien nodig te worden stopgezet tot de bijwerking verdwijnt of in ernst afneemt.

Tabel 2 geeft richtlijnen voor dosisaanpassingen en stopzetting op basis van de hemoglobineconcentratie, hartfunctie en indirecte bilirubineconcentratie van de patiënt.

Tabel 2 Behandeling van bijwerkingen		
Laboratoriumwaarden	Verlaag de dosis Rebetol* als:	Stop met Rebetol als:
Hemoglobine bij patiënten zonder hartziekte	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobine bij patiënten met een voorgeschiedenis van stabiele hartziekte	hemoglobineafname van ≥ 2 g/dl tijdens om het even welke periode van 4 weken gedurende de behandeling (permanente dosisverlaging)	< 12 g/dl ondanks 4 weken met een verlaagde dosis
Bilirubine – indirect	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (volwassenen)

* Bij patiënten die een dosis van 1000 mg (< 75 kg) of 1200 mg (> 75 kg) krijgen, moet de dosis Rebetol verlaagd worden naar 600 mg/dag (toegediend als 's ochtends één capsule van 200 mg en 's avonds twee capsules van 200 mg). Indien de afwijking is verdwenen, kan opnieuw gestart worden met Rebetol 600 mg per dag en verder verhoogd worden naar 800 mg per dag afhankelijk van het oordeel van de behandelend arts. Een terugkeer naar hogere doseringen wordt echter niet aanbevolen. Bij patiënten die een dosis van 800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65-80 kg), 1200 mg (81-105 kg) of 1400 mg (> 105 kg) krijgen, bestaat de eerste dosisverlaging van Rebetol uit een verlaging met 200 mg/dag (behalve bij patiënten die 1400 mg krijgen; bij hen moet een dosisverlaging met 400 mg/dag worden toegepast). De tweede dosisverlaging van Rebetol, indien nodig, bestaat uit een extra

verlaging met 200 mg/dag. Patiënten bij wie de dosis Rebetol tot 600 mg per dag is teruggebracht, krijgen 's ochtends één capsule van 200 mg en 's avonds twee capsules van 200 mg.

In geval van een ernstige bijwerking die mogelijk gerelateerd is aan de geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Rebetol, zie de desbetreffende SmPC van deze geneesmiddelen aangezien sommige combinatiebehandelingen niet aansluiten op de richtlijnen voor dosisaanpassingen en/of stopzetting zoals weergegeven in **Tabel 2**.

Dosisaanpassing voor pediatrische patiënten

Dosisverlaging bij pediatrische patiënten zonder hartziekte volgt dezelfde richtlijnen als bij volwassen patiënten zonder hartziekte met betrekking tot hemoglobinewaarden (**Tabel 2**).

Er zijn geen gegevens over pediatrische patiënten met hartziekte (zie rubriek 4.4).

Tabel 3 geeft richtlijnen voor stopzetting op basis van de indirecte bilirubineconcentratie van de patiënt.

Tabel 3 Behandeling van bijwerkingen	
Laboratoriumwaarden	Stop met Rebetol als:
Bilirubine – indirect	> 5 mg/dl (gedurende > 4 weken) (kinderen en adolescenten die behandeld worden met interferon- alfa-2b) of > 4 mg/dl (gedurende > 4 weken) (kinderen en adolescenten die behandeld worden met peginterferon- alfa-2b)

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen duidelijk leeftijdsgebonden effect op de farmacokinetiek van Rebetol. Toch moet, net als bij jongere patiënten, de nierfunctie bepaald worden vóór de toediening van Rebetol (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten (kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten)

Rebetol mag gebruikt worden in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b (zie rubriek 4.4). De keuze van de formulering van Rebetol is gebaseerd op de eigenschappen van elke patiënt afzonderlijk.

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van ribavirine met direct werkende antivirale middelen bij deze patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol worden gebruikt voor verdere doseringsaanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van Rebetol is gewijzigd bij patiënten met een nierfunctiestoornis als gevolg van een reductie van de schijnbare creatinineklaring bij deze patiënten (zie rubriek 5.2). Daarom wordt het aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie te evalueren voordat men behandeling met Rebetol start. Volwassen patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 30-50 ml/minuut) moeten afwisselende dagelijkse doseringen worden toegediend van 200 mg en 400 mg. Volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/minuut) en patiënten met eindstadium nierziekte (*End Stage Renal Disease [ESRD]*) of patiënten die hemodialyse ondergaan, moet Rebetol 200 mg/dag worden toegediend. **Tabel 4** geeft richtlijnen voor dosisaanpassingen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldiger worden gevolgd met betrekking tot de ontwikkeling van anemie. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot dosisaanpassing bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis.

Tabel 4 Dosisaanpassing voor nierfunctiestoornis bij volwassen patiënten	
Creatinineklaring	Dosis Rebetol (per dag)
30 tot 50 ml/min	Afwisselende doseringen, 200 mg en 400 mg om de andere dag
Minder dan 30 ml/min	200 mg per dag
Hemodialyse (ESRD)	200 mg per dag

Leverfunctiestoornis

Er treedt geenfarmacokinetische interactie op tussen Rebetol en de leverfunctie (zie rubriek 5.2). Voor gebruik bij patiënten met gedecompenseerde cirrose, zie de desbetreffende SmPC van de geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol gebruikt worden.

Wijze van toediening

Rebetol mag alleen oraal met voedsel worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 5.3). Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, mag Rebetol niet gestart worden tot een negatieve uitslag van een zwangerschapstest is verkregen, onmiddellijk vóór het starten van de therapie.
- Borstvoeding.
- Voorgeschiedenis van ernstige reeds bestaande hartziekte, met inbegrip van instabiele of ongecontroleerde hartziekte, tijdens de zes voorafgaande maanden (zie rubriek 4.4).
- Hemoglobinopathieën (bijvoorbeeld thalassemie, sikkelcelanemie).

Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Rebetol voor contra-indicaties specifiek voor deze producten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rebetol moet in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt worden (zie rubriek 5.1).

Zie de SmPC van (peg)interferon-alfa voor details over de aanbevelingen voor monitoren en behandelen van de bijwerkingen die hieronder genoemd worden, vóór de start van de behandeling en andere voorzorgsmaatregelen met betrekking tot (peg)interferon-alfa.

Er zijn verschillende ernstige bijwerkingen die samenhangen met de combinatiebehandeling van Rebetol met (peg)interferon-alfa, waaronder:

- Ernstige psychische effecten en effecten op het centraal zenuwstelsel (zoals depressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging en agressief gedrag, enz.)
- Remming van de groei bij kinderen en adolescenten, wat onomkeerbaar kan zijn bij sommige patiënten
- Verhoogd schildklierstimulerend hormoon (TSH) bij kinderen en adolescenten
- Ernstige oogaandoeningen
- Dentale en periodontale aandoeningen.

Pediatrie patiënten

Indien men besluit om de combinatiebehandeling met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b niet uit te stellen tot de volwassenheid, is het belangrijk om te overwegen dat deze combinatietherapie een remming van de groei veroorzaakte die onomkeerbaar kan zijn bij sommige patiënten. De beslissing om te behandelen moet per geval genomen worden.

Hemolyse

Een afname van de hemoglobinespiegels tot < 10 g/dl werd waargenomen bij tot 14 % van de volwassen patiënten en 7 % van kinderen en adolescenten die behandeld werden met Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b in klinische onderzoeken. Alhoewel Rebetol geen directe cardiovasculaire effecten induceert, kan anemie geassocieerd met Rebetol, leiden tot een verslechtering van de hartfunctie of een exacerbatie van de symptomen van coronaire aandoeningen, of beide. Rebetol moet bijgevolg met voorzorg toegediend worden aan patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen (zie rubriek 4.3). De hartfunctie moet voor de aanvang van de behandeling geëvalueerd worden en moet klinisch gevolgd worden tijdens de behandeling; als er verslechtingen optreden, moet de behandeling stopgezet worden (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculair

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van decompensatio cordis, myocardinfarct en/of vroegere of huidige aritmieën moeten nauwlettend gevolgd worden. Bij patiënten met reeds bestaande hartstoornissen is het raadzaam om voor en tijdens de behandeling een electrocardiogram te maken. Cardiale (vooral supraventriculaire) aritmieën reageren gewoonlijk op de klassieke therapie maar kunnen een onderbreking van de therapie vereisen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Teratogeen risico

Voordat de behandeling met Rebetol wordt gestart moet de arts zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten uitvoerig inlichten over het teratogene risico van Rebetol, de noodzaak van effectieve en ononderbroken anticonceptie, de mogelijkheid dat anticonceptiemethodes kunnen falen en de mogelijke gevolgen van zwangerschap tijdens of na behandeling met Rebetol (zie rubriek 4.6). Voor laboratoriumcontrole van de zwangerschap, zie Laboratoriumbepalingen.

Acute overgevoeligheid

Als een acute overgevoeligheidsreactie optreedt (bijv. urticaria, angioneurotisch oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie), moet Rebetol onmiddellijk stopgezet worden en moet een aangepaste medische behandeling ingesteld worden. Voorbijgaande rash vereist geen stopzetting van de behandeling.

Leverfunctie

Elke patiënt die significante leverfunctieafwijkingen ontwikkelt tijdens de behandeling, moet nauwlettend gevolgd worden. Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Rebetol voor stopzetting of aanbevelingen over dosisaanpassingen.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van Rebetol is gewijzigd bij patiënten met een nierfunctiestoornis als gevolg van een reductie van de schijnbare creatinineklaring bij deze patiënten. Daarom wordt het aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie te evalueren voordat men een behandeling met Rebetol start. Als gevolg van substantiële verhogingen in plasmaconcentraties van ribavirine bij patiënten met een matige en ernstige nierfunctiestoornis zijn dosisaanpassingen van Rebetol aanbevolen bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/minuut. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot dosisaanpassing bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Hemoglobineconcentraties moeten nauwlettend gevolgd worden tijdens behandeling en gecorrigeerd worden indien nodig (zie rubriek 4.2).

Mogelijke verergering immunosuppressie

Pancytopenie en beenmergsuppressie zijn gemeld in de literatuur en manifesteerden zich 3 tot 7 weken na gelijktijdige toediening van een peginterferon en Rebetol met azathioprine. Deze myelotoxiciteit was omkeerbaar binnen 4 tot 6 weken na staken van HCV antivirale therapie en gelijktijdig toegediende azathioprine en trad niet opnieuw op na herintroductie van één van deze behandelingen alleen (zie rubriek 4.5).

HCV/hiv co-infectie

Mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose:

Voorzichtigheid is geboden bij hiv-positieve patiënten die gelijktijdig met HCV besmet zijn en die een behandeling met een nucleoside reverse transcriptaseremmer (NRTI) krijgen (voornamelijk ddI en d4T) in combinatie met interferon-alfa/ribavirine. Artsen moeten de hiv-positieve populatie die een NRTI-behandeling krijgt, nauwgezet controleren op markers van mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose wanneer Rebetol wordt toegediend. Voor aanvullende gegevens zie rubriek 4.5.

Leverdecompensatie bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en een gevorderde cirrose hebben

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en een gevorderde cirrose hebben, en gecombineerde antiretrovirale therapie (cART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Andere baselinefactoren bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, die kunnen worden geassocieerd met een hoger risico op leverdecompensatie, zijn onder andere behandeling met didanosine en verhoogde serumconcentratie van bilirubine.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en die zowel antiretrovirale (ARV) als anti-hepatitis behandeling krijgen, moeten nauwlettend worden gevolgd, met beoordeling van hun Child-Pugh score tijdens de behandeling. Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Rebetol voor stopzetting of aanbevelingen over dosisaanpassingen. Bij patiënten die een leverdecompensatie ontwikkelen moet hun anti-hepatitis behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de ARV-behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Hematologische afwijkingen bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en die met peginterferon-alfa-2b/ribavirine behandeld worden, en cART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om hematologische afwijkingen (als neutropenie, trombocytopenie en anemie) te ontwikkelen in vergelijking met patiënten die alleen met HCV besmet zijn. Hoewel het merendeel onder controle kon worden gehouden door dosisaanpassing, moeten de hematologische parameters nauwgezet gevolgd worden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en onder 'Laboratoriumbepalingen' en rubriek 4.8).

Patiënten die met Rebetol en zidovudine worden behandeld, lopen een verhoogd risico om anemie te ontwikkelen; daarom wordt gelijktijdig gebruik van Rebetol en zidovudine niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met lage CD4-tellingen

Bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, zijn beperkte gegevens over werkzaamheid en veiligheid (n = 25) beschikbaar bij patiënten met CD4-tellingen van minder dan 200 cellen/ μ l.

Voorzichtigheid is daarom geboden bij de behandeling van patiënten met lage CD4-tellingen.

Zie de desbetreffende SmPC van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig met HCV-therapie moeten worden genomen voor bewustwording en behandeling van de toxiciteit specifiek voor elk product en de mogelijkheid dat deze toxiciteit overlapt met die van Rebetol.

Laboratoriumbepalingen

De standaard hematologische bepalingen, het routinebloedonderzoek (volledige bloedtelling en leukocytaire formule, telling van de bloedplaatjes, elektrolyten, serumcreatinine, leverfunctietesten, urinezuur) en zwangschapstesten moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden voor de behandeling

gestart wordt. Aanvaardbare uitgangswaarden die vóór het begin van de therapie met Rebetol als een richtlijn mogen worden beschouwd zijn:

- Hemoglobine Volwassen: ≥ 12 g/dl (vrouwen); ≥ 13 g/dl (mannen)
 Kinderen en adolescenten: ≥ 11 g/dl (meisjes); ≥ 12 g/dl (jongens)

Deze laboratoriumbepalingen moeten op week 2 en 4 van de behandeling uitgevoerd worden, en vervolgens periodiek zoals het klinisch gebruikelijk is. Het HCV-RNA-gehalte dient tijdens de behandeling periodiek te worden bepaald (zie rubriek 4.2).

De urinezuurspiegel kan stijgen tijdens de therapie met Rebetol als gevolg van hemolyse; daarom moet de mogelijkheid van de ontwikkeling van jicht nauwlettend gevolgd worden bij gepredisponeerde patiënten.

Lactose

Elke Rebetol capsule bevat 40 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

De resultaten van *in vitro* onderzoeken die gebruik maakten van microscooppreparaten van zowel de mens als de rat, toonden geen cytochroom-P450 enzym-gemedieerd metabolisme van Rebetol. Rebetol inhibeert de cytochroom-P450-enzymen niet. De toxiciteitsonderzoeken bevatten geen aanwijzingen dat Rebetol leverenzymen induceert. Bijgevolg is het vermogen tot interacties op basis van de P450-enzymen minimaal.

Rebetol kan interfereren met het azathioprine-metabolisme, doordat het een remmend effect heeft op inosine monofosfaat dehydrogenase. Dit kan mogelijk leiden tot een accumulatie van 6-methylthioinosine monofosfaat (6-MTIMP), wat is geassocieerd met myelotoxiciteit bij patiënten die worden behandeld met azathioprine. Het gelijktijdig gebruik van gepegyleerde alfa-interferonen en Rebetol met azathioprine dient te worden vermeden. In individuele gevallen waar het voordeel van het gelijktijdig toedienen van Rebetol met azathioprine het potentiële risico rechtvaardigt, wordt nauwgezette hematologische controle aanbevolen tijdens het gelijktijdige gebruik met azathioprine om signalen van myelotoxiciteit te identificeren, waarna de behandeling met deze geneesmiddelen dient te worden beëindigd (zie rubriek 4.4).

Er werden geen interactieonderzoeken gedaan met Rebetol en andere geneesmiddelen, wel met peginterferon-alfa-2b, interferon-alfa-2b en antacida.

Er werden geen farmacokinetische interacties tussen Rebetol en peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b vastgesteld in een farmacokinetisch onderzoek met multiple doses.

Antacida

De biologische beschikbaarheid van Rebetol 600 mg werd gereduceerd door een gelijktijdige toediening met een antacidum dat magnesium, aluminium en simeticon bevat; AUC_{0-12} verminderde met 14 %. Het is mogelijk dat de verlaagde biologische beschikbaarheid in dit onderzoek te wijten is aan een vertraagde doorgang van Rebetol of een gewijzigde pH. Deze interactie wordt als niet klinisch relevant beschouwd.

Nucleosideanalogen

Het gebruik van nucleosideanalogen, alleen of in combinatie met andere nucleosiden, resulteerde in lactaatacidose. Farmacologisch gezien verhoogt Rebetol *in vitro* de gefosforyleerde metabolieten van purinenucleosiden. Hierdoor kan het risico op lactaatacidose veroorzaakt door purinenucleosideanalogen (bijv. didanosine of abacavir) verhogen. Gelijktijdige toediening van Rebetol en didanosine wordt niet aanbevolen. Gevallen van mitochondriale toxiciteit, in het bijzonder lactaatacidose en pancreatitis, waarvan sommige fataal, zijn gemeld (zie rubriek 4.4). Exacerbatie van anemie veroorzaakt door Rebetol is gemeld wanneer zidovudine deel uitmaakt van het voorschrift voor de behandeling van hiv, hoewel het exacte mechanisme nog steeds moet worden opgehelderd. Gelijktijdig gebruik van Rebetol en zidovudine wordt niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.4). Er dient overwogen te worden zidovudine te vervangen in een voorschrift voor de behandeling van antiretrovirale combinatietherapie (ART) indien deze al is ingesteld. Dit zou in het bijzonder van belang zijn bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van door zidovudine geïnduceerde anemie.

Interacties blijven mogelijk tot twee maanden (vijf halfwaardetijden voor Rebetol) na stopzetting van de therapie met Rebetol door de lange halfwaardetijd (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen aanwijzingen dat Rebetol interageert met non-nucleoside remmers van omgekeerde transcriptase of met proteaseremmers.

In de literatuur zijn tegenstrijdige bevindingen gerapporteerd met betrekking tot gelijktijdige toediening van abacavir en Rebetol. Sommige gegevens suggereren dat patiënten met een hiv/HCV co-infectie die abacavir-bevattende ART krijgen kans hebben op een lagere responsratio bij behandeling met gepegyleerd interferon en Rebetol. Voorzichtigheid is geboden wanneer beide geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwelijke patiënten

Rebetol mag niet gebruikt worden door zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.3 en 5.3). Men moet uiterst voorzichtig zijn om zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten (zie rubriek 5.3). Therapie met Rebetol mag niet gestart worden totdat een negatieve uitslag van een zwangerschapstest is verkregen onmiddellijk vóór het opstarten van de therapie. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende negen maanden na het einde van de behandeling; maandelijks moeten routinematige zwangerschapstests uitgevoerd worden tijdens deze periode. Indien de patiënt toch zwanger raakt tijdens de behandeling of binnen negen maanden na het einde van de behandeling, moet zij geïnformeerd worden over het grote teratogene risico van Rebetol voor de foetus (zie rubriek 4.4).

Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners

Men moet uiterst voorzichtig zijn om zwangerschap te voorkomen bij partners van mannelijke patiënten die Rebetol gebruiken (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3). Rebetol accumuleert intracellulair en wordt zeer traag uit het lichaam geklaard. Het is niet bekend of Rebetol dat voorkomt in sperma, zijn potentiële teratogene of genotoxische effecten zal uitoefenen op het menselijke embryo/de menselijke foetus. Hoewel gegevens omtrent ongeveer 300 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij de man een behandeling met Rebetol onderging, geen verhoogd risico op malformatie aantonden in vergelijking met de algemene populatie, noch een specifiek patroon van malformatie, moeten mannelijke patiënten of hun vruchtbare vrouwelijke partners toch het advies krijgen om een effectief anticonceptiemiddel te gebruiken tijdens de behandeling met Rebetol en gedurende de zes maanden na het einde van de behandeling. Maandelijks moeten routinematige zwangerschapstesten uitgevoerd worden tijdens deze periode. Mannen van wie de partner zwanger is moeten het advies krijgen een condoom te gebruiken om de overdracht van Rebetol naar de partner te beperken.

Zwangerschap

Het gebruik van Rebetol is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Rebetol bleek teratogeen en genotoxisch te zijn in preklinische studies (zie rubrieken 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of Rebetol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding stopgezet worden voordat de behandeling gestart wordt.

Vruchtbaarheid

Preklinische gegevens

- Vruchtbaarheid: In dierproeven veroorzaakte Rebetol reversibele effecten op de spermatogenese (zie rubriek 5.3).
- Teratogeniciteit: Er werd aangetoond dat Rebetol een significant teratogeen en/of embryocide vermogen vertoont bij alle diersoorten waarbij voldoende onderzoeken werden gedaan; dit treedt op bij doses die slechts een twintigste van de aanbevolen dosis voor de mens bedragen (zie rubriek 5.3).
- Genotoxiciteit: Rebetol induceert genotoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rebetol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen; andere geneesmiddelen die in combinatie met dit middel worden gebruikt, kunnen echter wel een effect hebben. Daarom moet patiënten die vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid ontwikkelen tijdens de behandeling, geadviseerd worden dat ze moeten vermijden een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het opvallendste veiligheidsaspect van Rebetol is hemolytische anemie die optreedt in de eerste weken van de therapie. De hemolytische anemie met Rebetoltherapie kan leiden tot verslechtering van de hartfunctie en/of verergering van reeds bestaande hartziekte. Een verhoging van urinezuur- en indirecte bilirubinewaarden die samenhangen met hemolyse werd ook waargenomen bij sommige patiënten.

De bijwerkingen die in deze rubriek staan, zijn voornamelijk afkomstig van klinische onderzoeken en/of bijwerkingen van spontane meldingen wanneer Rebetol gebruikt werd in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b.

Gebruik van ribavirine in combinatie met direct werkende antivirale middelen (DAA, *direct antiviral agents*)

Gebaseerd op de beoordeling van veiligheidsgegevens uit klinische onderzoeken bij volwassenen die DAA kregen in combinatie met ribavirine, waren de meest voorkomende bijwerkingen die verband hielden met ribavirine: anemie, misselijkheid, braken, asthenie, vermoeidheid, slapeloosheid, hoest, dyspneu, pruritus en huiduitslag. Behalve anemie was de meerderheid van deze bijwerkingen niet ernstig en verdwenen ze zonder stopzetten van de behandeling.

Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Rebetol voor aanvullende bijwerkingen die gerapporteerd zijn met deze producten.

Volwassenen

Bi-therapie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b

De veiligheid van Rebetol capsules is beoordeeld op grond van gegevens uit vier klinische onderzoeken met patiënten die niet eerder met interferon behandeld werden ("interferon-naïeve" patiënten): in twee onderzoeken werd Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b bestudeerd, en in de andere twee onderzoeken werd Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b bestudeerd.

Patiënten die behandeld worden met interferon-alfa-2b en Rebetol na vroeger een recidief doorgemaakt te hebben na therapie met interferon of patiënten die behandeld worden gedurende een kortere periode, hebben waarschijnlijk een beter veiligheidsprofiel dan dat hieronder beschreven wordt.

Lijst met bijwerkingen bij volwassenen in tabelvorm

De bijwerkingen die vermeld staan in **Tabel 5** zijn gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken met volwassen naïeve patiënten die behandeld werden gedurende 1 jaar en uit postmarketing ervaring. Een aantal bijwerkingen die doorgaans worden toegeschreven aan interferontherapie maar die gemeld zijn in verband met hepatitis C-therapie (in combinatie met Rebetol) zijn ook vermeld ter informatie in **Tabel 5**. Zie ook de SmPC's van peginterferon-alfa-2b en interferon-alfa-2b voor bijwerkingen die toegeschreven kunnen worden aan interferonen-monotherapie. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5 Bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het op de markt brengen van Rebetol in combinatie met gepegyleerde interferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Virale infectie, faryngitis
Vaak:	Bacteriële infectie (waaronder sepsis), schimmelinfectie, influenza, luchtweginfectie, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rinitis, urineweginfectie
Soms:	Ondersteluchtweginfecties
Zelden:	Pneumonie*
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak:	Neoplasma niet-gespecificeerd
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, neutropenie
Vaak:	Hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie
Zeer zelden:	Aplastische anemie*
Niet bekend:	Pure red cell aplasia, idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Zelden:	Sarcoïdose*, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd)
Niet bekend:	Vogt-Koyanagi-Harada syndroom, systemische lupus erythematoses, vasculitis, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie

Tabel 5 Bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het op de markt brengen van Rebetol in combinatie met gepegyleerde interferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Vaak:	Hyperglykemie, hyperurikemie, hypocalciëmie, dehydratie, verhoogde eetlust
Soms:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemie*
Psychische stoornissen	
Zeer vaak:	Depressie, angst, emotionele labiliteit, slapeloosheid
Vaak:	Zelfmoordgedachten, psychose, agressief gedrag, verwardheid, agitatie, boosheid, stemming veranderd, abnormaal gedrag, nervositeit, slaapstoornis, verminderd libido, apathie, abnormaal dromen, huilen
Soms:	Zelfmoordpoging, paniekaanval, hallucinatie
Zelden:	Bipolaire stoornis*
Zeer zelden:	Zelfmoord*
Niet bekend:	Moordzuchtige ideeën*, manie*, verandering van de psychische toestand
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid, droge mond, verstoorde concentratie
Vaak:	Amnesie, geheugenbeschadiging, syncope, migraine, ataxie, paresthesie, dysfonie, smaakverlies, hypoesthesie, hyperesthesie, hypertonie, slaperigheid, aandachtsstoornis, tremor, dysgeusie
Soms:	Neuropathie, perifere neuropathie
Zelden:	Toeval (convulsie)*
Zeer zelden:	Cerebrovasculaire hemorrhagie*, cerebrovasculaire ischemie*, encefalopathie*, polyneuropathie*
Niet bekend:	Verlamming van het aangezicht, mononeuropathieën
Oogaandoeningen	
Vaak:	Visuele stoornis, wazig zien, conjunctivitis, oogirritatie, oogpijn, abnormaal zicht, traanklierafwijking, droge ogen
Zelden:	Retinale bloedingen*, retinopathieën (waaronder maculair oedeem)*, occlusie van de retinale arterie*, occlusie van de retinale vene*, neuritis optica*, papiloedeem*, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld*, exsudaten in de retina
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Vertigo, gehoorstoornis/-verlies, tinnitus, oorpijn
Hartaandoeningen	
Vaak:	Palpitatie, tachycardie
Soms:	Myocardinfarct
Zelden:	Cardiomyopathie, aritmie*
Zeer zelden:	Cardiale ischemie*
Niet bekend:	Pericardiale effusie*, pericarditis*
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hypotensie, hypertensie, overmatig blozen
Zelden:	Vasculitis
Zeer zelden:	Perifere ischemie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak:	Dyspneu, hoest
Vaak:	Epistaxis, ademhalingsstoornis, congestie van de luchtwegen, sinuscongestie, nasale congestie, rinorroe, toegenomen secretie in de bovenste luchtwegen, faryngolaryngeale pijn, droge hoest
Zeer zelden:	Longinfiltraten*, pneumonitis*, interstitiële pneumonitis*
Maagdarmstelselaandoeningen	

Tabel 5 Bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het op de markt brengen van Rebetol in combinatie met gepegyleerde interferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Zeer vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn
Vaak:	Ulceratieve stomatitis, stomatitis, mondulceratie, colitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, gastro-esofageale reflux*, glossitis, cheilitis, abdominale distensie, bloedend tandvlees, gingivitis, dunne stoelgang, tandaandoening, constipatie, flatulentie
Soms:	Pancreatitis, orale pijn
Zelden:	Ischemische colitis
Zeer zelden:	Ulceratieve colitis*
Niet bekend:	Periodontale aandoening, dentale aandoening, pigmentatie van de tong
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Hepatomegalie, geelzucht, hyperbilirubinemie*
Zeer zelden:	Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Alopecia, pruritus, droge huid, rash
Vaak:	Psoriasis, verergerde psoriasis, eczeem, fotosensibilisatiereactie, maculopapuleuze rash, erythemateuze rash, nachtzweeten, hyperhidrose, dermatitis, acne, furunkel, erytheem, urticaria, huidaandoening, blauwe plekken, transpiratie toegenomen, afwijkende haartextuur, nagelafwijking*
Zelden:	Sarcoïdose van de huid
Zeer zelden:	Stevens-Johnson syndroom*, toxische epidermale necrolyse*, multiform erytheem*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, musculoskeletale pijn
Vaak:	Artritis, rugpijn, spierspasmen, pijn in extremiteiten
Soms:	Botpijn, spierzwakte
Zelden:	Rabdomyolyse*, myositis*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Frequent urineren, polyurie, abnormale urine
Zelden:	Nierfalen, nierinsufficiëntie*
Zeer zelden:	Nefrotisch syndroom*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak:	<u>Bij vrouwen</u> : amenorroe, menorrhagie, menstratiestoornis, dysmenorroe, pijnlijke borsten, aandoening van het ovarium, vaginale aandoening. <u>Bij mannen</u> : impotentie, prostatitis, erectiestoornis. Seksuele disfunctie (niet gespecificeerd)*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid, rigor, pyrexie, influenza-achtige ziekte, asthenie, prikkelbaarheid
Vaak:	Pijn op de borst, borstongemak, perifeer oedeem, malaise, abnormaal gevoel, dorst
Soms:	Faciaal oedeem
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Gewichtsverlies
Vaak:	Hartruis

* Omdat Rebetol altijd al voorgeschreven werd in combinatie met een alfa-interferon, en omdat het niet mogelijk is om de exacte frequentie van de gerapporteerde bijwerkingen uit postmarketing gebruik te kwantificeren, zijn de vermelde frequenties afkomstig uit klinische onderzoeken waarin Rebetol gebruikt werd in combinatie met interferon-alfa-2b (gepegyleerd of niet-gepegyleerd).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een afname van de hemoglobineconcentratie van > 4 g/dl werd waargenomen bij 30 % van de patiënten die met Rebetol en peginterferon-alfa-2b behandeld werd en bij 37 % van de patiënten die met Rebetol en interferon-alfa-2b behandeld werd. Tot 14 % van de volwassen patiënten en 7 % van de kinderen en adolescenten die met Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b behandeld werd, vertoonde een afname van de hemoglobineconcentratie onder 10 g/dl.

De meeste gevallen van anemie, neutropenie en trombocytopenie waren mild (WHO-graad 1 of 2). Er waren enkele gevallen van ernstigere neutropenie bij patiënten die behandeld werden met de aanbevolen dosis Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b (WHO-graad 3: 39 van 186 [21 %]; en WHO-graad 4: 13 van 186 [7 %]); leukopenie met WHO-graad 3 werd eveneens gemeld bij 7 % van deze behandelingsgroep.

Een stijging van de urinezuurspiegels en de spiegels van indirecte bilirubine als gevolg van hemolyse werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b in klinische onderzoeken, maar de spiegels normaliseerden binnen 4 weken na het beëindigen van de therapie. Van deze patiënten met verhoogde urinezuurspiegels ontwikkelden zeer weinig patiënten die met de combinatie behandeld werden klinische jicht, en dit vereiste geen aanpassing van de behandeling of uitsluiting van de klinische onderzoeken.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Voor patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b krijgen, waren andere bijwerkingen (die niet gemeld werden bij mono-geïnfecteerde patiënten) die gemeld werden in de studies met een frequentie van > 5 %: orale candidiasis (14 %), verworven lipodystrofie (13 %), verlaagde CD4-lymfocyten (8 %), verminderde eetlust (8 %), verhoogde gamma-glutamyltransferase (9 %), rugpijn (5 %), verhoogde bloedamylase (6 %), verhoogd melkzuur in het bloed (5 %), cytolytische hepatitis (6 %), verhoogde lipase (6 %) en pijn in de ledematen (6 %).

Mitochondriale toxiciteit

Mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose zijn gemeld bij hiv-positieve patiënten die een NRTI-behandeling kregen in combinatie met Rebetol voor een gelijktijdige infectie met HCV (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumwaarden voor patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Hoewel hematologische toxiciteit als neutropenie, trombocytopenie en anemie vaker voorkwamen bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, kon het merendeel onder controle gehouden worden door dosisaanpassing en vereiste het zelden vroegtijdige stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4). Hematologische afwijkingen werden vaker gemeld bij patiënten die Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b kregen in vergelijking met patiënten die Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b kregen. In Studie 1 (zie rubriek 5.1) werd een afname in de absolute neutrofielentelling onder 500 cellen/mm³ waargenomen bij 4 % (8/194) van de patiënten, en werd een afname in bloedplaatjes onder 50.000/mm³ waargenomen bij 4 % (8/194) van de patiënten die Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b kregen. Anemie (hemoglobine < 9,4 g/dl) werd gemeld bij 12 % (23/194) van de patiënten die behandeld werden met Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b.

Afname in CD4-lymfocyten

Behandeling met Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b werd geassocieerd met afnamen in het absolute aantal CD4+-cellen binnen de eerste 4 weken zonder een vermindering in het percentage CD4+-cellen. De afname in het aantal CD4+-cellen was reversibel bij dosisvermindering of stopzetting van de behandeling. Het gebruik van Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b had geen merkbaar negatief effect op de controle van hiv-viremie tijdens de behandeling of de follow-up. Beperkte veiligheidsdata (n = 25) zijn beschikbaar bij gecombineerde patiënten met aantallen CD4+-cellen < 200/μl (zie rubriek 4.4).

Zie de desbetreffende SmPC's van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig met HCV-therapie moeten worden genomen voor bewustwording en behandeling van de toxiciteit specifiek voor elk product en de mogelijkheid dat deze toxiciteit overlapt met die van Rebetol in combinatie met andere geneesmiddelen.

Pediatrische patiënten

In combinatie met peginterferon-alfa-2b

In een klinisch onderzoek met 107 kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 3 tot 17 jaar), behandeld met de combinatietherapie met peginterferon-alfa-2b en Rebetol, was bij 25 % van de patiënten een dosisaanpassing nodig. In de meeste gevallen als gevolg van anemie, neutropenie en gewichtsverlies. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten gelijk aan het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatriese patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering. Tijdens de combinatietherapie met pegyleerd interferon-alfa-2b en Rebetol die tot 48 weken duurde, werd groeivermindering waargenomen die bij sommige patiënten leidde tot een verminderde lengte (zie rubriek 4.4). Gewichtsverlies en groeivermindering kwamen veel voor tijdens de behandeling (aan het eind van de behandeling was de gemiddelde percentiele afname in gewicht percentiel en in lengte percentiel ten opzichte van baseline respectievelijk 15 en 8 percentielen), en ook werd er een remming van de groeisnelheid waargenomen (< 3^e percentiel bij 70 % van de patiënten).

Aan het eind van de 24 weken durende follow-up na de behandeling was de gemiddelde afname in gewicht en lengte percentiel die werd waargenomen respectievelijk nog 3 percentielen en 7 percentielen en bij 20 % van de kinderen hield de groeivermindering aan (groeisnelheid < 3^e percentiel). 94 van de 107 kinderen werden in de 5-jarige langetermijn-follow-upstudie opgenomen. De effecten op de groei waren minder bij kinderen die 24 weken waren behandeld dan bij kinderen die 48 weken waren behandeld. Van vóór de behandeling tot het einde van de langetermijn-follow-up onder kinderen die 24 of 48 weken waren behandeld, namen de lengte-voor-leeftijdpercentielen met 1,3 resp. 9,0 percentielen af. 24 % van de kinderen (11/46) die 24 weken waren behandeld en 40 % van de kinderen (19/48) die 48 weken waren behandeld, had vanaf vóór de behandeling tot het einde van de 5-jarige langetermijn-follow-up een percentiele afname van > 15 in de lengte-voor-leeftijd in vergelijking met de baselinepercentielen vóór de behandeling. Bij 11 % van de kinderen (5/46) die 24 weken waren behandeld en 13 % van de kinderen (6/48) die 48 weken waren behandeld, werd een percentiele afname waargenomen van > 30 in de lengte-voor-leeftijd vanaf baseline vóór behandeling tot het einde van de 5-jarige langetermijn-follow-up. Voor gewicht, vóór de behandeling tot einde van de langetermijn-follow-up, namen de gewicht-voor-leeftijd percentielen af met 1,3 resp. 5,5 percentielen onder de kinderen die 24 resp. 48 weken waren behandeld. Voor BMI namen de BMI-voor-leeftijd percentielen van vóór de behandeling tot einde van de langetermijn-follow-up af met 1,8 resp. 7,5 percentielen bij kinderen die 24 resp. 48 weken waren behandeld. De afname in gemiddelde lengte percentiel na het eerste jaar van de lange termijn follow-up was het meest prominent bij kinderen van prepuberale leeftijd. De afname in lengte, gewicht en BMI Z-scores die tijdens de behandelingsfase werden waargenomen in vergelijking met een normatieve populatie, was aan het einde van de langetermijn-follow-up bij kinderen die 48 weken waren behandeld niet geheel hersteld (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen in de behandelingsfase van dit onderzoek het meest voorkwamen bij alle patiënten waren pyrexie (80 %), hoofdpijn (62 %), neutropenie (33 %), vermoeidheid (30 %), anorexie (29 %) en erytheem op de injectieplaats (29 %). Bij slechts één proefpersoon moest de behandeling worden stopgezet als gevolg van een bijwerking (trombocytopenie). Het merendeel van de bij dit onderzoek gemelde bijwerkingen waren mild tot matig van ernst. Bij 7 % (8/107) van de patiënten werd melding gemaakt van een ernstige bijwerking; de gemelde bijwerkingen waren o.a. pijn op de injectieplaats (1 %), pijn in een extremiteit (1 %), hoofdpijn (1 %), neutropenie (1 %) en pyrexie (4 %). Belangrijke tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die voorkwamen bij deze patiëntenpopulatie bestonden uit nervositeit (8 %), agressie (3 %), boosheid (2 %), depressie/depressieve stemming (4 %) en hypothyreoïdie (3 %), en 5 patiënten werden in verband met hypothyreoïdie/verhoogde TSH-waarde behandeld met levothyroxine.

In combinatie met interferon-alfa-2b

In klinische onderzoeken met 118 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot 16 jaar, behandeld met de combinatietherapie met interferon-alfa-2b en Rebetol, heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte populatie kinderen en adolescenten dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een afname in lengte percentiel (gemiddelde percentiele afname van 9 percentiel) en gewicht percentiel (gemiddelde percentiele afname van 13 percentiel) werd waargenomen tijdens de behandeling. Binnen de 5 jaar follow-up periode na behandeling, lag de gemiddelde lengte van de kinderen op het 44^e percentiel welke onder de mediaan van de normatieve populatie ligt en lager is dan de gemiddelde basislijnhoogte (48^e percentiel). Twintig (21 %) van de 97 kinderen had een percentiele afname van > 15 in lengte percentiel van wie 10 van de 20 kinderen een percentiele afname van > 30 hadden in hun lengte percentiel vanaf de start van de behandeling tot het eind van de lange termijn follow-up (tot 5 jaar). 14 van deze kinderen bereikten de uiteindelijke volwassen lengte; het bleek dat 12 ervan 10 tot 12 jaar na het einde van de behandeling nog steeds een lengtetekort > 15 percentiel vertoonden. Gedurende combinatietherapie tot 48 weken met interferon-alfa-2b en Rebetol is een remming van de groei waargenomen die bij sommige patiënten leidde tot een lagere uiteindelijke volwassen lengte. In het bijzonder, de afname in gemiddelde lengte percentiel van de baseline tot het einde van de lange termijn follow-up was het meest prominent in kinderen van prepuberale leeftijd (zie rubriek 4.4).

Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-up periode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, pyrexie, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

Lijst met bijwerkingen bij pediatrie patiënten in tabelvorm

De bijwerkingen die vermeld staan in Tabel 6 zijn gebaseerd op gegevens uit de twee multicenter klinische onderzoeken waarbij Rebetol met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b werd gebruikt bij kinderen en adolescenten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 6 Bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms gerapporteerd zijn tijdens klinische onderzoeken met Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Virale infectie, faryngitis
Vaak:	Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, nasofaryngitis, faryngitis, streptokokkeninfectie, otitis media, sinusitis, tandabces, influenza, orale herpes, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Soms:	Pneumonie, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak:	Neoplasma niet-gespecificeerd
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, neutropenie
Vaak:	Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen	
Zeer vaak:	Hypothyroïdie
Vaak:	Hyperthyroïdie, virilisatie

Tabel 6 Bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms gerapporteerd zijn tijdens klinische onderzoeken met Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie, verhoogde eetlust, verminderde eetlust
Vaak:	Hypertriglyceridemie, hyperurikemie
Psychische stoornissen	
Zeer vaak:	Depressie, slapeloosheid, emotionele labiliteit
Vaak:	Zelfmoordgedachten, agressie, verwardheid, affectie labiliteit, gedragsstoornis, agitatie, somnambulisme, angst, stemming veranderd, rusteloosheid, nervositeit, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
Soms:	Abnormaal gedrag, depressieve stemming, emotionele stoornis, vrees, nachtmerrie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak:	Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid, stoornis van aandacht, slaap van slechte kwaliteit
Soms:	Neuralgie, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit
Oogaandoeningen	
Vaak:	Conjunctivitis, oogpijn, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Soms:	Conjunctiva hemorrhagie, oog pruritus, keratitis, wazig zien, fotofobie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid
Hartaandoeningen	
Vaak:	Tachycardie, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Bleekheid, overmatig blozen
Soms:	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	
Vaak:	Dyspneu, tachypneu, epistaxis, hoest, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen, faryngolaryngale pijn
Soms:	Piepen, neusongemak
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Abdominale pijn, bovenbuikpijn, braken, diarree, nausea
Vaak:	Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, afteuze stomatitis, dyspepsie, cheilose, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening, abdominaal ongemak, orale pijn
Soms:	Gingivitis
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Leverfunctie abnormaal
Soms:	Hepatomegalie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Alopecia, rash
Vaak:	Pruritus, fotosensibiliteitsreactie, maculopapuleuze rash, eczeem, hyperhidrose, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, droge huid, erytheem, blauwe plekken
Soms:	Pigmentatieaandoening, atopische dermatitis, huidexfoliatie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	

Tabel 6 Bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms gerapporteerd zijn tijdens klinische onderzoeken met Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, musculoskeletale pijn
Vaak:	Pijn in extremiteit, rugpijn, spiercontractuur
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie, proteinurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak:	<u>Bij vrouwen</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening. <u>Bij mannen</u> : pijn aan de testes
Soms:	<u>Bij vrouwen</u> : dysmenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid, rigor, pyrexie, influenza-achtige ziekte, asthenie, malaise, prikkelbaarheid
Vaak:	Pijn op de borst, oedeem, pijn, het koud hebben
Soms:	Borstongemak, aangezichtspijn
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Afname in groeisnelheid (lengte- en/of gewichtsverlies afhankelijk van de leeftijd)
Vaak:	Bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, thyroglobuline verhoogd
Soms:	Antithyreoïd-antistof positief
Letfels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	
Vaak:	Gescheurde huid
Soms:	Kneuzing

Het merendeel van de bij het klinische onderzoek met Rebetol/peginterferon-alfa-2b waargenomen veranderingen in laboratoriumwaarden was licht tot matig van aard. Bij een afname in de waarde voor hemoglobine, witte bloedcellen, bloedplaatjes, neutrofielen en bij een toegenomen bilirubinewaarde kan het nodig zijn om de dosis te verlagen of de behandeling definitief te beëindigen (zie rubriek 4.2). Hoewel er tijdens het klinische onderzoek bij enkele patiënten die behandeld werden met Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b veranderingen werden waargenomen in de laboratoriumwaarden, waren deze waarden binnen een paar weken na afloop van de therapie weer op een niveau dat gelijk was aan de uitgangssituatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken met Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b was de maximale overdosis die gerapporteerd werd, een totale dosis van 10 g Rebetol (50 x 200 mg capsules) en 39 MIE interferon-alfa-2b (13 subcutane injecties van 3 MIE elk) die een patiënt in een zelfmoordpoging in één dag innam. De patiënt werd gedurende twee dagen in een urgentiekamer geobserveerd; er werden tijdens deze periode geen bijwerkingen ten gevolge van de overdosering waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor behandeling van HCV-infecties, ATC-code: J05AP01.

Werkingsmechanisme

Ribavirine (Rebetol) is een synthetisch nucleosideanaloog dat *in vitro* actief bleek te zijn tegen sommige RNA- en DNA-virussen. Het mechanisme waardoor Rebetol in combinatie met andere geneesmiddelen zijn effecten uitoefent tegen HCV is onbekend. De orale formuleringen van Rebetol als monotherapie werden bestudeerd als een behandeling voor chronische hepatitis C in verschillende klinische onderzoeken. De resultaten van deze onderzoeken toonden aan dat Rebetol als monotherapie geen effect had op de eliminatie van het hepatitisvirus (HCV-RNA) of op de verbetering van de leverhistologie na 6 tot 12 maanden behandeling en 6 maanden follow-up.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Rebetol in combinatie met Directe Antivirale Middelen (DAA):

Zie de SmPC van de desbetreffende DAA voor een volledige beschrijving van de klinische gegevens met een dergelijke combinatie.

Alleen de beschrijving van het gebruik van Rebetol van de oorspronkelijke ontwikkeling met (peg)interferon-alfa-2b is gedetailleerd beschreven in de huidige SmPC:

Bi-therapie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b:

Het gebruik van Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b werd geëvalueerd in een aantal klinische onderzoeken. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deze onderzoeken hadden chronische hepatitis C bevestigd door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 30 IE/ml), een leverbiopsie die overeenstemt met een histologische diagnose van chronische hepatitis zonder andere oorzaak voor de chronische hepatitis en een afwijkend ALAT-gehalte in het serum.

Niet eerder behandelde patiënten

In drie onderzoeken werd het gebruik van interferon bij niet eerder behandelde patiënten bestudeerd; twee met Rebetol + interferon-alfa-2b (C95-132 en I95-143) en één met Rebetol + peginterferon-alfa-2b (C/I98-580). In alle gevallen duurde de behandeling één jaar met een follow-up-periode van zes maanden. De aanhoudende respons aan het einde van de follow-up-periode bleek aanzienlijk hoger te zijn door de toevoeging van Rebetol aan interferon-alfa-2b (41 % versus 16 %, $p < 0,001$).

In klinisch onderzoek C95-132 en I95-143 bleek de combinatietherapie van Rebetol + interferon-alfa-2b significant effectiever te zijn dan interferon-alfa-2b als monotherapie (een verdubbeling van de aanhoudende respons). De recidiefratio werd ook verlaagd door combinatietherapie. Dit gold voor alle HCV-genotypen, met name genotype 1; de recidiefratio werd verminderd met 30 % in vergelijking met interferon-alfa-2b als monotherapie.

In klinisch onderzoek C/I98-580 werden 1530 niet eerder behandelde patiënten gedurende één jaar behandeld met één van de volgende combinatiebehandelingsvoorschriften:

- Rebetol (800 mg/dag) + peginterferon-alfa-2b (1,5 microgram/kg/week) (n = 511).
- Rebetol (1000/1200 mg/dag) + peginterferon-alfa-2b (1,5 microgram/kg/week gedurende één maand gevolgd door 0,5 microgram/kg/week gedurende 11 maanden) (n = 514).
- Rebetol (1000/1200 mg/dag) + interferon-alfa-2b (3 MIE driemaal per week) (n = 505).

In dit onderzoek was de combinatie van Rebetol en peginterferon-alfa-2b (1,5 microgram/kg/week) significant effectiever dan de combinatie van Rebetol en interferon-alfa-2b, met name bij patiënten met een infectie van genotype 1. De aanhoudende respons werd geëvalueerd door middel van de responsratio zes maanden na stopzetting van de behandeling.

Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De responsratio's in dit onderzoek bleken echter ook afhankelijk te zijn van de dosis Rebetol die in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b toegediend werd. Bij de patiënten die > 10,6 mg/kg Rebetol (dosis van 800 mg voor een gemiddelde patiënt van 75 kg) kregen, ongeacht genotype of virusbelasting, waren de responsratio's significant hoger dan bij patiënten die ≤ 10,6 mg/kg Rebetol kregen (**Tabel 7**), terwijl de responsratio's bij patiënten die > 13,2 mg/kg Rebetol kregen zelfs nog hoger waren.

Tabel 7 Aanhoudende responsratio's met Rebetol + peginterferon-alfa-2b (op basis van de dosis Rebetol [mg/kg], het genotype en de virale belasting)

HCV-genotype	Dosis Rebetol (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle genotypen	Alle	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotype 1	Alle	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotype 1 ≤ 600.000 IE/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600.000 IE/ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Rebetol (800 mg) + peginterferon-alfa-2b (1,5 microgram/kg)
 P0,5/R Rebetol (1000/1200 mg) + peginterferon-alfa-2b (1,5 tot 0,5 microgram/kg)
 I/R Rebetol (1000/1200 mg) + interferon-alfa-2b (3 MIE)

In een afzonderlijke studie kregen 224 patiënten met genotype 2 of 3 1,5 microgram/kg peginterferon-alfa-2b eenmaal per week subcutaan toegediend in combinatie met 800 mg –1400 mg p.o. Rebetol gedurende 6 maanden (gebaseerd op lichaamsgewicht, slechts 3 patiënten die > 105 kg wogen, kregen de dosis van 1400 mg toegediend) (**Tabel 8**). Vierentwintig procent had septale fibrose of cirrose (Knodell 3/4).

Tabel 8 Virologische respons aan het einde van de behandeling, aanhoudende virologische respons en recidief op basis van HCV-genotype en virale belasting*

	Rebetol 800-1400 mg/dag + peginterferon-alfa-2b 1,5 µg/kg eenmaal per week		
	Respons aan het einde van de behandeling	Aanhoudende virologische respons	Recidief
Alle patiënten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	≤ 600.000 IE/ml 100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	> 600.000 IE/ml 100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	≤ 600.000 IE/ml 93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
	> 600.000 IE/ml 93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Elke patiënt met een niet-waarneembaar HCV-RNA-niveau tijdens het follow-up-bezoek in week 12 en met ontbrekende gegevens tijdens het follow-up-bezoek in week 24 werd beschouwd als een aanhoudende responder. Elke patiënt met ontbrekende gegevens tijdens en na de follow-up in week 12 werd beschouwd als een niet-responder in week 24 van de follow-up.

De 6-maanden durende behandeling in dit onderzoek werd beter getolereerd dan de één-jaars behandeling in het spilonderzoek met de combinatietherapie, 5 % vs. 14 % voor stopzetting, 18 % vs. 49 % voor dosisaanpassing.

In een niet-comparatieve studie kregen 235 patiënten met genotype 1 en lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) 1,5 microgram/kg peginterferon-alfa-2b eenmaal per week subcutaan toegediend in combinatie met volgens gewicht aangepast Rebetol. De totale aanhoudende responsratio na een behandelingsduur van 24 weken was 50 %. Eenenviertig procent van de patiënten (97/235) had niet-detecteerbare plasma HCV-RNA-waarden in week 4 en week 24 van de behandeling. In deze subgroep was er een aanhoudende virologische responsratio van 92 % (89/97). De hoge aanhoudende responsratio in deze subgroep van patiënten was geïdentificeerd tijdens een tussentijdse analyse (n=49) en werd prospectief bevestigd (n=48).

Beperkte historische gegevens wijzen erop dat een behandeling gedurende 48 weken gepaard kan gaan met een hogere aanhoudende responsratio (11/11) en met een kleiner risico op recidief (0/11 in vergelijking met 7/96 na 24 weken behandeling).

In een omvangrijke, gerandomiseerde studie werden de veiligheid en werkzaamheid van twee combinatiebehandelingsvoorschriften van peginterferon-alfa-2b plus Rebetol [1,5 µg/kg en 1 µg/kg peginterferon-alfa-2b, eenmaal per week subcutaan toegediend, beide gecombineerd met 800 tot 1400 mg oraal toegediend Rebetol per dag (toegediend in twee afzonderlijke doses)] en 180 µg peginterferon-alfa-2a, eenmaal per week subcutaan toegediend, gecombineerd met 1000 tot 1200 mg oraal toegediend ribavirine per dag (toegediend in twee afzonderlijke doses) vergeleken gedurende 48 weken behandeling bij 3070 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C genotype 1. De respons op de behandeling werd bepaald aan de hand van de aanhoudende virologische respons (SVR), gedefinieerd als niet-waarneembaar HCV-RNA 24 weken na de behandeling (zie **Tabel 9**).

Tabel 9 Virologische respons in behandelingsweek 12, respons aan het einde van de behandeling, recidiefratio* en aanhoudende virologische respons (SVR)

Behandelingsgroep	% (aantal) patiënten		
	peginterferon-alfa-2b 1,5 µg/kg + Rebetol	peginterferon-alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferon-alfa-2a 180 µg + ribavirine
Niet-waarneembaar HCV-RNA in behandelingsweek 12	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Respons aan het einde van de behandeling*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)
Recidief*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR bij patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA in behandelingsweek 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA-PCR-analyse, met een onderste bepalingslimiet van 27 IE/ml.

Onvoldoende vroege virologische respons in behandelingsweek 12 (waarneembaar HCV-RNA met een afname ten opzichte van de uitgangssituatie van < 2 log₁₀) was een criterium voor beëindiging van de behandeling.

De drie behandelingsgroepen vertoonden een vergelijkbare aanhoudende virologische respons. Bij patiënten met een Afro-Amerikaanse achtergrond (een factor die een slechte prognose met zich meebrengt wat betreft eradicatie van HCV) leidde behandeling met peginterferon-alfa-2b (1,5 µg/kg) plus Rebetol tot een betere aanhoudende virologische respons dan de combinatiebehandeling met 1 µg/kg peginterferon-alfa-2b. Bij gebruik van 1,5 µg/kg peginterferon-alfa-2b plus Rebetol was de aanhoudende virologische respons lager bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met normale ALAT-waarden, bij patiënten die in de uitgangssituatie een virale belasting hadden van > 600.000 IE/ml en bij patiënten met een leeftijd van > 40 jaar. Bij blanke patiënten was de

aanhoudende virologische respons hoger dan bij Afro-Amerikaanse patiënten. Het terugvalpercentage onder patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA aan het einde van de behandeling bedroeg 24 %.

Voorspelbaarheid van aanhoudende virologische respons - bij niet eerder behandelde patiënten

Virologische respons in week 12 werd gedefinieerd als een vermindering van de virale belasting met ten minste 2 log of als niet-detecteerbaar HCV-RNA. Virologische respons in week 4 werd gedefinieerd als een vermindering van de virale belasting met ten minste 1 log of als niet-waarneembaar HCV-RNA. Deze tijdstippen (behandelingsweek 4 en behandelingsweek 12) bleken voorspellend te zijn voor aanhoudende respons (**Tabel 10**).

Tabel 10 Voorspelbare waarde voor virologische respons tijdens de behandeling met peginterferon-alfa-2b 1,5 µg/kg/Rebetol 800-1400 mg combinatietherapie						
	Negatief			Positief		
	Geen respons in behandelingsweek	Geen aanhoudende respons	Negatief voorspelbare waarde	Respons in behandelingsweek	Aanhoudende respons	Positief voorspelbare waarde
Genotype 1*						
In week 4*** (n=950)						
HCV-RNA negatief	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negatief of ≥ 1 log vermindering van virale belasting	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
In week 12*** (n=915)						
HCV-RNA negatief	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negatief of ≥ 2 log vermindering van virale belasting	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotype 2, 3**						
In week 12 (n= 215)						
HCV-RNA negatief of ≥ 2 log vermindering van virale belasting	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotype 1 worden 48 weken behandeld

** Genotype 2, 3 worden 24 weken behandeld

*** De gepresenteerde resultaten zijn een momentopname. Er kan een patiënt ontbreken of een patiënt kan andere resultaten hebben gehad in week 4 of 12.

† De volgende criteria werden gebruikt in het protocol: Indien in week 12 HCV-RNA positief is en < 2log₁₀ verminderd ten opzichte van de uitgangssituatie wordt de behandeling stopgezet. Indien in week 12 HCV-RNA positief is en ≥ 2log₁₀ verminderd ten opzichte van de uitgangssituatie dan wordt HCV-RNA opnieuw getest in week 24 en indien positief wordt de behandeling stopgezet.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Er zijn 2 onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met HCV en hiv besmet zijn. De respons op de behandeling in beide studies wordt weergegeven in **Tabel 11**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerde, multicenter studie waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die Rebetol (800 mg/dag) plus peginterferon-alfa-2b

(1,5 µg/kg/week) kreeg of een groep die Rebetol (800 mg/dag) plus interferon-alfa-2b (3 MIE TIW) kreeg gedurende 48 weken met een follow-up periode van 6 maanden. Studie 2 (P02080) was een gerandomiseerde, single-center studie waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die Rebetol (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) plus peginterferon-alfa-2b (100 of 150 µg/kg/week op basis van gewicht) kreeg of een groep die Rebetol (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) plus interferon-alfa-2b (3 MIE TIW) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-up periode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplacor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-up periode van 6 maanden.

Tabel 11 Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

	Studie 1 ¹			Studie 2 ²		
	Rebetol (800 mg/dag) + peginterferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week)	Rebetol (800 mg/dag) + interferon-alfa-2b (3 MIE TIW)	p-waarde ^a	Rebetol (800-1200 mg/dag) ^d + peginterferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week)	Rebetol (800-1200 mg/dag) ^d + interferon-alfa-2b (3 MIE TIW)	p-waarde ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = drie keer per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-waarde op basis van de chi-square test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week peginterferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week peginterferon-alfa-2b.

d: Rebetoldosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1200 mg voor patiënten > 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.

Histologische respons

Leverbiopsies werden verkregen voor en na de behandeling in Studie 1 en waren beschikbaar voor 210 van de 412 patiënten (51 %). Zowel de Metavir-score als de Ishak-graad daalden onder de patiënten die behandeld werden met Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b. Deze afname was significant onder de responders (-0,3 voor Metavir en -1,2 voor Ishak) en stabiel (-0,1 voor Metavir en -0,2 voor Ishak) onder de non-responders. In termen van activiteit vertoonde ongeveer 1/3 van de aanhoudende responders verbetering en geen enkele vertoonde verergering. Er werd geen verbetering in termen van fibrose waargenomen in deze studie. Steatose was significant verbeterd bij patiënten die met het HCV-Genotype 3 besmet zijn.

Eerder behandelde patiënten

- Herbehandeling van patiënten die niet reageerden op eerdere behandeling (patiënten die recidiveerden en bij wie geen effect optrad) met peginterferon-alfa-2b in combinatie met Rebetol: Tijdens een niet-vergelijkend onderzoek werden 2293 patiënten met matige tot ernstige fibrose, die niet reageerden op eerdere behandeling met een combinatie van alfa-interferon/ribavirine, herbehandeld met peginterferon-alfa-2b, 1,5 microgram/kg subcutaan, éénmaal per week, in combinatie met een hoeveelheid Rebetol aangepast aan het gewicht. Het niet reageren op eerdere behandeling werd gedefinieerd als recidief of non-respons (HCV-RNA-positief aan het einde van minimaal 12 weken behandeling).

Patiënten die HCV-RNA-negatief waren na week 12 van de behandeling zetten de behandeling nog 48 weken voort en werden tot 24 weken na de behandeling gevolgd. Respons week 12 werd gedefinieerd als niet-waarneembaar HCV-RNA na 12 weken behandeling. Aanhoudende virologische respons (SVR) wordt gedefinieerd als niet-waarneembaar HCV-RNA 24 weken na de behandeling (Tabel 12).

Tabel 12 Responsratio's bij herbehandeling van patiënten die niet reageerden op eerdere behandeling					
Patiënten met niet-waarneembaar HCV-RNA na week 12 van de behandeling en SVR bij herbehandeling					
	interferon-alfa/ribavirine		peginterferon-alfa/ribavirine		Totale populatie*
	Respons week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % BI	Respons week 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99 % BI	SVR % (n/N) 99 % BI
Totaal	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 (497/2293) 19,5 ; 23,9
Aanvankelijk effect					
Recidief	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7 ; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4 ; 61,6	37,7 (243/645) 32,8 ; 42,6
Genotype 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8 ; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7 ; 55,8	28,6 (134/468) 23,3 ; 34,0
Genotype 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) 60,2 ; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9 ; 78,9	61,3 (106/173) 51,7 ; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0 ; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4 ; 60,7	13,6 (188/1385) 11,2 ; 15,9
Genotype 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1 ; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7 ; 57,5	9,9 (123/1242) 7,7 ; 12,1
Genotype 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6 ; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4 ; 92,6	46,0 (63/137) 35,0 ; 57,0
Genotype					
1	30,2 (343/1135)	51,3 (176/343) 44,4 ; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6 ; 52,6	14,6 (270/1846) 12,5 ; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6 ; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9 ; 76,2	55,3 (203/367) 48,6 ; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1 ; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8 ; 87,2	28,4 (19/67) 14,2 ; 42,5
METAVIR Fibrose score					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1 ; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3 ; 72,1	29,2 (191/653) 24,7 ; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8 ; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7 ; 65,9	21,9 (147/672) 17,8 ; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2 ; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9 ; 56,7	16,5 (159/966) 13,4 ; 19,5
Uitgangswaarde van de virale belasting					
HVL (> 600.000 IE/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4 ; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2 ; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1 ; 19,1
LVL (≤ 600.000 IE/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2 ; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5 ; 72,6	30,2 (256/848) 26,1 ; 34,2

NR: Non-responder is gedefinieerd als serum/plasma HCV-RNA-positief aan het einde van minimaal 12 weken behandeling. Plasma HCV-RNA is gemeten met een op onderzoek gebaseerde kwantitatieve polymerasekettingreactie bepaling door een centraal laboratorium

*Intent to treat populatie is inclusief 7 patiënten waarbij een eerdere behandeling met een duur van minstens 12 weken niet bevestigd kon worden.

In totaal had ongeveer 36 % (821/2286) van de patiënten een niet-detecteerbare plasma HCV-RNA-spiegel na week 12 van de behandeling, gemeten met een op onderzoek gebaseerde test (detectielimiet 125 IE/ml). In deze subgroep was er een aanhoudende virologische responsratio van 56 % (463/823). Bij patiënten bij wie de behandeling met niet-gepegyleerd interferon of gepegyleerd interferon eerder faalde en die negatief waren na week 12 was de aanhoudende responsratio respectievelijk 59 % en 50 %. Van 480 patiënten met een > 2 log virale reductie maar waarneembaar virus na week 12, zetten 188 patiënten de therapie voort. Bij deze patiënten was de SVR 12 %.

Voor patiënten die niet reageerden op eerdere behandeling met gepegyleerd interferon-alfa/ribavirine was het minder waarschijnlijk dat ze een week 12 effect bereikten na herbehandeling dan voor patiënten die niet eerder reageerden op niet-gepegyleerd interferon-alfa/ribavirine (12,4 % vs. 28,6 %). Als echter een week 12 respons werd bereikt, was er weinig verschil in SVR, ongeacht eerdere behandeling of eerder effect.

- Herbehandeling van patiënten die recidiveerden na een combinatiebehandeling met Rebetol en interferon-alfa-2b.

Tijdens twee onderzoeken werd het gebruik van de combinatie Rebetol + interferon-alfa-2b bestudeerd bij patiënten die een recidief doormaakten (C95-144 en I95-145): 345 patiënten met chronische hepatitis die een recidief doormaakten na een vroegere behandeling met interferon werden gedurende zes maanden behandeld met een follow-up-periode van zes maanden. Combinatietherapie met Rebetol en interferon-alfa-2b resulteerde in een aanhoudende virologische respons die tien keer hoger was dan met interferon-alfa-2b alleen (49 % versus 5 %, $p < 0,0001$). Dit voordeel werd behouden, ongeacht standaard voorspellende testen voor de respons op interferon-alfa-2b zoals virusconcentratie, HCV-genotype en het histologische stadium.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn – Volwassenen

In twee grote langetermijn follow-up studies werden 1071 patiënten en 567 patiënten geïncludeerd na behandeling tijdens voorafgaande studies met respectievelijk niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder Rebetol) en gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder Rebetol). Het doel van de studies was het evalueren van de duurzaamheid van aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten. Ten minste 5 jaar langetermijn follow-up werd voltooid na behandeling bij respectievelijk 462 en 327 patiënten. Respectievelijk twaalf van de 492 aanhoudende responders en slechts 3 van de 366 aanhoudende responders recidiveerden tijdens deze studies.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar is 97 % (95 % BI: 95-99 %) voor patiënten die niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder Rebetol) kregen, en 99 % (95 % BI: 98-100 %) voor patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder Rebetol) kregen.

SVR na behandeling van chronische HCV met interferon-alfa-2b (gepegyleerd en niet-gepegyleerd, met of zonder Rebetol) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

Pediatrie patiënten

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b

Er is een multicenterstudie verricht waaraan werd deelgenomen door kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA; deze proefpersonen werden, afhankelijk van hun HCV-genotype en virale belasting bij de Ausgangssituatie, gedurende 24 of 48 weken behandeld met 15 mg/kg Rebetol per dag plus 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ gepegyleerd interferon-alfa-2b eenmaal per week. Alle patiënten werden gedurende de 24 weken na afloop van de

behandeling gevolgd. In totaal werden er 107 patiënten behandeld en van hen was 52 % van het vrouwelijk geslacht, 89 % was blank, 67 % had HCV-genotype 1 en 63 % was < 12 jaar. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met lichte tot matige hepatitis C. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de voordeel/risico verhouding van de combinatie Rebetol en gepegyleerd interferon-alfa-2b zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 13**.

Tabel 13 Aanhoudende virologische respons (n ^{a,b} (%)): niet eerder behandelde kinderen en adolescenten, naar genotype en behandelingsduur – Alle proefpersonen n = 107		
	24 weken	48 weken
Alle genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: De respons op de behandeling werd gedefinieerd als het niet kunnen waarnemen van HCV-RNA 24 weken na beëindiging van de behandeling, onderste detectielimiet = 125 IE/ml.

b: n = aantal responders/aantal proefpersonen met het betreffende genotype en de betreffende toegewezen behandelingsduur.

c: Patiënten met genotype 3 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) werden gedurende 24 weken behandeld, terwijl patiënten met genotype 3 en een hoge virale belasting (≥ 600.000 IE/ml) gedurende 48 weken werden behandeld.

Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 15 mg/kg Rebetol per dag toegediend in combinatie met 3 MIE/m² interferon-alfa-2b driemaal per week gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-up periode van 6 maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Bij de twee multicenterstudies waren de aanhoudende virologische responsratio's bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens bij deze twee multicenterstudies over kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie Rebetol en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8). De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 14**.

Tabel 14 Aanhoudende virologische respons: niet eerder behandelde kinderen en adolescenten	
	Rebetol 15 mg/kg/dag + 3 MIE/m² interferon-alfa-2b driemaal per week
Totale Respons ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Aantal (%) patiënten

a. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-up-periode.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b

In een 5-jarige langetermijn-, observationele follow-upstudie werden 94 pediatrie patiënten met chronische hepatitis C opgenomen na behandeling in een multicenterstudie. Daarvan waren er 63 aanhoudende responders. Het doel van de studie was jaarlijks de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) te evalueren en de impact te beoordelen van de aanhoudende virale negativiteit op de klinische resultaten voor patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na behandeling met 24 of 48 weken peginterferon-alfa-2b en ribavirine. Aan het einde van de 5 jaar had 85 % (80/94) van alle geïncludeerde patiënten en 86 % (54/63) van de aanhoudende responders het onderzoek voltooid. Bij pediatrie proefpersonen met SVR trad tijdens de 5-jarige follow-up geen recidief op.

Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b

Een 5-jarige langetermijn-, observationele, follow-up studie waarin 97 pediatrie chronische hepatitis C patiënten na behandeling in de twee eerder genoemde multicenterstudies werden opgenomen. Zeventig procent (68/97) van de opgenomen patiënten voltooide deze studie van wie 75 % (42/56) aanhoudende responders waren. Het doel van de studie was het jaarlijks evalueren van de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten van patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na de behandeling van de 48 weken durende interferon-alfa-2b en ribavirine behandeling. Alle op één van de pediatrie patiënten na bleven aanhoudend virologische responders gedurende lange termijn follow-up na vervolgediging van behandeling met interferon-alfa-2b plus ribavirine. De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor pediatrie patiënten behandeld met interferon-alfa-2b en ribavirine is 98 % [95 % BI: 95 %, 100 %]. Daarnaast behield 98 % (51/52) met normale ALAT spiegels bij follow-up week 24, normale ALAT spiegels bij hun laatste bezoek.

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b met Rebetol resulteerde in een langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In een crossoverstudie met een eenmalige dosis ribavirine bij gezonde volwassen proefpersonen bleken de capsule en drank bio-equivalent te zijn.

Absorptie

Ribavirine wordt snel geabsorbeerd na orale toediening van een eenmalige dosis (gemiddelde T_{max} = 1,5 uur), gevolgd door een snelle distributiefase en een lange eliminatiefase (de absorptie-, distributie- en eliminatiehalfwaardetijd na eenmalige toediening bedraagt respectievelijk 0,05, 3,73 en 79 uur). De absorptie is uitgebreid waarbij ongeveer 10 % van een radioactief gemerkte dosis uitgescheiden wordt in de feces. Nochtans bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 45-65 %, wat te wijten lijkt te zijn aan het first-pass metabolisme. Er bestaat een lineair verband tussen de dosis en de $AUC_{0-\infty}$ na toediening van eenmalige doses van 200-1200 mg ribavirine. Het distributievolume bedraagt ongeveer 5000 l. Ribavirine bindt zich niet aan plasmaproteïnen.

Distributie

Het transport van ribavirine in de non-plasmacompartimenten werd het meest uitgebreid bestudeerd in de rode bloedcellen; dit blijkt vooral te verlopen via een e_s -type equilibrerende nucleosidedrager. Dit type drager is op nagenoeg alle celtypen aanwezig en kan verantwoordelijk zijn voor het hoge distributievolume van ribavirine. De ratio van totaal bloed:ribavirineconcentraties in het plasma is ongeveer 60:1; de overmaat van ribavirine in totaal bloed komt voor als ribavirinenucleotiden afgezonderd in erytrocyten.

Biotransformatie

Ribavirine vertoont twee metabole pathways: 1) een reversibele fosforyleringpathway; 2) een degradatiepathway met deribosylering en amidehydrolyse wat leidt tot een triazol-carboxyzuurmetaboliet. Zowel ribavirine als zijn triazol-carboxamide- en de triazol-carboxylzuurmetabolieten worden via de nieren uitgescheiden.

Ribavirine bleek een hoge inter- en intra-individuele farmacokinetische variabiliteit te vertonen na toediening van eenmalige orale doses (intra-individuele variabiliteit van ongeveer 30 % voor zowel de AUC als de C_{max}), wat veroorzaakt kan zijn door uitgebreid first-passmetabolisme en de verplaatsing binnen en buiten het bloedcompartiment.

Eliminatie

Na herhaalde toediening accumuleert ribavirine uitgebreid in het plasma met een zesvoudige AUC_{12u} -ratio voor herhaalde tot eenmalige toediening. Na orale toediening van 600 mg tweemaal per dag wordt de steady-state verkregen na ongeveer vier weken, waarbij de gemiddelde steady-state plasmaconcentraties ongeveer 2200 ng/ml bedragen. Na onderbreking van de dosering bedroeg de halfwaardetijd ongeveer 298 uur, wat waarschijnlijk wijst op de trage eliminatie vanuit de non-plasmacompartimenten.

Opname in de zaadvloeistof

Onderzocht is in hoeverre ribavirine in de zaadvloeistof wordt opgenomen. De concentratie van ribavirine in de zaadvloeistof is ongeveer tweemaal hoger dan in het serum. Maar er is een schatting gemaakt van de systemische blootstelling aan ribavirine van een vrouwelijke partner na geslachtsgemeenschap met een behandelde patiënt en deze blijft uiterst beperkt in vergelijking met de therapeutische plasmaconcentratie van ribavirine.

Effect van voedsel

De biologische beschikbaarheid van een eenmalige orale dosis ribavirine werd verhoogd door gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd (AUC_{12h} en C_{max} waren beide met 70 % verhoogd). Het is mogelijk dat de verhoogde biologische beschikbaarheid in dit onderzoek te wijten was aan de vertraagde doorgang van ribavirine of een pH-wijziging. Het klinisch belang van de resultaten van dit onderzoek met eenmalige toediening is niet bekend. In het belangrijkste klinische onderzoek naar de werkzaamheid kregen patiënten de instructie om ribavirine met voedsel in te nemen om de maximale plasmaconcentratie van ribavirine te bereiken.

Nierfunctie

Gebaseerd op gepubliceerde gegevens was de farmacokinetiek van ribavirine na eenmalige toediening gewijzigd (gestegen AUC_{12h} en C_{max}) bij patiënten met een nierfunctiestoornis in vergelijking met controlepersonen (creatinineklaring > 90 ml/minuut). De gemiddelde AUC_{12h} was verdrievoudigd bij proefpersonen met een creatinineklaring tussen 10 en 30 ml/min ten opzichte van de controlegroep. Bij proefpersonen met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min was de AUC_{12h} verdubbeld ten opzichte van de controlegroep. Dit lijkt te wijten te zijn aan een vermindering van de schijnbare klaring bij deze patiënten. De concentraties van ribavirine blijven nagenoeg ongewijzigd door hemodialyse.

Leverfunctie

De farmacokinetiek van ribavirine na eenmalige toediening aan patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-classificatie A, B of C) is vergelijkbaar met die van normale controlepersonen.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Specifieke farmacokinetische evaluaties werden niet uitgevoerd bij ouderen. Nochtans was, in een farmacokinetisch populatieonderzoek, niet de leeftijd een sleutelfactor in de kinetiek van ribavirine; de nierfunctie is de bepalende factor.

De farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd op basis van een klein aantal serumconcentratiewaarden uit vier gecontroleerde klinische onderzoeken. Het ontwikkelde klaringsmodel toonde aan dat het lichaamsgewicht, het geslacht, de leeftijd en het serumcreatinine de belangrijkste covarianten waren. Bij mannen was de klaring ongeveer 20 % hoger dan bij vrouwen. De klaring steeg in functie van het lichaamsgewicht en nam af boven de leeftijd van 40 jaar. Het klinische belang van de effecten van deze covarianten op de klaring van ribavirine lijkt beperkt te zijn omwille van de grote overige variabiliteit waarmee geen rekening werd gehouden in het model.

Pediatrische patiënten

Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Rebetol en peginterferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C zijn geëvalueerd tijdens een klinisch onderzoek. Voor kinderen en adolescenten die een op hun lichaamsoppervlak gebaseerde dosering van 60 µg/m² peginterferon-alfa-2b per week kregen, werd voorspeld dat de log-getransformeerde geschatte verhouding van blootstelling tijdens het doseringsinterval 58 % (90 % BI: 141-177 %) hoger zou zijn dan de waarde die was waargenomen bij volwassen patiënten die 1,5 µg/kg/week kregen. De farmacokinetische gegevens van Rebetol (dosis-genormaliseerd) die uit dit onderzoek naar voren kwamen, waren gelijk aan de gegevens die het resultaat waren van een eerder onderzoek naar Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten en bij volwassenen.

Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Rebetol capsules en interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 15**. De farmacokinetische eigenschappen voor Rebetol en interferon-alfa-2b (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 15 Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor interferon-alfa-2b en Rebetol capsules wanneer toegediend aan pediatrie patiënten met chronische hepatitis C		
Parameter	Rebetol 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Interferon-alfa-2b 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor Rebetol; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor interferon-alfa-2b

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ribavirine

Ribavirine is embryotoxisch of teratogeen of beide, in doses die veel lager liggen dan de aanbevolen dosis voor de mens, bij alle diersoorten waarmee onderzoeken werden uitgevoerd. Malformaties van de schedel, het verhemelte, de ogen, de kaken, de ledematen, het skelet en de gastro-intestinale tractus werden gerapporteerd. De incidentie en de ernst van de teratogene effecten namen toe bij dosisverhoging. De overleving van de foetussen en het nageslacht was verminderd.

In een toxiciteitsstudie bij jonge ratten vertoonden jongen die gedoseerd werden vanaf postnatale dag 7 tot 63 met 10, 25 en 50 mg/kg ribavirine een dosisgerelateerde afname in de totale groei, die zich achtereenvolgens manifesteerde als een lichte afname in lichaamsgewicht, kruin-stuitlengte en botlengte. Op het einde van de herstelperiode waren veranderingen aan het scheenbeen en dijbeen minimaal maar toch wel algemeen statistisch significant in vergelijking met controles bij mannelijke ratten bij alle dosiseniveaus en bij vrouwelijke ratten die gedoseerd werden met de twee hoogste doses in vergelijking met controles. Er werden geen histopathologische effecten op het bot waargenomen. Er werden geen effecten van ribavirine op de neurogedrags- of reproductieve ontwikkeling

waargenomen. De plasmaconcentraties die bij jonge ratten werden bereikt, waren lager dan de plasmaconcentraties bij mensen bij de therapeutische dosis.

De erythrocyten zijn het belangrijkste doelwit voor de toxiciteit van ribavirine in dierproeven. Anemie treedt kort na de aanvang van de therapie op, maar is snel reversibel na stopzetting van de behandeling.

In onderzoeken gedurende 3 tot 6 maanden bij muizen om de door ribavirine geïnduceerde effecten op de testis en het sperma te bestuderen, traden bij doses van 15 mg/kg of hoger afwijkingen op in het sperma. Deze doses leidden bij dieren tot een systemische blootstelling die veel lager lag dan die bereikt wordt bij de mens in therapeutische doses. Na stopzetting van de behandeling, trad een nagenoeg volledig herstel op van de door ribavirine geïnduceerde testiculaire toxiciteit binnen één of twee spermatogene cycli (zie rubriek 4.6).

Genotoxiciteitsonderzoek toonde aan dat ribavirine enige genotoxische activiteit vertoont. Ribavirine was actief in de Balb/3T3 *in vitro* transformatietest. Genotoxische activiteit werd waargenomen in de muislymfoomtest, en bij doses van 20-200 mg/kg in de muismicronucleustest. De dominant letale test bij ratten was negatief, wat erop wijst dat eventuele mutaties bij de rat niet werden overgedragen via de mannelijke gameten.

Uit conventionele carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren met lage blootstelling in vergelijking met humane blootstelling onder therapeutische condities (factor 0,1 bij ratten en 1 bij muizen) is geen gezwelverwekkende activiteit van ribavirine gebleken. Bovendien produceerde ribavirine in een carcinogeniciteitsonderzoek gedurende 26 weken in het heterozygote p53(+/-) muismodel geen tumoren bij de maximaal getolereerde dosis van 300 mg/kg (blootstellingsfactor in het plasma van ongeveer 2,5 in vergelijking met humane blootstelling). Deze studies wijzen erop dat een carcinogeen vermogen van ribavirine bij de mens onwaarschijnlijk is.

Ribavirine plus interferon

Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b veroorzaakte geen effecten die niet eerder waargenomen werden met elk actief bestanddeel alleen. De belangrijkste aan de therapie gerelateerde verandering was een reversibele milde tot matige anemie die ernstiger was dan de anemie die veroorzaakt werd door elk actief bestanddeel alleen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

microkristallijne cellulose
lactosemonohydraat
natriumcroscarmellose
magnesiumstearaat

Capsulehuls

gelatine
titaandioxide (E 171)

Indruk op de capsule

schellak
propyleenglycol (E 1520)
ammoniumhydroxide
kleurstof (E 132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rebetol capsules worden verpakt in blisterverpakkingen bestaande uit polyvinylchloride (PVC)/polyethyleen (PE)/polyvinylideenchloride (PVdC).

Verpakkingen met 84, 112, 140 en 168 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 mei 1999

Datum van laatste verlenging: 23 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebetol 40 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml drank bevat 40 mg ribavirine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Rebetol bevat 0,5 mg benzylalcohol (E 1519) per ml.

Rebetol bevat 100,3 mg propyleenglycol (E 1520) per ml.

Rebetol bevat 1,4 mg natrium per ml.

Rebetol bevat 1 mg natriumbenzoaat (E 211) per ml.

Rebetol bevat 142 mg sorbitol (E 420) per ml.

Rebetol bevat 300 mg sucrose per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, kleurloze tot bleke of lichtgele drank

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rebetol is geïndiceerd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis (CHC) bij pediatrische patiënten (kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten) die niet eerder behandeld zijn en die geen leverdecompensatie hebben (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart en gevolgd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van chronische hepatitis C.

Dosering

Rebetol moet gebruikt worden in combinatietherapie zoals beschreven in rubriek 4.1.

Zie de desbetreffende samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol gebruikt worden voor aanvullende informatie over het voorschrijven van dat product en voor verdere aanbevelingen over de dosering bij gelijktijdige toediening met Rebetol.

Rebetol drank wordt geleverd in een concentratie van 40 mg/ml.

Rebetol drank wordt samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij kinderen jonger dan 3 jaar.

Bij kinderen en adolescenten wordt de dosis Rebetol bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt. Bijvoorbeeld, de dosering op basis van het lichaamsgewicht met betrekking tot interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b wordt weergegeven in **Tabel 1**. Zie de desbetreffende SmPC van

geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol gebruikt worden aangezien sommige combinatiebehandelingen niet aansluiten op de doseringsrichtlijn voor Rebetol zoals weergegeven in **Tabel 1**.

In klinische studies die bij deze populatie werden uitgevoerd, werd Rebetol toegediend met een dosis van 15 mg/kg/dag (**Tabel 1**).

Tabel 1 Rebetol drank – Dosering, die toegediend moet worden met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b voor kinderen en adolescenten	
Lichaamsgewicht (kg)	Gemeten dosis (Ochtend / Avond)
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

Patiënten die > 47 kg wegen en in staat zijn capsules te slikken, kunnen de equivalente dosis ribavirine 200 mg capsules innemen in twee afzonderlijke doses (zie SmPC van Rebetol capsules).

Dosisaanpassing voor bijwerkingen

Dosisverlaging van Rebetol is afhankelijk van de initiële Rebetol-dosering die afhankelijk is van het geneesmiddel dat in combinatie met Rebetol gebruikt wordt.

Als een patiënt een ernstige bijwerking krijgt die mogelijk gerelateerd is aan Rebetol, dient de Rebetol-dosering aangepast te worden of indien nodig te worden stopgezet tot de bijwerking verdwijnt of in ernst afneemt.

Tabel 2 geeft richtlijnen voor dosisaanpassingen en stopzetting op basis van de hemoglobineconcentratie en indirecte bilirubineconcentratie van de patiënt.

Er zijn geen gegevens over pediatrie patiënten met hartziekte (zie rubriek 4.4).

Tabel 2 Behandeling van bijwerkingen		
Laboratoriumwaarden	Verlaag de dosis Rebetol* als:	Stop met Rebetol als:
Hemoglobine bij patiënten zonder hartziekte	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Bilirubine - indirect	-	> 5 mg/dl (gedurende > 4 weken) (kinderen en adolescenten behandeld met interferon-alfa-2b) of > 4 mg/dl (gedurende > 4 weken) (kinderen en adolescenten behandeld met peginterferon-alfa-2b)

* Bij kinderen en adolescente patiënten die behandeld worden met Rebetol plus peginterferon-alfa-2b, wordt de dosis Rebetol bij de eerste dosisverlaging teruggebracht tot 12 mg/kg/dag en bij de tweede dosisverlaging tot 8 mg/kg/dag.

Verlaag bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met Rebetol plus interferon-alfa-2b de dosis Rebetol naar 7,5 mg/kg/dag.

In geval van ernstige bijwerkingen die mogelijk gerelateerd zijn aan de geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Rebetol, zie de desbetreffende SmPC van deze geneesmiddelen aangezien sommige combinatiebehandelingen niet aansluiten op de richtlijnen voor dosisaanpassingen en/of stopzetting zoals weergegeven in **Tabel 2**.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten (kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten)

Rebetol mag gebruikt worden in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b (zie rubriek 4.4). De keuze van de formulering van Rebetol is gebaseerd op de eigenschappen van elke patiënt afzonderlijk.

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van ribavirine met direct werkende antivirale middelen bij deze patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Zie de betreffende SmPC van geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol worden gebruikt voor verdere doseringsaanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van Rebetol is gewijzigd bij patiënten met een nierfunctiestoornis als gevolg van een reductie van de schijnbare creatinineklaring bij deze patiënten (zie rubriek 5.2). Daarom wordt het aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie te evalueren voordat men met Rebetol start. Volwassen patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 30-50 ml/minuut) moeten afwisselende dagelijkse doseringen worden toegediend van 200 mg en 400 mg. Volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/minuut) en patiënten met eindstadium nierziekte (*End Stage Renal Disease [ESRD]*) of hemodialyse ondergaan, moet Rebetol 200 mg/dag worden toegediend. **Tabel 3** geeft richtlijnen voor dosisaanpassingen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldiger worden opgevolgd met betrekking tot de ontwikkeling van anemie. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot dosisaanpassing bij pediatriese patiënten met een nierfunctiestoornis.

Creatinineklaring	Dosis Rebetol (per dag)
30 tot 50 ml/min	Afwisselende doseringen, 200 mg en 400 mg om de andere dag
Minder dan 30 ml/min	200 mg per dag
Hemodialyse (ESRD)	200 mg per dag

Leverfunctiestoornis

Er treedt geen farmacokinetische interactie op tussen Rebetol en de leverfunctie (zie rubriek 5.2). Voor gebruik bij patiënten met gedecompenseerde cirrose, zie de desbetreffende SmPC van de geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol gebruikt worden.

Wijze van toediening

Rebetol mag alleen oraal met voedsel worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 5.3). Bij vrouwen die zwanger kunnen worden mag Rebetol niet gestart worden tot een negatieve uitslag van een zwangerschapstest is verkregen, onmiddellijk vóór het starten van de therapie.

- Borstvoeding.
- Voorgeschiedenis van ernstige reeds bestaande hartziekte, met inbegrip van instabiele of ongecontroleerde hartziekte, tijdens de zes voorafgaande maanden (zie rubriek 4.4).
- Hemoglobopathieën (bijvoorbeeld thalassemie, sikkelcelanemie).

Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Rebetol voor contra-indicaties specifiek voor deze producten.

-

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rebetol moet in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt worden (zie rubriek 5.1).

Zie de SmPC van (peg)interferon-alfa voor details over de aanbevelingen voor monitoren en behandelen van de bijwerkingen die hieronder genoemd worden, vóór de start van de behandeling en andere voorzorgsmaatregelen met betrekking tot (peg)interferon-alfa.

Er zijn verschillende ernstige bijwerkingen die samenhangen met de combinatiebehandeling van Rebetol met (peg)interferon-alfa, waaronder:

- Ernstige psychische effecten en effecten op het centraal zenuwstelsel (zoals depressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging en agressief gedrag, enz.)
- Remming van de groei bij kinderen en adolescenten, wat onomkeerbaar kan zijn bij sommige patiënten
- Verhoogd schildklierstimulerend hormoon (TSH) bij kinderen en adolescenten
- Ernstige oogaandoeningen
- Dentale en periodontale aandoeningen.

Pediatrische patiënten

Indien men besluit om de combinatiebehandeling met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b niet uit te stellen tot de volwassenheid, is het belangrijk om te overwegen dat deze combinatietherapie een remming van de groei veroorzaakte die onomkeerbaar kan zijn bij sommige patiënten. De beslissing om te behandelen moet per geval genomen worden.

Hemolyse

Een afname van de hemoglobinespiegels tot < 10 g/dl werd waargenomen bij tot 14 % van de volwassen patiënten en bij 7 % van kinderen en adolescenten die behandeld werden met Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b in klinische onderzoeken. Alhoewel Rebetol geen directe cardiovasculaire effecten induceert, kan anemie geassocieerd met Rebetol, leiden tot een verslechtering van de hartfunctie of een exacerbatie van de symptomen van coronaire aandoeningen, of beide. Rebetol moet bijgevolg met voorzorg toegediend worden aan patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen (zie rubriek 4.3). De hartfunctie moet voor de aanvang van de behandeling geëvalueerd worden en moet klinisch gevolgd worden tijdens de behandeling; als er verslechtingen optreden, moet de behandeling stopgezet worden (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculair

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van decompensatio cordis, myocardinfarct en/of vroegere of huidige aritmieën moeten nauwlettend gevolgd worden. Bij patiënten met reeds bestaande hartstoornissen is het raadzaam om voor en tijdens de behandeling een electrocardiogram te maken. Cardiale (vooral supraventriculaire) aritmieën reageren gewoonlijk op de klassieke therapie maar kunnen een onderbreking van de therapie vereisen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

Teratogeen risico

Voordat de behandeling met Rebetol wordt gestart moet de arts zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten uitvoerig inlichten over het teratogene risico van Rebetol, de noodzaak van effectieve en ononderbroken anticonceptie, de mogelijkheid dat anticonceptiemethodes kunnen falen en de mogelijke gevolgen van zwangerschap tijdens of na behandeling met Rebetol (zie rubriek 4.6). Voor laboratoriumcontrole van de zwangerschap, zie Laboratoriumbepalingen.

Acute overgevoeligheid

Als een acute overgevoeligheidsreactie optreedt (bijv. urticaria, angioneurotisch oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie), moet Rebetol onmiddellijk stopgezet worden en moet een aangepaste medische behandeling ingesteld worden. Voorbijgaande rash vereist geen stopzetting van de behandeling.

Leverfunctie

Elke patiënt die significante leverfunctieafwijkingen ontwikkelt tijdens de behandeling, moet nauwlettend gevolgd worden. Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Rebetol voor stopzetting of aanbevelingen over dosisaanpassingen.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van Rebetol is gewijzigd bij patiënten met een verstoorde nierfunctie als gevolg van een reductie van de schijnbare creatinineklaring bij deze patiënten. Bijgevolg wordt het aanbevolen om bij alle patiënten de nierfunctie te evalueren voordat men een behandeling met Rebetol start. Als gevolg van substantiële verhogingen in plasmaconcentraties van ribavirine bij patiënten met een matige en ernstige nierfunctiestoornis, zijn dosisaanpassingen van Rebetol aanbevolen bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/minuut. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot dosisaanpassing bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Hemoglobineconcentraties moeten nauwlettend gevolgd worden tijdens behandeling en gecorrigeerd worden indien nodig (zie rubriek 4.2).

Mogelijke verergering immunosuppressie

Pancytopenie en beenmergsuppressie zijn gemeld in de literatuur en manifesteerden zich 3 tot 7 weken na gelijktijdige toediening van een peginterferon en Rebetol met azathioprine. Deze myelotoxiciteit was omkeerbaar binnen 4 tot 6 weken na staken van HCV antivirale therapie en gelijktijdig toegediende azathioprine en trad niet opnieuw op na herintroductie van één van deze behandelingen alleen (zie rubriek 4.5).

HCV/hiv co-infectie

Mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose:

Voorzichtigheid is geboden bij hiv-positieve patiënten die tegelijkertijd geïnfecteerd zijn met HCV en die een behandeling met een nucleoside reverse transcriptaseremmer (NRTI) krijgen (voornamelijk ddI en d4T) in combinatie met interferon-alfa/ribavirine. Artsen moeten de hiv-positieve populatie die een NRTI-behandeling krijgt, nauwgezet controleren op markers van mitochondriale toxiciteit en lactaatacidose wanneer Rebetol wordt toegediend. Voor aanvullende gegevens zie rubriek 4.5.

Leverdecompensatie bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en gecombineerde antiretrovirale therapie (cART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Andere baselinefactoren bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, die kunnen worden geassocieerd met een hoger risico op leverdecompensatie, zijn onder andere behandeling met didanosine en verhoogde serumconcentratie van bilirubine.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn en die zowel antiretrovirale (ARV) als anti-hepatitis behandeling krijgen, moeten nauwlettend worden gevolgd, met beoordeling van hun Child-Pugh score tijdens de behandeling. Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Rebetol voor stopzetting of aanbevelingen over dosisaanpassingen. Bij patiënten die een leverdecompensatie ontwikkelen, moet hun anti-hepatitis behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de ARV-behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Hematologische afwijkingen bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en die met peginterferon-alfa-2b/ribavirine behandeld worden, en cART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om hematologische afwijkingen (als neutropenie, trombocytopenie en anemie) te ontwikkelen in vergelijking met patiënten die alleen met HCV besmet zijn. Hoewel het merendeel onder controle kon worden gehouden door dosisaanpassing, moeten de hematologische parameters nauwgezet gevolgd worden bij deze populatie van patiënten (zie rubriek 4.2 en onder 'Laboratoriumbepalingen' en rubriek 4.8). Patiënten die met Rebetol en zidovudine worden behandeld, lopen een verhoogd risico om anemie te ontwikkelen; daarom wordt gelijktijdig gebruik van Rebetol en zidovudine niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met lage CD4-tellingen

Bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, zijn beperkte gegevens over werkzaamheid en veiligheid (n = 25) beschikbaar bij patiënten met CD4-tellingen van minder dan 200 cellen/ μ l. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de behandeling van patiënten met lage CD4-tellingen.

Zie ook de desbetreffende SmPC van de antiretrovirale geneesmiddelen die gelijktijdig met HCV-therapie moeten worden genomen, voor bekendheid en behandeling van de toxiciteit specifiek voor elk product en de mogelijkheid dat deze toxiciteit overlapt met die van Rebetol.

Laboratoriumbepalingen

De standaard hematologische bepalingen, het routinebloedonderzoek (volledige bloedtelling en leukocytaire formule, telling van de bloedplaatjes, elektrolyten, serumcreatinine, leverfunctietesten, urinezuur) en zwangerschapstesten moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden voor de behandeling gestart wordt. Aanvaardbare uitgangswaarden die vóór het begin van de therapie met Rebetol bij kinderen en adolescenten als een richtlijn mogen worden beschouwd zijn:

Hemoglobine ≥ 11 g/dl (meisjes); ≥ 12 g/dl (jongens)

Deze laboratoriumbepalingen moeten op week 2 en 4 van de behandeling uitgevoerd worden, en vervolgens periodiek zoals het klinisch gebruikelijk is. Het HCV-RNA-gehalte dient tijdens de behandeling periodiek te worden bepaald (zie rubriek 4.2).

De urinezuurspiegel kan stijgen tijdens de therapie met Rebetol als gevolg van hemolyse; daarom moet de mogelijkheid van de ontwikkeling van jicht nauwlettend gevolgd worden bij gepredisponeerde patiënten.

Benzylalcohol

Benzylalcohol kan anafylactische reacties veroorzaken.

Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen metabole acidose veroorzaken. Bij het voorschrijven van Rebetol aan patiënten met een lever- of nierziekte moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen.

Natrium

Dit middel bevat tot 23,8 mg natrium per dagelijkse dosis (zie rubriek 4.2, tabel 1), gelijk aan 1,19 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Sorbitol

Sorbitol kan de biobeschikbaarheid beïnvloeden van andere geneesmiddelen voor oraal gebruik die gelijktijdig gebruikt worden. Sorbitol is een bron van fructose; patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet innemen of toegediend krijgen.

Sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucose-galactose-malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet innemen. Sucrose kan schadelijk zijn voor de tanden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

De resultaten van *in vitro* onderzoeken die gebruik maakten van microsoompreparaten van zowel de mens als de rat, toonden geen cytochroom-P450 enzym-gemedieerd metabolisme van Rebetol. Rebetol inhibeert de cytochroom-P450-enzymen niet. De toxiciteitsonderzoeken bevatten geen aanwijzingen dat Rebetol leverenzymen induceert. Bijgevolg is het vermogen tot interacties op basis van de P450-enzymen minimaal.

Rebetol kan interfereren met het azathioprine-metabolisme, doordat het een remmend effect heeft op inosine monofosfaat dehydrogenase. Dit kan mogelijk leiden tot een accumulatie van 6-methylthioinosine monofosfaat (6-MTIMP), wat is geassocieerd met myelotoxiciteit bij patiënten die worden behandeld met azathioprine. Het gelijktijdig gebruik van gepegyleerde alfa-interferonen en Rebetol met azathioprine dient te worden vermeden. In individuele gevallen waar het voordeel van het gelijktijdig toedienen van Rebetol met azathioprine het potentiële risico rechtvaardigt, wordt nauwgezette hematologische controle aanbevolen tijdens het gelijktijdige gebruik met azathioprine om signalen van myelotoxiciteit te identificeren, waarna de behandeling met deze geneesmiddelen dient te worden beëindigd (zie rubriek 4.4).

Er werden geen interactieonderzoeken gedaan met Rebetol en andere geneesmiddelen, wel met interferon-alfa-2b en antacida.

Er werden geen farmacokinetische interacties tussen Rebetol en interferon-alfa-2b vastgesteld in een farmacokinetisch onderzoek met multiële doses.

Antacida

De biologische beschikbaarheid van Rebetol 600 mg werd gereduceerd door een gelijktijdige toediening met een antacidum dat magnesium, aluminium en simeticon bevat; AUC_{0-12} verminderde met 14 %. Het is mogelijk dat de verlaagde biologische beschikbaarheid in dit onderzoek te wijten is aan een vertraagde doorgang van Rebetol of een gewijzigde pH. Deze interactie wordt als niet klinisch relevant beschouwd.

Nucleosideanalogen

Het gebruik van nucleosideanalogen, alleen of in combinatie met andere nucleosiden, resulteerde in lactaatacidose. Farmacologisch gezien verhoogt Rebetol *in vitro* de gefosforyleerde metabolieten van purinenucleosiden. Hierdoor kan het risico op lactaatacidose veroorzaakt door purinenucleosideanalogen (bijv. didanosine of abacavir) verhogen. Gelijktijdige toediening van Rebetol en didanosine wordt niet aanbevolen. Gevallen van mitochondriale toxiciteit, in het bijzonder lactaatacidose en pancreatitis, waarvan sommige fataal, zijn gemeld (zie rubriek 4.4). Exacerbatie van anemie veroorzaakt door Rebetol is gemeld wanneer zidovudine deel uitmaakt van het voorschrift voor de behandeling van hiv, hoewel het exacte mechanisme nog steeds moet worden opgehelderd. Gelijktijdig gebruik van Rebetol en zidovudine wordt niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op anemie (zie rubriek 4.4). Er dient overwogen te worden zidovudine te vervangen in een voorschrift voor de behandeling van antiretrovirale combinatietherapie (ART) indien deze al is

ingesteld. Dit zou in het bijzonder van belang zijn bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van door zidovudine geïnduceerde anemie.

Interacties blijven mogelijk tot twee maanden (vijf halfwaardetijden voor Rebetol) na stopzetting van de therapie met Rebetol door de lange halfwaardetijd (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen aanwijzingen dat Rebetol interageert met non-nucleoside remmers van omgekeerde transcriptase of met proteaseremmers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwelijke patiënten

Rebetol mag niet gebruikt worden door zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.3 en 5.3). Men moet uiterst voorzichtig zijn om zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten (zie rubriek 5.3). Therapie met Rebetol mag niet gestart worden totdat een negatieve uitslag van een zwangerschapstest is verkregen onmiddellijk vóór het starten van de therapie. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende negen maanden na het einde van de behandeling; maandelijks moeten routinematige zwangerschapstests uitgevoerd worden tijdens deze periode. Indien de patiënt toch zwanger raakt tijdens de behandeling of binnen negen maanden na het einde van de behandeling, moet zij geïnformeerd worden over het grote teratogene risico van Rebetol voor de foetus (zie rubriek 4.4).

Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners

Men moet uiterst voorzichtig zijn om zwangerschap te voorkomen bij partners van mannelijke patiënten die Rebetol gebruiken (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3). Rebetol accumuleert intracellulair en wordt zeer traag uit het lichaam geklaard. Het is niet bekend of Rebetol dat voorkomt in sperma, zijn potentiële teratogene of genotoxische effecten zal uitoefenen op het menselijke embryo/de menselijke foetus. Hoewel gegevens omtrent ongeveer 300 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij de man een behandeling met Rebetol onderging, geen verhoogd risico op malformatie aantonden in vergelijking met de algemene populatie, noch een specifiek patroon van malformatie, moeten mannelijke patiënten of hun vruchtbare vrouwelijke partners toch het advies krijgen om een effectief anticonceptiemiddel te gebruiken tijdens de behandeling met Rebetol en gedurende de zes maanden na het einde van de behandeling. Maandelijks moeten routinematige zwangerschapstesten uitgevoerd worden tijdens deze periode. Mannen van wie de partner zwanger is moeten het advies krijgen een condoom te gebruiken om de overdracht van Rebetol naar de partner te beperken.

Zwangerschap

Het gebruik van Rebetol is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Rebetol bleek teratogeen en genotoxisch te zijn in preklinische studies (zie rubrieken 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of Rebetol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding stopgezet worden voordat de behandeling gestart wordt.

Vruchtbaarheid

Preklinische gegevens

- Vruchtbaarheid: In dierproeven veroorzaakte Rebetol reversibele effecten op de spermatogenese (zie rubriek 5.3).
- Teratogeniciteit: Er werd aangetoond dat Rebetol een significant teratogeen en/of embryocide vermogen vertoont bij alle diersoorten waarbij voldoende onderzoeken werden gedaan; dit

treedt op bij doses die slechts een twintigste van de aanbevolen dosis voor de mens bedragen (zie rubriek 5.3).

- Genotoxiciteit: Rebetol induceert genotoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rebetol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen; andere geneesmiddelen die in combinatie met dit middel worden gebruikt, kunnen echter wel een effect hebben. Daarom moet patiënten die vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid ontwikkelen tijdens de behandeling, geadviseerd worden dat ze moeten vermijden een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het opvallendste veiligheidsaspect van Rebetol is hemolytische anemie die optreedt in de eerste weken van de therapie. De hemolytische anemie geassocieerd met Rebetoltherapie kan leiden tot verslechtering van de hartfunctie en/of verergering van reeds bestaande hartziekte. Een verhoging van urinezuur- en indirecte bilirubinewaarden die samenhangen met hemolyse werd ook waargenomen bij sommige patiënten.

De bijwerkingen die in deze rubriek staan zijn voornamelijk afkomstig van klinische onderzoeken en/of bijwerkingen van spontane meldingen wanneer Rebetol gebruikt werd in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b.

Zie de desbetreffende SmPC van geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Rebetol voor aanvullende bijwerkingen die gerapporteerd zijn met deze producten

Pediatrische patiënten

In combinatie met peginterferon-alfa-2b

In een klinisch onderzoek met 107 kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 3 tot 17 jaar), behandeld met de combinatietherapie met peginterferon-alfa-2b en Rebetol, was bij 25 % van de patiënten een dosisaanpassing nodig. In de meeste gevallen als gevolg van anemie, neutropenie en gewichtsverlies. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten gelijk aan het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrische patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering. Tijdens de combinatietherapie met gepegyleerd interferon-alfa-2b en Rebetol die tot 48 weken duurde, werd groeivermindering waargenomen die bij sommige patiënten leidde tot een verminderde lengte (zie rubriek 4.4). Gewichtsverlies en groeivermindering kwamen veel voor tijdens de behandeling (aan het eind van de behandeling was de gemiddelde percentiele afname in gewicht percentiel en in lengte percentiel ten opzichte van baseline respectievelijk 15 en 8 percentielen), en ook werd er een remming van de groeisnelheid waargenomen (< 3^e percentiel bij 70 % van de patiënten).

Aan het eind van de 24 weken durende follow-up na de behandeling was de gemiddelde afname in gewicht en lengte percentiel die werd waargenomen respectievelijk nog 3 percentielen en 7 percentielen en bij 20 % van de kinderen hield de groeivermindering aan (groeisnelheid < 3^e percentiel). 94 van de 107 kinderen werden in de 5-jarige langetermijn-follow-upstudie opgenomen. De effecten op de groei waren minder bij kinderen die 24 weken waren behandeld minder dan bij kinderen die 48 weken waren behandeld. Van vóór de behandeling tot het einde van de langetermijn-follow-up onder kinderen die 24 of 48 weken waren behandeld, namen de lengte-voor-leeftijd percentielen met 1,3 resp. 9,0 percentielen af. 24 % van de kinderen (11/46) die 24 weken waren behandeld en 40 % van de kinderen (19/48) die 48 weken waren behandeld, had vanaf vóór de behandeling tot het einde van de 5-jarige langetermijn-follow-up een percentiele afname van > 15 in de lengte-voor-leeftijd in vergelijking met de baselinepercentielen vóór de behandeling. Bij 11 % van de kinderen (5/46) die 24 weken waren behandeld en 13 % van de kinderen (6/48) die 48 weken waren

behandeld, werd een percentiele afname waargenomen van > 30 in de lengte-voor-leeftijd vanaf baseline vóór behandeling tot het einde van de 5-jarige langetermijn-follow-up. Voor gewicht, vóór de behandeling tot einde van de langetermijn-follow-up, namen de gewicht-voor-leeftijd percentielen af met 1,3 resp. 5,5 percentielen onder de kinderen die 24 resp. 48 weken waren behandeld. Voor BMI namen de BMI-voor-leeftijd percentielen van vóór de behandeling tot einde van de langetermijn-follow-up af met 1,8 resp. 7,5 percentielen bij kinderen die 24 resp. 48 weken waren behandeld. De afname in gemiddelde lengte percentiel na het eerste jaar van de lange termijn follow-up was het meest prominent bij kinderen van prepuberale leeftijd. De afname in lengte, gewicht en BMI Z-scores die tijdens de behandelingsfase werden waargenomen in vergelijking met een normatieve populatie, was aan het einde van de langetermijn-follow-up bij kinderen die 48 weken waren behandeld met geheel hersteld (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen die in de behandelingsfase van dit onderzoek het meest voorkwamen bij alle patiënten waren pyrexie (80 %), hoofdpijn (62 %), neutropenie (33 %), vermoeidheid (30 %), anorexie (29 %) en erytheem op de injectieplaats (29 %). Bij slechts één proefpersoon moest de behandeling worden stopgezet als gevolg van een bijwerking (trombocytopenie). Het merendeel van de bij dit onderzoek gemelde bijwerkingen waren mild tot matig van ernst. Bij 7 % (8/107) van de patiënten werd melding gemaakt van een ernstige bijwerking; de gemelde bijwerkingen waren o.a. pijn op de injectieplaats (1 %), pijn in een extremiteit (1 %), hoofdpijn (1 %), neutropenie (1 %) en pyrexie (4 %). Belangrijke tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die voorkwamen bij deze patiëntenpopulatie bestonden uit nervositeit (8 %), agressie (3 %), boosheid (2 %), depressie/depressieve stemming (4 %) en hypothyreoïdie (3 %), en 5 patiënten werden in verband met hypothyreoïdie/verhoogde TSH-waarde behandeld met levothyroxine.

In combinatie met interferon-alfa-2b

In klinische onderzoeken met 118 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot 16 jaar, behandeld met de combinatietherapie met interferon-alfa-2b en Rebetol, heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte populatie kinderen en adolescenten dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een afname in lengte percentiel (gemiddelde percentiele afname van 9 percentiel) en gewicht percentiel (gemiddelde percentiele afname van 13 percentiel) werd waargenomen tijdens de behandeling. Binnen de 5 jaar follow-up periode na behandeling, lag de gemiddelde lengte van de kinderen op het 44^e percentiel welke onder de mediaan van de normatieve populatie ligt en lager is dan de gemiddelde basislijnhoogte (48^e percentiel). Twintig (21 %) van de 97 kinderen had een percentiele afname van > 15 in lengte percentiel van wie 10 van de 20 kinderen een percentiele afname van > 30 hadden in hun lengte percentiel vanaf de start van de behandeling tot het eind van de lange termijn follow-up (tot 5 jaar). 14 van deze kinderen bereikten de uiteindelijke volwassen lengte beschikbaar; het bleek dat 12 ervan 10 tot 12 jaar na het einde van de behandeling nog steeds een lengtetekort > 15 percentiel vertoonden. Gedurende combinatietherapie tot 48 weken met interferon alfa-2b en Rebetol is een remming van de groei waargenomen die bij sommige patiënten leidde tot een lagere uiteindelijke volwassen lengte. In het bijzonder, de afname in gemiddelde lengte percentiel van de baseline tot het einde van de lange termijn follow-up was het meest prominent in kinderen van prepuberale leeftijd (zie rubriek 4.4).

Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-up periode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, pyrexie, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

Lijst met bijwerkingen bij pediatrische patiënten in tabelvorm

De bijwerkingen die vermeld staan in **Tabel 4** zijn gebaseerd op gegevens uit de twee multicenter klinische onderzoeken waarbij Rebetol met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b werd gebruikt bij kinderen en adolescenten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$) en soms ($\geq 1/1000, < 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4 Bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms gerapporteerd zijn tijdens klinische onderzoeken met Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Virale infectie, faryngitis
Vaak:	Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, nasofaryngitis, faryngitis, streptokokkeninfectie, otitis media, sinusitis, tandabsces, influenza, orale herpes, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
Soms:	Pneumonie, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, cellulitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak:	Neoplasma niet-gespecificeerd
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, neutropenie
Vaak:	Trombocytopenie, lymfadenopathie
Endocriene aandoeningen	
Zeer vaak:	Hypothyroïdie
Vaak:	Hyperthyroïdie, virilisatie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie, verhoogde eetlust, verminderde eetlust
Vaak:	Hypertriglyceridemie, hyperurikemie
Psychische stoornissen	
Zeer vaak:	Depressie, slapeloosheid, emotionele labiliteit
Vaak:	Zelfmoordgedachten, agressie, verwardheid, affectie labiliteit, gedragsstoornis, agitatie, somnambulisme, angst, stemming veranderd, rusteloosheid, nervositeit, slaapprobleem, abnormaal dromen, apathie
Soms:	Abnormaal gedrag, depressieve stemming, emotionele stoornis, vrees, nachtmerrie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak:	Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, slaperigheid, stoornis van aandacht, slaap van slechte kwaliteit
Soms:	Neuralgie, lethargie, psychomotorische hyperactiviteit
Oogaandoeningen	
Vaak:	Conjunctivitis, oogpijn, abnormaal zicht, traanklierafwijking
Soms:	Conjunctiva hemorragie, oog pruritus, keratitis, wazig zien, fotofobie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid
Hartaandoeningen	
Vaak:	Tachycardie, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Bleekheid, overmatig blozen
Soms:	Hypotensie

Tabel 4 Bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms gerapporteerd zijn tijdens klinische onderzoeken met Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Dyspneu, tachypneu, epistaxis, hoest, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen, faryngolaryngale pijn
Soms:	Piepen, neusongemak
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Abdominale pijn, bovenbuikpijn, braken, diarree, nausea
Vaak:	Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, afteuze stomatitis, dyspepsie, cheilose, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening, abdominaal ongemak, orale pijn
Soms:	Gingivitis
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Leverfunctie abnormaal
Soms:	Hepatomegalie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Alopecia, rash
Vaak:	Pruritus, fotosensibiliteitsreactie, maculopapuleuze rash, eczeem, hyperhidrose, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, droge huid, erytheem, blauwe plekken
Soms:	Pigmentatieaandoening, atopische dermatitis, huidexfoliatie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, musculoskeletale pijn
Vaak:	Pijn in extremiteit, rugpijn, spiercontractuur
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie, proteïnurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak:	<u>Bij vrouwen:</u> amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening. <u>Bij mannen:</u> pijn aan de testes
Soms:	<u>Bij vrouwen:</u> dysmenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid, rigor, pyrexie, influenza-achtige ziekte, asthenie, malaise, prikkelbaarheid
Vaak:	Pijn op de borst, oedeem, pijn, het koud hebben
Soms:	Borstongemak, aangezichtspijn
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Afname in groeisnelheid (lengte- en/of gewichtsverlies afhankelijk van de leeftijd)
Vaak:	Bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, thyroglobuline verhoogd
Soms:	Antithyreoïd-antistof positief
Letfels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	
Vaak:	Gescheurde huid
Soms:	Kneuzing

Het merendeel van de bij het klinische onderzoek met Rebetol/peginterferon-alfa-2b waargenomen veranderingen in laboratoriumwaarden was licht tot matig van aard. Bij een afname in de waarde voor hemoglobine, witte bloedcellen, bloedplaatjes, neutrofielen en bij een toegenomen bilirubine waarde kan het nodig zijn om de dosis te verlagen of de behandeling definitief te beëindigen (zie rubriek 4.2). Hoewel er tijdens het klinische onderzoek bij enkele patiënten die behandeld werden met Rebetol in

combinatie met peginterferon-alfa-2b veranderingen werden waargenomen in de laboratoriumwaarden, waren deze waarden binnen een paar weken na afloop van de therapie weer op een niveau dat gelijk was aan de uitgangssituatie.

Volwassenen

Bijwerkingen met een incidentie van > 10 % die gemeld werden bij volwassen patiënten die gedurende één jaar behandeld werden met Rebetol capsules in combinatie met interferon-alfa-2b of gepegyleerd interferon-alfa-2b, werden eveneens gemeld bij kinderen en adolescenten. Het bijwerkingenprofiel was eveneens gelijk bij lagere incidenties.

Gebruik van ribavirine in combinatie met direct werkende antivirale middelen (DAA, *direct antiviral agents*)

Gebaseerd op de beoordeling van veiligheidsgegevens uit klinische onderzoeken bij volwassenen die DAA kregen in combinatie met ribavirine, waren de meest voorkomende bijwerkingen die verband hielden met ribavirine: anemie, misselijkheid, braken, asthenie, vermoeidheid, slapeloosheid, hoest, dyspneu, pruritus en huiduitslag. Behalve anemie was de meerderheid van deze bijwerkingen niet ernstig en verdwenen ze zonder stopzetten van de behandeling.

Lijst met bijwerkingen bij volwassenen in tabelvorm

De bijwerkingen die vermeld staan in **Tabel 5** zijn gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken met volwassen naïeve patiënten die behandeld werden gedurende 1 jaar en uit postmarketing ervaring. Een aantal bijwerkingen die doorgaans worden toegeschreven aan interferontherapie maar die gemeld zijn in verband met hepatitis C therapie (in combinatie met Rebetol) zijn ook vermeld ter informatie in **Tabel 5**. Zie ook de SmPC's van peginterferon-alfa-2b en interferon-alfa-2b voor bijwerkingen die toegeschreven kunnen worden aan interferonen-monotherapie. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, < 1/10); soms ($\geq 1/1000$, < 1/100); zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5 Bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het op de markt brengen van Rebetol in combinatie met gepegyleerde interferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak:	Virale infectie, faryngitis
Vaak:	Bacteriële infectie (waaronder sepsis), schimmelinfectie, influenza, luchtweginfectie, bronchitis, herpes simplex, sinusitis, otitis media, rinitis, urineweginfectie
Soms:	Ondersteluchtweginfectie
Zelden:	Pneumonie*
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak:	Neoplasma niet-gespecificeerd
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie, neutropenie
Vaak:	Hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie
Zeer zelden:	Aplastische anemie*
Niet bekend:	Pure red cell aplasia, idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	Geneesmiddelenovergevoeligheid
Zelden:	Sarcoïdose*, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd)
Niet bekend:	Vogt-Koyanagi-Harada syndroom, systemische lupus erythematoses, vasculitis, acute overgevoelighedsreacties

Tabel 5 Bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het op de markt brengen van Rebetol in combinatie met gepegyleerde interferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
	waaronder urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Anorexie
Vaak:	Hyperglykemie, hyperurikemie, hypocalciëmie, dehydratie, verhoogde eetlust
Soms:	Diabetes mellitus, hypertriglyceridemie*
Psychische stoornissen	
Zeer vaak:	Depressie, angst, emotionele labiliteit, slapeloosheid
Vaak:	Zelfmoordgedachten, psychose, agressief gedrag, verwardheid, agitatie, boosheid, stemming veranderd, abnormaal gedrag, nervositeit, slaapstoornis, verminderd libido, apathie, abnormaal dromen, huilen
Soms:	Zelfmoordpoging, paniekaanval, hallucinatie
Zelden:	Bipolaire stoornis*
Zeer zelden:	Zelfmoord*
Niet bekend:	Moordzuchtige ideeën*, manie*, verandering van de psychische toestand
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid, droge mond, verstoorde concentratie
Vaak:	Annesie, geheugenbeschadiging, syncope, migraine, ataxie, paresthesie, dysfonie, smaakverlies, hypo-esthesie, hyperesthesie, hypertonie, slaperigheid, aandachtsstoornis, tremor, dysgeusie
Soms:	Neuropathie, perifere neuropathie
Zelden:	Toeval (convulsie)
Zeer zelden:	Cerebrovasculaire hemorrhagie*, cerebrovasculaire ischemie*, encefalopathie*, polyneuropathie*
Niet bekend:	Verlamming van het aangezicht, mononeuropathieën
Oogaandoeningen	
Vaak:	Visuele stoornis, wazig zien, conjunctivitis, oogirritatie, oogpijn, abnormaal zicht, traanklierafwijking, droge ogen
Zelden:	Retinale bloedingen*, retinopathieën (waaronder maculair oedeem)*, occlusie van de retinale arterie*, occlusie van de retinale vene*, neuritis optica*, papiloedeem*, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld*, exsudaten in de retina
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Vertigo, gehoorstoornis/-verlies, tinnitus, oorpijn
Hartaandoeningen	
Vaak:	Palpitatie, tachycardie
Soms:	Myocardinfarct
Zelden:	Cardiomyopathie, aritmie*
Zeer zelden:	Cardiale ischemie*
Niet bekend:	Pericardiale effusie*, pericarditis*
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hypotensie, hypertensie, overmatig blozen
Zelden:	Vasculitis
Zeer zelden:	Perifere ischemie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	

Tabel 5 Bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het op de markt brengen van Rebetol in combinatie met gepegyleerde interferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Zeer vaak:	Dyspneu, hoest
Vaak:	Epistaxis, ademhalingsstoornis, congestie van de luchtwegen, sinuscongestie, nasale congestie, rinorroe, toegenomen secretie in de bovenste luchtwegen, faryngolaryngeale pijn, droge hoest
Zeer zelden:	Longinfiltraten*, pneumonitis*, interstitiële pneumonitis*
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn
Vaak:	Ulceratieve stomatitis, stomatitis, mondulceratie, colitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, gastro-esofageale reflux*, glossitis, cheilitis, abdominale distensie, bloedend tandvlees, gingivitis, dunne stoelgang, tandaandoening, constipatie, flatulentie
Soms:	Pancreatitis, orale pijn
Zelden:	Ischemische colitis
Zeer zelden:	Ulceratieve colitis*
Niet bekend:	Periodontale aandoening, dentale aandoening, pigmentatie van de tong
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Hepatomegalie, geelzucht, hyperbilirubinemie*
Zeer zelden:	Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Alopecia, pruritus, droge huid, rash
Vaak:	Psoriasis, verergerde psoriasis, eczeem, fotosensibilisatiereactie, maculopapuleuze rash, erythemateuze rash, nachtzweeten, hyperhidrose, dermatitis, acne, furunkel, erytheem, urticaria, huidaandoening, blauwe plekken, transpiratie toegenomen, afwijkende haartextuur, nagelafwijking*
Zelden:	Sarcoïdose van de huid
Zeer zelden:	Stevens-Johnson syndroom*, toxische epidermale necrolyse*, multiform erytheem*
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, musculoskeletale pijn
Vaak:	Artritis, rugpijn, spierspasmen, pijn in extremiteiten
Soms:	Botpijn, spierzwakte
Zelden:	Rabdomyolyse*, myositis*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Frequent urineren, polyurie, abnormale urine
Zelden:	Nierfalen*, nierinsufficiëntie*
Zeer zelden:	Nefrotisch syndroom*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak:	<u>Bij vrouwen</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, dysmenorroe, pijnlijke borsten, aandoening van het ovarium, vaginale aandoening. <u>Bij mannen</u> : impotentie, prostatitis, erectiestoornis. Seksuele disfunctie (niet gespecificeerd)*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid, rigor, pyrexie, influenza-achtige ziekte, asthenie, prikkelbaarheid
Vaak:	Pijn op de borst, borstongemak, perifeer oedeem, malaise, abnormaal gevoel, dorst
Soms:	Faciaal oedeem

Tabel 5 Bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het op de markt brengen van Rebetol in combinatie met gepegyleerde interferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b	
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Gewichtsverlies
Vaak:	Hartruis

* Omdat Rebetol altijd al voorgeschreven werd in combinatie met een alfa-interferon, en omdat het niet mogelijk is om de exacte frequentie van de gerapporteerde bijwerkingen uit postmarketing gebruik te kwantificeren, zijn de vermelde frequenties afkomstig uit klinische onderzoeken waarin Rebetol gebruikt werd in combinatie met interferon-alfa-2b (gepegyleerd of niet-gepegyleerd).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een stijging van de urinezuurspiegels en de spiegels van indirecte bilirubine als gevolg van hemolyse werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b in klinische onderzoeken, maar de spiegels normaliseerden binnen 4 weken na het beëindigen van de therapie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken met Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b was de maximale overdosis die gerapporteerd werd, een totale dosis van 10 g Rebetol (50 x 200 mg capsules) en 39 MIE interferon-alfa-2b (13 subcutane injecties van 3 MIE elk) die een patiënt in een zelfmoordpoging in één dag innam. De patiënt werd gedurende twee dagen in een urgentiekamer geobserveerd; er werden tijdens deze periode geen bijwerkingen ten gevolge van de overdosering waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor behandeling van HCV-infecties, ATC-code: J05AP01.

Werkingsmechanisme

Ribavirine (Rebetol) is een synthetisch nucleosideanaloog dat *in vitro* actief bleek te zijn tegen sommige RNA- en DNA-virussen. Het mechanisme waardoor Rebetol in combinatie met andere geneesmiddelen zijn effecten uitoefent tegen HCV is onbekend. De orale formuleringen van Rebetol als monotherapie werden bestudeerd als een behandeling voor chronische hepatitis C in verschillende klinische onderzoeken. De resultaten van deze onderzoeken toonden aan dat Rebetol als monotherapie geen effect had op de eliminatie van het hepatitisvirus (HCV-RNA) of op de verbetering van de leverhistologie na 6 tot 12 maanden behandeling en 6 maanden follow-up.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Alleen de beschrijving van het gebruik van Rebetol van de oorspronkelijke ontwikkeling met (peg)interferon-alfa-2b is gedetailleerd beschreven in de huidige SmPC.

Pediatische patiënten

Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b

Er is een multicenterstudie verricht waaraan werd deelgenomen door kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA; deze proefpersonen werden, afhankelijk van hun HCV-genotype en virale belasting bij de uitgangssituatie, gedurende 24 of 48 weken behandeld met 15 mg/kg Rebetol per dag plus 60 µg/m² gepegyleerd interferon-alfa-2b eenmaal per week. Alle patiënten werden gedurende de 24 weken na afloop van de behandeling gevolgd. In totaal werden er 107 patiënten behandeld en van hen was 52 % van het vrouwelijk geslacht, 89 % was blank, 67 % had HCV-genotype 1 en 63 % was < 12 jaar oud. De deelnemerspopulatie bestond voornamelijk uit kinderen met lichte tot matige hepatitis C. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de voordeel/risico verhouding van de combinatie Rebetol en gepegyleerd interferon-alfa-2b zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8). De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 6**.

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

a: De respons op de behandeling werd gedefinieerd als het niet kunnen waarnemen van HCV-RNA 24 weken na beëindiging van de behandeling, onderste detectielimiet = 125 IE/ml.

b: n = aantal responders/aantal proefpersonen met het betreffende genotype en de betreffende toegewezen behandelingsduur.

c: Patiënten met genotype 3 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) werden gedurende 24 weken behandeld, terwijl patiënten met genotype 3 en een hoge virale belasting (≥ 600.000 IE/ml) gedurende 48 weken werden behandeld.

Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 15 mg/kg Rebetol per dag toegediend in combinatie met 3 MIE/m² interferon-alfa-2b driemaal per week gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-up periode van 6 maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. Bij deze twee multicenterstudies waren de aanhoudende virologische responsratio's bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen (zie **Tabel 7**). Bij gebrek aan gegevens bij deze twee multicenterstudies over kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8). De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 7**.

Tabel 7 Aanhoudende virologische respons: niet eerder behandelde kinderen en adolescenten	
	Rebetol 15 mg/kg/dag + 3 MIE/m² interferon-alfa-2b driemaal per week
Totale Respons ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Aantal (%) patiënten

a. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-up-periode

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

Rebetol in combinatie met peginterferon alfa-2b

In een 5-jarige langetermijn-, observationele follow-upstudie werden 94 pediatrische patiënten met chronische hepatitis C opgenomen na behandeling in een multicenterstudie werden opgenomen. Daarvan waren er 63 aanhoudende responders. Het doel van de studie was jaarlijks de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) te evalueren en de impact te beoordelen van de aanhoudende virale negativiteit op de klinische resultaten voor patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na behandeling met 24 of 48 weken peginterferon alfa-2b en ribavirine. Aan het einde van de 5 jaar had 85 % (80/94) van alle geïncludeerde patiënten en 86 % (54/63) van de aanhoudende responders het onderzoek voltooid. Bij pediatrische proefpersonen met SVR trad tijdens de 5-jarige follow-up geen recidief op.

Rebetol in combinatie met interferon alfa-2b

Een 5 jaar lange termijn, observationele, follow-up studie waarin 97 pediatrische chronische hepatitis C patiënten na behandeling in de twee eerder genoemde multicenterstudies werden opgenomen. Zeventig procent (68/97) van de opgenomen patiënten voltooide deze studie van wie 75 % (42/56) aanhoudende responders waren. Het doel van de studie was het jaarlijks evalueren van de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten van patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na de behandeling van de 48 weken durende interferon-alfa-2b en ribavirine behandeling. Alle op één van de pediatrische patiënten na bleven aanhoudend virologische responders gedurende lange termijn follow-up na vervolgediging van behandeling met interferon-alfa-2b plus ribavirine. De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor pediatrische patiënten behandeld met interferon-alfa-2b en ribavirine is 98 % [95 % BI: 95 %, 100 %]. Daarnaast behield 98 % (51/52) met normale ALAT spiegels bij follow-up week 24, normale ALAT spiegels bij hun laatste bezoek.

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b met Rebetol resulteerde in een langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In een crossoverstudie met een eenmalige dosis ribavirine bij gezonde volwassen proefpersonen bleken de capsule en drank bio-equivalent te zijn.

Absorptie

Ribavirine wordt snel geabsorbeerd na orale toediening van een eenmalige dosis (gemiddelde T_{max} = 1,5 uur), gevolgd door een snelle distributiefase en een lange eliminatiefase (de absorptie-, distributie- en eliminatiehalfwaardetijd na eenmalige toediening bedraagt respectievelijk 0,05, 3,73 en 79 uur). De absorptie is uitgebreid waarbij ongeveer 10 % van een radioactief gemerkte dosis uitgescheiden wordt in de feces. Nochtans bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 45-65 %, wat te

wijten lijkt te zijn aan het first-pass metabolisme. Er bestaat een lineair verband tussen de dosis en de AUC_{1f} na toediening van eenmalige doses van 200-1200 mg ribavirine. Het distributievolume bedraagt ongeveer 5000 l. Ribavirine bindt zich niet aan plasmaproteïnen.

Distributie

Het transport van ribavirine in de non-plasmacompartimenten werd het meest uitgebreid bestudeerd in de rode bloedcellen; dit blijkt vooral te verlopen via een e_s -type equilibrerende nucleosidedrager. Dit type drager is op nagenoeg alle celtypen aanwezig en kan verantwoordelijk zijn voor het hoge distributievolume van ribavirine. De ratio van totaal bloed:ribavirineconcentraties in het plasma is ongeveer 60:1; de overmaat van ribavirine in totaal bloed komt voor als ribavirinenucleotiden afgezonderd in erythrocyten.

Biotransformatie

Ribavirine vertoont twee metabole pathways: 1) een reversibele fosforyleringpathway; 2) een degradatiepathway met deribosylering en amidehydrolyse wat leidt tot een triazol-carboxyzuurmetabooliet. Zowel ribavirine als zijn triazol-carboxamide- en de triazol-carboxylzuurmetaboolieten worden via de nieren uitgescheiden.

Ribavirine bleek een hoge inter- en intra-individuele farmacokinetische variabiliteit te vertonen na toediening van eenmalige orale doses (intra-individuele variabiliteit van ongeveer 30 % voor zowel de AUC als de C_{max}), wat veroorzaakt kan zijn door uitgebreid first-passmetabolisme en de verplaatsing binnen en buiten het bloedcompartiment.

Eliminatie

Na herhaalde toediening accumuleert ribavirine uitgebreid in het plasma met een zesvoudige AUC_{12u} -ratio voor herhaalde tot eenmalige toediening. Na orale toediening van 600 mg tweemaal per dag wordt de steady-state verkregen na ongeveer vier weken, waarbij de gemiddelde steady-state plasmaconcentraties ongeveer 2200 ng/ml bedragen. Na onderbreking van de dosering bedroeg de halfwaardetijd ongeveer 298 uur, wat waarschijnlijk wijst op de trage eliminatie vanuit de non-plasmacompartimenten.

Opname in de zaadvloeistof

Onderzocht is in hoeverre ribavirine in de zaadvloeistof wordt opgenomen. De concentratie van ribavirine in de zaadvloeistof is ongeveer tweemaal hoger dan in het serum. Maar er is een schatting gemaakt van de systemische blootstelling aan ribavirine van een vrouwelijke partner na geslachtsgemeenschap met een behandelde patiënt en deze blijft uiterst beperkt in vergelijking met de therapeutische plasmaconcentratie van ribavirine.

Effect van voedsel

De biologische beschikbaarheid van een eenmalige orale dosis ribavirine werd verhoogd door gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd (AUC_{1f} en C_{max} waren beide met 70 % verhoogd). Het is mogelijk dat de verhoogde biologische beschikbaarheid in dit onderzoek te wijten was aan de vertraagde doorgang van ribavirine of een pH-wijziging. Het klinisch belang van de resultaten van dit onderzoek met eenmalige toediening is niet bekend. In het belangrijkste klinische onderzoek naar de werkzaamheid kregen patiënten de instructie om ribavirine met voedsel in te nemen om de maximale plasmaconcentratie van ribavirine te bereiken.

Nierfunctie

Gebaseerd op gepubliceerde gegevens was de farmacokinetiek van ribavirine na eenmalige toediening gewijzigd (gestegen AUC_{1f} en C_{max}) bij patiënten met een nierfunctiestoornis in vergelijking met controlepersonen (creatinineklaring > 90 ml/minuut). De gemiddelde AUC_{1f} was verdrievoudigd bij proefpersonen met een creatinineklaring tussen 10 en 30 ml/min ten opzichte van de controlegroep. Bij proefpersonen met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min was de gemiddelde AUC_{1f} verdubbeld ten opzichte van de controlegroep. Dit lijkt te wijten te zijn aan een vermindering van de schijnbare

klaring bij deze patiënten. De concentraties van ribavirine blijven nagenoeg ongewijzigd door hemodialyse.

Leverfunctie

De farmacokinetiek van ribavirine na eenmalige toediening aan patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-classificatie A, B of C) is vergelijkbaar met die van normale controlepersonen.

Pediatrische patiënten

Rebetol in combinatie met peginterferon-alfa-2b

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Rebetol en peginterferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C zijn geëvalueerd tijdens een klinisch onderzoek. Voor kinderen en adolescenten die een op hun lichaamsoppervlak gebaseerde dosering van 60 µg/m² peginterferon-alfa-2b per week kregen, werd voorspeld dat de log-getransformeerde geschatte verhouding van blootstelling tijdens het doseringsinterval 58 % (90 % BI: 141-177 %) hoger zou zijn dan de waarde die was waargenomen bij volwassen patiënten die 1,5 µg/kg/week kregen. De farmacokinetische gegevens van Rebetol (dosis-genormaliseerd) die uit dit onderzoek naar voren kwamen, waren gelijk aan de gegevens die het resultaat waren van een eerder onderzoek naar Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten en bij volwassenen.

Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor Rebetol capsules en interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 8**. De farmacokinetische eigenschappen voor Rebetol en interferon-alfa-2b (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

Tabel 8 Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor interferon-alfa-2b en Rebetol capsules wanneer toegediend aan pediatrische patiënten met chronische hepatitis C		
Parameter	Rebetol 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	Interferon-alfa-2b 3 MIE/m ² driemaal per week (n = 54)
T _{max} (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

*AUC₁₂ [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor Rebetol; AUC₀₋₂₄ (IE.uur/ml) voor interferon-alfa-2b

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ribavirine

Ribavirine is embryotoxisch of teratogeen of beide, in doses die veel lager liggen dan de aanbevolen dosis voor de mens, bij alle diersoorten waarmee onderzoeken werden uitgevoerd. Malformaties van de schedel, het verhemelte, de ogen, de kaken, de ledematen, het skelet en de gastro-intestinale tractus werden gerapporteerd. De incidentie en de ernst van de teratogene effecten namen toe bij dosisverhoging. De overleving van de foetussen en het nageslacht was verminderd.

In een toxiciteitsstudie bij jonge ratten vertoonden jongen die gedoseerd werden vanaf postnatale dag 7 tot 63 met 10, 25 en 50 mg/kg ribavirine een dosisgerelateerde afname in de totale groei, die zich achtereenvolgens manifesteerde als een lichte afname in lichaamsgewicht, kruin-stuittlengte en botlengte. Op het einde van de herstelperiode waren veranderingen aan het scheenbeen en dijbeen minimaal maar toch wel algemeen statistisch significant in vergelijking met controles bij mannelijke ratten bij alle dosisoniveaus en bij vrouwelijke ratten die gedoseerd werden met de twee hoogste doses in vergelijking met controles. Er werden geen histopathologische effecten op het bot waargenomen. Er werden geen effecten van ribavirine op de neurogedrags- of reproductieve ontwikkeling

waargenomen. De plasmaconcentraties die bij jonge ratten werden bereikt, waren lager dan de plasmaconcentraties bij mensen bij de therapeutische dosis.

De erythrocyten zijn het belangrijkste doelwit voor de toxiciteit van ribavirine in dierproeven. Anemie treedt kort na de aanvang van de therapie op, maar is snel reversibel na stopzetting van de behandeling.

In onderzoeken gedurende 3 tot 6 maanden bij muizen om de door ribavirine geïnduceerde effecten op de testis en het sperma te bestuderen, traden afwijkingen in het sperma op bij doses van 15 mg/kg of hoger. Deze doses leidden bij dieren tot een systemische blootstelling die veel lager lag dan die bereikt wordt bij de mens in therapeutische doses. Na stopzetting van de behandeling, trad een nagenoeg volledig herstel op van de door ribavirine geïnduceerde testiculaire toxiciteit binnen één of twee spermatogene cycli (zie rubriek 4.6).

Genotoxiciteitsonderzoek toonde aan dat ribavirine enige genotoxische activiteit vertoont. Ribavirine was actief in de Balb/3T3 *in vitro* transformatietest. Genotoxische activiteit werd waargenomen in de muislymfoomtest, en bij doses van 20-200 mg/kg in de muismicronucleustest. De dominant letale test bij ratten was negatief, wat erop wijst dat eventuele mutaties bij de rat niet werden overgedragen via de mannelijke gameten.

Uit conventionele carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren met lage blootstelling in vergelijking met humane blootstelling onder therapeutische condities (factor 0,1 bij ratten en 1 bij muizen) is geen gezwelverwekkende activiteit van ribavirine gebleken. Bovendien produceerde ribavirine in een carcinogeniciteitsonderzoek gedurende 26 weken in het heterozygote p53(+/-) muismodel geen tumoren bij de maximaal getolereerde dosis van 300 mg/kg (blootstellingsfactor in het plasma van ongeveer 2,5 in vergelijking met humane blootstelling). Deze studies wijzen erop dat een carcinogeen vermogen van ribavirine bij de mens onwaarschijnlijk is.

Ribavirine plus interferon

Ribavirine in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b veroorzaakte geen effecten die niet eerder waargenomen werden met elk actief bestanddeel alleen. De belangrijkste aan de therapie gerelateerde verandering was een reversibele milde tot matige anemie die ernstiger was dan de anemie die veroorzaakt werd door elk actief bestanddeel alleen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat
Watervrij citroenzuur
Natriumbenzoaat (E 211)
Glycerol
Sucrose
Vloeibare sorbitol (kristalliserend) (E 420)
Propyleenglycol (E 1520)
Gezuiverd water
Natuurlijke en kunstmatige kauwgomsmaakstof die benzylalcohol (E 1519) en propyleenglycol bevat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na opening: Het geneesmiddel moet binnen 1 maand worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rebetol drank 100 ml wordt verpakt in amberkleurige glazen flessen van 118 ml (gekleurd EP Type IV glas, Ph Eur.).

De kinderveilige sluiting heeft een propyleen binnen- en buitendop.

De doseerspuit van 10 ml voor orale toediening bestaat uit een natuurlijk polyethyleen reservoir met een witte polystyreen zuiger. De schaalverdeling wordt aangeduid per 0,5 ml van 1,5 ml tot 10 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERLENING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/107/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 2005

Datum van laatste verlenging: 23 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte voor harde capsules

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte voor drank

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

REBETOL – 84, 112, 140, 168 harde capsules

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebetol 200 mg harde capsules
ribavirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 200 mg ribavirine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose
Lees de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 harde capsules
112 harde capsules
140 harde capsules
168 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

rebetol 200 mg capsules

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Primaire verpakking (blisters)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebetol 200 mg capsules
ribavirine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Rebetol drank 40 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebetol 40 mg/ml drank
ribavirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml drank bevat 40 mg ribavirine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat benzylalcohol, propyleenglycol, natriumbenzoaat, natrium, vloeibare sorbitol (kristalliserend), sucrose.

Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

drank

1 fles van 100 ml

10 ml doseerspuit voor orale toediening

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/107/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

rebetol 40 mg/ml drank

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Rebetol drank 40 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rebetol 40 mg/ml drank
ribavirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml drank bevat 40 mg ribavirine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat benzylalcohol, propyleenglycol, natriumbenzoaat, natrium, vloeibare sorbitol (kristalliserend), sucrose.
Lees de bijsluiters voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

drank
100 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/107/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFDELING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebetol 200 mg harde capsules ribavirine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebetol en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rebetol en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebetol bevat de werkzame stof ribavirine. Dit geneesmiddel stopt de vermenigvuldiging van het hepatitis C-virus. Dit geneesmiddel mag niet alleen worden gebruikt.

Afhankelijk van het genotype van het hepatitis C-virus dat u heeft, kan uw arts ervoor kiezen u te behandelen met een combinatie van dit middel met andere geneesmiddelen. Er kunnen nog andere beperkingen voor de behandeling gelden als u wel of niet eerder voor chronische infectie met hepatitis C bent behandeld. Uw arts zal de beste therapie aanbevelen.

De combinatie van Rebetol met andere geneesmiddelen wordt gebruikt om volwassen patiënten met chronische hepatitis C (HCV) te behandelen.

Rebetol kan gebruikt worden bij pediatrische patiënten (kinderen van 3 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar) die niet eerder behandeld zijn en geen ernstige leverziekte hebben.

Voor pediatrische patiënten (kinderen en jongeren tot 18 jaar) die minder dan 47 kg wegen, is dit geneesmiddel in drankvorm beschikbaar.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de onderstaande punten op u of het kind waar u voor zorgt, van toepassing is.

Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met **uw arts** of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **zwanger of van plan zwanger te worden** (zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding').

- U geeft **borstvoeding**.
- U heeft ernstige **hartproblemen** gehad gedurende de afgelopen 6 maanden.
- U heeft een **bloedaandoening**, zoals bloedarmoede (lage bloedwaarden), thalassemie, sikkelcelanemie.

Ter herinnering: lees de rubriek ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’ in de bijsluiter van de andere geneesmiddelen die u in combinatie met dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er zijn verschillende ernstige bijwerkingen met betrekking tot de combinatiebehandeling van ribavirine met (peg)interferon-alfa. Deze zijn onder andere:

- Psychische effecten en effecten op het centrale zenuwstelsel (zoals depressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging en agressief gedrag, enzovoort). Zorg ervoor dat u met spoed hulp zoekt als u merkt dat u depressief wordt of zelfmoordgedachten krijgt of dat uw gedrag verandert. U kunt overwegen om een familielid of een goede vriend te vragen om u te helpen om alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag
- Ernstige oogaandoeningen
- Tand- en periodontiumaandoeningen: Tand- en periodontium- (tandvlees)aandoeningen zijn gemeld bij patiënten die Rebetol in combinatie met (peg)interferon-alfa-2b kregen. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt
- Het niet kunnen bereiken van de volwassen lichaamslengte bij kinderen en jongeren tot 18 jaar
- Verhoogde hormonen met betrekking tot uw schildklier (TSH) bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Als u voor een kind zorgt en uw arts besluit om combinatiebehandeling met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b niet uit te stellen tot de volwassenheid, is het belangrijk om te weten dat deze combinatiebehandeling een remming van de groei veroorzaakt die onomkeerbaar kan zijn bij sommige patiënten.

Daarnaast zijn deze voorvallen voorgekomen bij patiënten die Rebetol gebruikten:

Hemolyse: Rebetol kan een afbraak van de rode bloedcellen veroorzaken met als gevolg bloedarmoede die uw hartfunctie kan verminderen of de verschijnselen van hart- en vaatziekten kan verergeren.

Pancytopenie: Rebetol kan een vermindering veroorzaken in het aantal bloedplaatjes en rode en witte bloedcellen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met peginterferon.

Er zullen **standaard bloedonderzoeken** plaatsvinden om uw bloedwaarden en uw nier- en leverfunctie te controleren.

- Bloedonderzoek zal regelmatig uitgevoerd worden, zodat uw arts kan nagaan of de behandeling werkt.
- Afhankelijk van de resultaten van deze testen kan uw arts het aantal harde capsules dat u of het kind waar u voor zorgt inneemt, veranderen/aanpassen, een andere verpakkingsgrootte van dit geneesmiddel voorschrijven en/of de behandelingsduur aanpassen.
- Als u ernstige nier- of leverproblemen heeft of ontwikkelt, zal deze behandeling gestopt worden.

Zoek **onmiddellijk** medische hulp als u verschijnselen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt (zoals moeilijkheden met ademen, piepende ademhaling of netelroos) terwijl u deze behandeling krijgt.

Vertel uw arts als u, of het kind waar u voor zorgt:

- een vrouw bent die **kinderen kan krijgen** (zie de rubriek ‘Zwangerschap en borstvoeding’).
- een **man** bent wiens vrouwelijke partner kinderen kan krijgen (zie de rubriek ‘Zwangerschap en borstvoeding’).

- een **hartaandoening** heeft gehad of een hartziekte heeft.
- een andere **leveraandoening** heeft naast een hepatitis C-infectie.
- **nierproblemen** heeft.
- **hiv** (humaan immunodeficiëntievirus) heeft of ooit andere problemen heeft gehad met uw immuunsysteem.

Zie de bijsluiters van (peg)interferon-alfa voor gedetailleerde informatie over deze veiligheidsproblemen.

Ter herinnering: lees de rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?' in de bijsluiters van de andere geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Rebetol voordat u met de combinatiebehandeling begint.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voor een kind dat minder weegt dan 47 kg of moeilijk kan slikken, is Rebetol in drankvorm beschikbaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of het kind waar u voor zorgt naast Rebetol nog de hieronder genoemde andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort deze andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het gaat om de volgende geneesmiddelen:

- azathioprine is een geneesmiddel dat uw immuunsysteem onderdrukt. Gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met Rebetol kan het risico op het ontwikkelen van ernstige bloedafwijkingen verhogen.
- een humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-remmer – [nucleoside reverse transcriptase remmer (NRTI), en/of gecombineerde anti-retrovirale therapie (cART)]:
 - Het gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met alfa-interferon en een hiv-remmer kan de kans vergroten op lactaatacidose, leverfalen en het ontstaan van bloedafwijkingen (vermindering van het aantal rode bloedcellen, die zuurstof vervoeren, bepaalde witte bloedcellen die infecties bestrijden en bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd).
 - Wat betreft **zidovudine** of **stavudine** is het niet zeker of dit geneesmiddel de werking van deze geneesmiddelen zal veranderen. Daarom zal uw bloed regelmatig onderzocht worden om zeker te zijn dat de hiv-infectie niet erger wordt. Als de infectie erger wordt, zal uw arts beslissen of de behandeling met Rebetol wel of niet moet worden aangepast. Bovendien zouden patiënten die **zidovudine** samen met **ribavirine** krijgen in combinatie met **alfa-interferonen**, een verhoogd risico kunnen lopen om bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen. Het gebruik van zidovudine samen met ribavirine in combinatie met alfa-interferonen wordt daarom afgeraden.
 - In verband met de verhoogde kans op lactaatacidose (een ophoping van melkzuur in het lichaam) en pancreatitis, wordt het gebruik van **ribavirine samen met didanosine** afgeraden en dient het gebruik van **ribavirine samen met stavudine** te worden voorkomen.
 - Patiënten met zowel hiv als hepatitis C met een vergevorderde leverziekte die cART krijgen, kunnen een verhoogde kans hebben op een verslechtering van de leverfunctie. Het toevoegen van een behandeling met een alfa-interferon, alleen of in combinatie met ribavirine, kan het risico vergroten in deze subgroep patiënten.

Ter herinnering: lees de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' in de bijsluiters van de andere geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol worden gebruikt voordat u begint met de combinatiebehandeling met dit geneesmiddel.

Zwangerschap en borstvoeding

Als u **zwanger** bent, mag u dit geneesmiddel niet innemen. Dit geneesmiddel kan grote schade aan uw ongeboren baby (embryo) toebrengen.

Zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten moeten **speciale maatregelen** nemen wanneer zij seks hebben en als er een mogelijkheid op een zwangerschap bestaat:

- **Meisje of vrouw** in de vruchtbare leeftijd:

U moet een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 9 maanden nadat de behandeling is gestopt. U moet doeltreffende voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling en tijdens 9 maanden na de laatste dosis. Dit moet worden besproken met uw arts.

- **Mannen:**

U mag geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een **condoom gebruikt**. Dat verkleint de mogelijkheid dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 6 maanden nadat de behandeling is gestopt.

U of uw vrouwelijke partner moet doeltreffende voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met Rebetol en gedurende 6 maanden na het einde van de behandeling. Dit moet worden besproken met uw arts (zie de rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').

Als u een vrouw bent die **borstvoeding** geeft, mag u dit geneesmiddel niet innemen. Stop met het geven van borstvoeding voor u dit geneesmiddel begint in te nemen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel beïnvloedt uw rijvaardigheid of vermogen om machines te gebruiken niet; andere geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol worden gebruikt, kunnen echter wel invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken. U dient daarom niet te rijden en geen werktuigen of machines te gebruiken als u moe, slaperig of verward wordt van de behandeling.

Rebetol harde capsules bevatten lactose

Iedere capsule bevat een kleine hoeveelheid **lactose**.

Als uw arts u heeft verteld dat u **bepaalde suikers niet verdraagt**, overleg dan met uw arts vóór u dit geneesmiddel inneemt.

Rebetol harde capsules bevatten natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Algemene informatie over het innemen van dit geneesmiddel:

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik niet meer dan de aanbevolen dosering en neem het geneesmiddel zolang als voorgeschreven.

Uw arts heeft de juiste dosis van dit geneesmiddel bepaald op basis van uw gewicht of het gewicht van het kind waar u voor zorgt.

Volwassenen

De aanbevolen dosering en behandelingsduur van Rebetol hangen af van het lichaamsgewicht van de patiënt en de geneesmiddelen die in combinatie worden gebruikt.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De dosering voor kinderen ouder dan 3 jaar en jongeren tot 18 jaar hangt af van het lichaamsgewicht van de persoon en de geneesmiddelen die in combinatie worden gebruikt. De aanbevolen dosering van Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b wordt weergegeven in de onderstaande tabel:

Dosering Rebetol gebaseerd op lichaamsgewicht wanneer het wordt gebruikt in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen ouder dan 3 jaar en jongeren tot 18 jaar		
Voor een kind/jongere tot 18 jaar met een gewicht (kg) van	Gebruikelijke dagelijkse dosis Rebetol	Aantal 200 mg capsules
47 - 49	600 mg	1 capsule 's ochtends en 2 capsules 's avonds
50 - 65	800 mg	2 capsules 's ochtends en 2 capsules 's avonds
> 65	Zie de dosis voor volwassenen	

Neem uw voorgeschreven dosis tijdens de maaltijd met water via de mond in. De harde capsules niet fijnkauwen. Voor kinderen en jongeren tot 18 jaar die een harde capsule niet kunnen slikken, is dit geneesmiddel in drankvorm beschikbaar.

Ter herinnering: Dit geneesmiddel dient in combinatie met andere geneesmiddelen te worden gebruikt bij infecties met het hepatitis C-virus. Lees voor de volledige informatie de rubriek 'Hoe gebruikt u dit middel?' in de bijsluiters voor de andere geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol worden gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Licht uw arts of apotheker zo spoedig mogelijk in.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de overgeslagen dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag in of dien deze toe. Als een hele dag voorbij is, raadpleeg dan uw arts. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel in combinatie met andere geneesmiddelen bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Hoewel niet al deze bijwerkingen hoeven op te treden, kunnen ze medische aandacht vereisen als ze optreden.

De bijwerkingen in deze rubriek werden vooral gemeld bij mensen die ribavirine gebruikten samen met geneesmiddelen waar interferon in zit.

Als dit geneesmiddel werd gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor hepatitis C (ook wel 'direct werkende antivirale middelen') in klinische onderzoeken bij volwassenen, waren de meest gemelde bijwerkingen bij dit geneesmiddel: bloedarmoede (te weinig rode bloedcellen uw bloed), misselijkheid, overgeven, zich erg moe voelen en weinig energie hebben, vermoeidheid, slecht slapen, hoesten, moeite met ademen, jeuk en uitslag.

Lees ook de bijsluiters van de andere geneesmiddelen die samen met ribavirine worden gebruikt voor informatie over de bijwerkingen van deze geneesmiddelen.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt tijdens de combinatiebehandeling met andere geneesmiddelen:

- pijn op de borst of aanhoudend hoesten, veranderingen in uw hartslag, flauwte,
- verwardheid, zich depressief voelen, zelfmoordgedachten of agressief gedrag, zelfmoordpoging, gedachten over het bedreigen van het leven van anderen,
- gevoelloosheid of tintelend gevoel,
- slaap-, denk- of concentratieproblemen,
- hevige buikpijn, zwarte of teerachtige stoelgang, bloed in de stoelgang of de urine, pijn laag in de rug of in de zij,
- pijn of moeilijkheden bij het plassen,

- ernstige neusbloedingen,
- koorts of rillingen na een paar weken behandeling,
- stoornissen bij het zien of horen,
- ernstige huiduitslag of roodheid.

De bijwerkingen die gemeld zijn met de combinatie van dit geneesmiddel met een alfa-interferon **bij volwassenen** waren de volgende:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van het aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid en duizeligheid), afname van neutrofielen (waardoor u vatbaarder wordt voor verschillende infecties),
- concentratiestoornissen, zich angstig of nerveus voelen, stemmingswisselingen, zich depressief of prikkelbaar voelen, vermoeidheid, moeite hebben om in slaap te vallen of door te slapen,
- hoest, droge mond, keelontsteking (pijnlijke keel),
- diarree, duizeligheid, koorts, griepachtige verschijnselen, hoofdpijn, misselijkheid, rillingen, virusinfectie, braken, zwakte,
- verlies van eetlust, gewichtsverlies, maagpijn,
- droge huid, irritatie, haaruitval, jeuk, spierpijn, pijnlijke spieren, pijn in gewrichten en spieren, huiduitslag.

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd, waardoor u eerder last van blauwe plekken en spontane bloedingen kunt krijgen, afname van de witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd en infectie helpen tegengaan, verlaging van de schildklieractiviteit (waardoor u zich moe of depressief kunt voelen en uw gevoeligheid voor verkoudheid en andere symptomen kan toenemen), te veel suiker of urinezuur (zoals bij jicht) in het bloed, laag calciumgehalte in het bloed, ernstige bloedarmoede,
- schimmel- of bacteriële infecties, huilen, rusteloosheid, geheugenverlies, verminderd geheugen, nervositeit, abnormaal gedrag, agressief gedrag, boos worden, zich verward voelen, gebrek aan interesse, mentale stoornis, stemmingsveranderingen, ongebruikelijke dromen, zichzelf willen verwonden, zich slaperig voelen, moeilijk slapen, verminderde seksuele lustgevoelens of niet in staat om seks te hebben, vertigo (draaijerig gevoel),
- troebel of abnormaal zicht, irritatie of pijn aan het oog of ooginfectie, droge of tranende ogen, veranderingen in uw gehoor of stem, oorsuizingen, oorinfectie, oorpijn, koortslip (herpes simplex), smaakverandering, smaakverlies, bloedend tandvlees of zweertjes in de mond, brandend gevoel op de tong, pijnlijke tong, ontstoken tandvlees, tandproblemen, migraine, luchtweginfecties, sinusitis, bloedneus, droge hoest, snelle of moeilijke ademhaling, verstopte neus of loopneus, dorst, tandaandoening,
- hartuis (abnormaal hartslaggeluid), pijn op de borst of borstongemak, zich zwak of onwel voelen, overmatig blozen, meer zweten, hitte intolerantie en overmatig zweten, lage of hoge bloeddruk, palpitaties (bonzende hartslag), snelle hartslag,
- opgeblazen gevoel, verstopping (obstipatie), indigestie, winderigheid (flatulentie), toegenomen eetlust, geïrriteerde dikke darm, irritatie van de prostaatklie, geelzucht (gele huid), dunne stoelgang, pijn aan de rechterzijde in de ribstreek, vergroting van de lever, last van de maag, verhoogde behoefte om te plassen, meer plassen dan gebruikelijk, urineweginfectie, abnormale urine,
- pijnlijke, onregelmatige of geen menstruatie, abnormaal hevige en aanhoudende menstruatie, pijnlijke menstruatie, aandoening van de eierstokken of vagina, pijn in de borst, erectieproblemen, afwijkende haartextuur, acne, artritis, blauwe plekken, eczeem (ontstoken, rode, jeukende en droge huid met mogelijk vocht afscheidende wondjes), netelroos, verhoogde of verminderde gevoeligheid voor aanraking, nagelaandoening, spierkramp, gevoelloosheid of tintelend gevoel, pijn aan de ledematen, pijn in de gewrichten, trillende handen, psoriasis, opgezette of gezwollen handen en enkels, overgevoeligheid voor zonlicht, huiduitslag met uitstekende gevlekte wondjes, rode huid of huidafwijking, opgezwollen gezicht, opgezwollen klieren (opgezwollen lymfeknopen), gespannen spieren, tumor (niet-gespecificeerd), wankele gang, vochtgebrek.

Soms gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- horen of zien van dingen die er niet zijn,
- hartaanval, paniekaanval,
- overgevoeligheidsreactie op de medicatie,
- ontsteking van de alvleesklier, pijn in botten, suikerziekte (diabetes mellitus),
- spierzwakte.

Zelden gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- stuipen (convulsies),
- longontsteking,
- reumatoïde artritis, nierproblemen,
- donkere ontlasting of bloed bij de ontlasting, hevige buikpijn,
- sarcoïdose (een ziekte gekenmerkt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, gewrichtspijn en -zwellen, huidbeschadiging en gezwollen klieren),
- ontsteking van de bloedvaten.

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- zelfmoord,
- beroerte (cerebrovasculaire voorvallen).

Niet bekende bijwerkingen (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- gedachten over het bedreigen van het leven van anderen,
- manie (overmatig of onredelijk enthousiasme),
- pericarditis (ontsteking van het hartzakje), pericardiale effusie [ontstaan van vloeistofophoping tussen het pericard (hartzakje) en het hart zelf],
- verkleuring van de tong.

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De bijwerkingen die gemeld zijn bij de combinatie van dit geneesmiddel met een interferon-alfa-2b-product **bij kinderen en jongeren tot 18 jaar** waren de volgende:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van het aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid en duizeligheid), afname van neutrofielen (waardoor u vatbaarder wordt voor verschillende infecties),
- verlaging van de schildklieractiviteit (waardoor u zich moe of depressief kunt voelen en uw gevoeligheid voor kou en andere verschijnselen kan toenemen),
- zich depressief of prikkelbaar voelen, misselijkheid, zich onwel voelen, stemmingswisselingen, vermoeidheid, moeite hebben om in slaap te vallen of door te slapen, virusinfectie, zwakte,
- diarree, duizeligheid, koorts, griepachtige verschijnselen, hoofdpijn, verlies of toename van de eetlust, gewichtsverlies, afname van de groeisnelheid (lengte en gewicht), pijn aan de rechterzijde in de ribstreek, keelontsteking (pijnlijke keel), rillingen, maagpijn, braken,
- droge huid, haaruitval, irritatie, jeuk, spierpijn, pijnlijke spieren, pijn in gewrichten en spieren, huiduitslag.

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd (waardoor u eerder last van blauwe plekken en spontane bloedingen kunt krijgen),
- te veel triglyceriden (soort vetten) in het bloed, te veel urinezuur (zoals bij jicht) in het bloed, verhoging van de schildklieractiviteit (wat nervositeit, hitte-intolerantie en overmatig zweten, gewichtsverlies, palpitaties (bonzende hartslag), beven kan veroorzaken),
- agitatie, boosheid, agressief gedrag, gedragsstoornis, concentratiestoornissen, emotionele instabiliteit, flauwvallen, zich angstig of nerveus voelen, het koud hebben, zich verward voelen, rusteloosheid, zich slaperig voelen, gebrek aan interesse of aandacht, stemmingswisselingen, pijn, niet goed slapen, slaapwandelen, zelfmoordpoging, moeite om in slaap te komen, ongebruikelijke dromen, zichzelf willen verwonden,

- bacteriële infecties, verkoudheid, schimmelinfecties, abnormaal zicht, droge of tranende ogen, oorinfectie, irritatie of pijn aan het oog of ooginfectie, smaakverandering, veranderingen in uw stem, koortsblaasjes, hoest, ontstoken tandvlees, bloedneus, neusirritatie, mondpijn, keelontsteking (pijnlijke keel), snelle ademhaling, luchtweginfecties, scheurtjes op de lippen en kloofjes in de mondhoeken, kortademigheid, sinusitis, niezen, zweertjes in de mond, pijnlijke tong, verstopte neus of loopneus, keelpijn, tandpijn, tandabces, tandaandoening, vertigo (draaierig gevoel), zwakte,
- pijn op de borst, overmatig blozen, palpitaties (bonzende hartslag), snelle hartslag,
- abnormale leverfunctie,
- zure oprispingen, rugpijn, bedplassen, verstopping (obstipatie), maag-, slokdarm-, of endeldarmstoornissen, incontinentie, verhoogde eetlust, ontsteking van het maag- en darmvlies, misselijkheid, dunne stoelgang,
- moeilijkheden bij het plassen, urineweginfectie,
- pijnlijke, onregelmatige of geen menstruatie, abnormaal hevige en aanhoudende menstruatie, aandoening van de vagina, ontsteking van de vagina, pijn aan de teelballen, ontwikkeling van mannelijke lichaamstrekken,
- acne, blauwe plekken, eczeem (ontstoken, rode, jeukende en droge huid met mogelijk vochtafscheidende wondjes), verhoogde of verminderde gevoeligheid voor aanraking, meer zweten, toegenomen spierbewegingen, gevoelige spieren, pijnlijke ledematen, nagelaandoening, gevoelloosheid of tintelend gevoel, bleke huid, huiduitslag met uitstekende gevlekte wondjes, trillende handen, rode huid of huidafwijking, huidverkleuring, overgevoeligheid van de huid voor zonlicht, huidwond, zwelling door ophoping van een teveel aan vocht, opgezwollen klieren (opgezwollen lymfeknopen), beven, tumor (niet-gespecificeerd).

Soms gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- abnormaal gedrag, emotionele stoornis, angst, nachtmerries,
- bloeding van het slijmvlies waarmee de binnenkant van de oogleden is bekleed, wazig zien, slaperigheid, lichtintolerantie, jeukende ogen, aangezichtspijn, ontstoken tandvlees,
- vervelend gevoel op de borst, moeite met ademen, longinfectie, vervelend gevoel in de neus, longontsteking, piepende ademhaling,
- lage bloeddruk,
- vergroting van de lever,
- pijnlijke menstruatie,
- jeuk in het anale gebied (draadwormen of ascariden), uitslag met blaasjes (gordelroos), verminderde gevoeligheid voor aanraking, spiertrillingen, pijn in de huid, bleekheid, schilfering van de huid, roodheid, zwelling.

De poging zichzelf te willen verwonden is ook gemeld bij volwassenen, kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Dit geneesmiddel in combinatie met een alfa-interferon kan ook de volgende bijwerkingen veroorzaken:

- aplastische anemie, *pure red cell aplasia* (een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd); dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de verschijnselen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn,
- wanen,
- bovenste en onderste luchtweginfectie,
- ontsteking van de alveesklier (pancreatitis), ernstige huiduitslag die gepaard kan gaan met blaasjes in de mond, neus, ogen en andere slijmvliezen (multiform erytheem, Stevens-Johnsonsyndroom), toxische epidermale necrolyse (blaren en vervelling van de bovenlaag van de huid).

Ook de volgende bijwerkingen zijn gemeld bij combinatiebehandeling met dit geneesmiddel en een alfa-interferonproduct:

- abnormale gedachten, het horen of zien van dingen die er niet zijn, veranderde mentale toestand, verwardheid,

- angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel, wat moeite met slikken of ademen kan veroorzaken),
- het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast),
- vernauwing van de luchtwegen en anafylaxie (een ernstige algemene allergische reactie), constante hoest,
- oogproblemen waaronder beschadiging van het netvlies, obstructie van de slagader van het netvlies, ontsteking van de oogzenuw, zwelling van het oog, witte vlekjes op het netvlies,
- gezwollen onderbuik, brandend maagzuur, moeilijke of pijnlijke stoelgang,
- acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), blauwe plekken, ernstige pijn in een ledemaat, pijn in het been of de dij, verminderde beweeglijkheid van de gewrichten, stijfheid, sarcoidose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren).

Dit geneesmiddel in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b kan ook leiden tot:

- donkere, troebele of abnormaal gekleurde urine,
- moeite met ademen, veranderingen in uw hartslag, pijn op de borst, pijn in de linkerarm, kaakpijn,
- bewustzijnsverlies,
- verlamming, afhangen of verslappen van de gezichtsspieren, verminderde gevoeligheid voor aanraking,
- verminderd gezichtsvermogen.

Als u één of meer van deze bijwerkingen heeft, moet u of degene die u verzorgt onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Als u een **volwassen patiënt bent die gelijktijdig met HCV/hiv besmet is, en hiv-remmers krijgt**, kan de toediening van dit geneesmiddel en peginterferon-alfa uw risico op een verslechterende leverfunctie (cART) en uw risico op lactatacidose, leverfalen en de ontwikkeling van bloedafwijkingen (afname van het aantal rode bloedcellen die zuurstof vervoeren, bepaalde witte bloedcellen die infectie tegengaan, en cellen die het bloed stollen, bloedplaatjes genaamd) (NRTI) verhogen.

Bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en cART krijgen, zijn de volgende andere bijwerkingen voorgekomen bij de combinatie van Rebetol harde capsules met peginterferon-alfa-2b (niet hierboven weergegeven onder de bijwerkingen bij volwassenen):

- verminderde eetlust,
- rugpijn,
- verlaagde CD4-lymfocyten,
- verstoorde vetstofwisseling,
- hepatitis,
- pijn aan de ledematen,
- orale candidiase (spruw),
- verschillende afwijkingen van de laboratoriumwaarden in het bloed.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet zonder advies van uw arts of apotheker als u een verandering van het uiterlijk van de harde capsules bemerkt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ribavirine 200 mg.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat (40 mg), natriumcrosarmellose, magnesiumstearaat. De capsulehuls bevat gelatine, titaandioxide (E 171). De bedrukking op de capsulehuls bevat schellak, propyleenglycol (E 1520), ammoniumhydroxide, indigotine (E132).

Hoe ziet Rebetol eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een witte, ondoorzichtige, harde capsule bedrukt met blauwe inkt.

Dit geneesmiddel is verkrijgbaar in verschillende verpakkingsgrootten met 84, 112, 140 of 168 capsules van 200 mg om door te slikken.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Uw arts zal de verpakkingsgrootte voorschrijven die voor u het beste is.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

Latvia

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)

Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rebetol 40 mg/ml drank ribavirine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rebetol en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Deze bijsluiter bevat informatie voor pediatrische patiënten (kinderen of jongeren van 3 tot 18 jaar) of voor hun ouders of verzorgers.

1. Wat is Rebetol en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rebetol bevat de werkzame stof ribavirine. Dit geneesmiddel stopt de vermenigvuldiging van het hepatitis C-virus. Dit geneesmiddel mag niet alleen worden gebruikt.

De combinatie van Rebetol met andere geneesmiddelen wordt gebruikt om patiënten met chronische hepatitis C (HCV) te behandelen.

Rebetol kan gebruikt worden bij pediatrische patiënten (kinderen van 3 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar) die niet eerder behandeld zijn en geen ernstige leverziekte hebben.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de onderstaande punten op u of het kind waar u voor zorgt, van toepassing is.

Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met **uw arts** of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **zwanger of van plan zwanger te worden** (zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding').
- U geeft **borstvoeding**.
- U heeft ernstige **hartproblemen** gehad gedurende de afgelopen 6 maanden.
- U heeft een **bloedaandoening**, zoals bloedarmoede (lage bloedwaarden), thalassemie, sikkelcelanemie.

Ter herinnering: lees de rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?' in de bijsluiter van de andere geneesmiddelen die u in combinatie met dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er zijn verschillende ernstige bijwerkingen met betrekking tot de combinatiebehandeling van ribavirine met (peg)interferon alfa. Deze zijn onder andere:

- Psychische effecten en effecten op het centrale zenuwstelsel (zoals depressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging en agressief gedrag, enzovoort). Zorg ervoor dat u met spoed hulp zoekt als u merkt dat u depressief wordt of zelfmoordgedachten krijgt of dat uw gedrag verandert. U kunt overwegen om een familielid of een goede vriend te vragen om u te helpen om alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag
- Ernstige oogandoeningen
- Tand- en periodontiumaandoeningen: Tand- en periodontium(tandvles)aandoeningen zijn gemeld bij patiënten die Rebetol in combinatie met (peg)interferon-alfa-2b kregen. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als u deze reactie heeft, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt
- Het niet kunnen bereiken van de volwassen lichaamslengte bij kinderen en jongeren tot 18 jaar
- Verhoogde hormonen met betrekking tot uw schildklier (TSH) bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Als u voor een kind zorgt en uw arts besluit om combinatiebehandeling met peginterferon alfa-2b of interferon alfa-2b niet uit te stellen tot de volwassenheid, is het belangrijk om te weten dat deze combinatiebehandeling een remming van de groei veroorzaakt die onomkeerbaar kan zijn bij sommige patiënten.

Daarnaast zijn deze voorvallen voorgekomen bij patiënten die Rebetol gebruiken:

Hemolyse: Rebetol kan een afbraak van de rode bloedcellen veroorzaken met als gevolg bloedarmoede die uw hartfunctie kan verminderen of de verschijnselen van hart- en vaatziekten kan verergeren.

Pancytopenie: Rebetol kan een vermindering veroorzaken in het aantal bloedplaatjes en rode en witte bloedcellen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met peginterferon.

Er zullen **standaard bloedonderzoeken** plaatsvinden om uw bloedwaarden en uw nier- en leverfunctie te controleren.

- Bloedonderzoek zal regelmatig uitgevoerd worden zodat uw arts kan nagaan of de behandeling werkt.
- Afhankelijk van de resultaten van deze testen kan uw arts het aantal harde capsules dat u of het kind waar u voor zorgt inneemt veranderen/aanpassen, een andere verpakkingsgrootte van dit geneesmiddel voorschrijven en/of de behandelingsduur aanpassen.
- Als u ernstige nier- of leverproblemen heeft of ontwikkelt, zal deze behandeling gestopt worden.

Zoek **onmiddellijk** medische hulp als u verschijnselen van een ernstige allergische reactie ontwikkelt (zoals moeilijkheden met ademen, piepende ademhaling of netelroos) terwijl u deze behandeling krijgt.

Vertel uw arts als u, of het kind waar u voor zorgt:

- een vrouw bent die **kinderen kan krijgen** (zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding').
- een **man** bent wiens vrouwelijke partner kinderen kan krijgen (zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding').
- een **hartaandoening** heeft gehad of een hartziekte heeft.
- een andere **leveraandoening** heeft naast een hepatitis C-infectie
- **nierproblemen** heeft.

- **hiv (humaan immunodeficiëntievirus)** heeft of ooit andere problemen heeft gehad met uw immuunsysteem.

Zie de bijsluiter van (peg)interferon alfa voor gedetailleerde informatie over deze veiligheidsproblemen.

Ter herinnering: lees de rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?' in de bijsluiter van de andere geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Rebetol voordat u met de combinatiebehandeling begint.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of het kind waar u voor zorgt naast Rebetol nog de hieronder genoemde andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het gaat om de volgende geneesmiddelen:

- azathioprine is een geneesmiddel dat uw immuunsysteem onderdrukt. Gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met Rebetol kan het risico op het ontwikkelen van ernstige bloedafwijkingen verhogen.
- een humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-remmer – [nucleoside reverse transcriptase remmer (**NRTI**), en/of gecombineerde anti-retrovirale therapie (**cART**):
 - Het gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met alfa-interferon en een hiv-remmer kan de kans vergroten op lactaatacidose, leverfalen en het ontstaan van bloedafwijkingen (vermindering van het aantal rode bloedcellen, die zuurstof vervoeren, bepaalde witte bloedcellen die infecties bestrijden en bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd).
 - Wat betreft **zidovudine** of **stavudine** is het niet zeker of dit geneesmiddel de werking van deze geneesmiddelen zal veranderen. Daarom zal uw bloed regelmatig onderzocht worden om zeker te zijn dat de hiv-infectie niet erger wordt. Als de infectie erger wordt, zal uw arts beslissen of uw behandeling met Rebetol wel of niet moet worden aangepast. Bovendien zouden patiënten die **zidovudine** samen met **ribavirine** krijgen in combinatie **met alfa-interferonen**, een verhoogd risico kunnen lopen om bloedaarmoede (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen. Het gebruik van zidovudine samen met ribavirine in combinatie met alfa-interferonen wordt daarom afgeraden.
 - In verband met de verhoogde kans op lactaatacidose (een ophoping van melkzuur in het lichaam) en pancreatitis, wordt het gebruik van **ribavirine samen met didanosine** afgeraden en dient het gebruik van **ribavirine samen met stavudine** te worden voorkomen.
 - Patiënten met zowel hiv als hepatitis C met een vergevorderde leverziekte die cART krijgen, kunnen een verhoogde kans hebben op een verslechtering van de leverfunctie. Het toevoegen van een behandeling met een alfa-interferon, alleen of in combinatie met ribavirine, kan het risico vergroten in deze subgroep patiënten.

Ter herinnering: lees de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' in de bijsluiter van de andere geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol worden gebruikt voordat u begint met de combinatiebehandeling met dit geneesmiddel.

Zwangerschap en borstvoeding

Als u **zwanger** bent, mag u dit geneesmiddel niet innemen. Dit geneesmiddel kan grote schade aan uw ongeboren baby (embryo) toebrengen.

Zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten moeten **speciale maatregelen** nemen wanneer zij seks hebben als er een mogelijkheid op een zwangerschap bestaat:

- **Meisje of vrouw** in de vruchtbare leeftijd:
 - U moet een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling, en gedurende 9 maanden nadat de

behandeling is gestopt. U moet doeltreffende voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling en tijdens 9 maanden na de laatste dosis. Dit moet worden besproken met uw arts.

- **Mannen:**

U mag geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een **condoom gebruikt**. Dat verkleint de mogelijkheid dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 6 maanden nadat de behandeling is gestopt.

U of uw vrouwelijke partner moet doeltreffende voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens uw behandeling met Rebetol en gedurende 6 maanden na het einde van de behandeling. Dit moet worden besproken met uw arts (zie de rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').

Als u een vrouw bent die **borstvoeding** geeft, mag u dit geneesmiddel niet innemen. Stop met het geven van borstvoeding voor u dit geneesmiddel begint in te nemen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel beïnvloedt uw rijvaardigheid of vermogen om machines te gebruiken niet; andere geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol worden gebruikt kunnen echter wel invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken. U dient daarom niet te rijden en geen werktuigen of machines te gebruiken als u moe, slaperig of verward wordt van de behandeling.

Rebetol bevat benzylalcohol (E 1519)

Dit middel bevat 0,5 mg benzylalcohol per ml.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u een lever- of nierziekte heeft. Dit is omdat grote hoeveelheden benzylalcohol zich in uw lichaam kunnen opstapelen/ophopen en bijwerkingen kunnen veroorzaken (dit heet 'metabole acidose').

Rebetol bevat propyleenglycol (E 1520)

Dit middel bevat 100,3 mg propyleenglycol per ml.

Rebetol bevat natrium

Dit middel bevat 23,8 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per dagelijkse dosis. Dit komt overeen met 1,19 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Rebetol bevat natriumbenzoaat (E 211)

Dit middel bevat 1 mg natriumbenzoaat per ml.

Rebetol bevat sorbitol (E 420)

Dit middel bevat 142 mg sorbitol per ml. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u of uw kind heeft verteld dat u sommige suikers niet verdraagt of als u erfelijke fructose-intolerantie (HFI, een zeldzame genetische afwijking waarbij een persoon fructose niet kan afbreken) heeft, moet u uw arts raadplegen voordat u of uw kind dit geneesmiddel neemt of toegediend krijgt.

Rebetol bevat sucrose

Als uw arts u heeft verteld dat u **bepaalde suikers niet verdraagt**, overleg dan met uw arts vóór u dit geneesmiddel inneemt. Sucrose kan schadelijk zijn voor de tanden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Algemene informatie over het innemen van dit geneesmiddel:

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik niet meer dan de aanbevolen dosering en neem het geneesmiddel zolang als voorgeschreven.

Uw arts heeft de juiste dosis van dit geneesmiddel bepaald op basis van uw gewicht of het gewicht van het kind waar u voor zorgt.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De dosering voor kinderen ouder dan 3 jaar en jongeren tot 18 jaar hangt af van het lichaamsgewicht van de persoon en de geneesmiddelen die in combinatie worden gebruikt. De aanbevolen dosering van Rebetol in combinatie met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b wordt weergegeven in de onderstaande tabel:

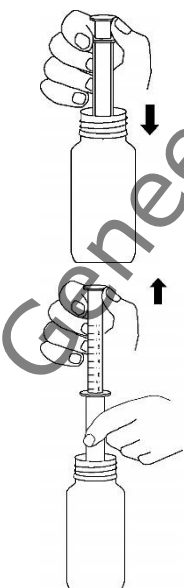
Gebruikelijke dosering Rebetol drank bij gebruik met interferon-alfa-2b of peginterferon-alfa-2b bij kinderen ouder dan 3 jaar en jongeren tot 18 jaar		
Als de patiënt zoveel kg weegt	Meet en geef deze dosis	
	Ochtenddos	Avonddos
10-12	2 ml	2 ml
13-14	3 ml	2 ml
15-17	3 ml	3 ml
18-20	4 ml	3 ml
21-22	4 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. Afmeten:

U kunt de dosis afmeten met de bijgeleverde doseerspuit voor orale toediening.

De plastic doseerspuit voor orale toediening bestaat uit twee delen, een ondoorzichtig reservoir en een witte zuiger die in het reservoir past.

De zuiger is gemarkeerd met een schaalverdeling per 0,5 ml die gaat van 1,5 ml (helemaal bovenaan de zuiger) tot 10 ml.



A. Steek de volledige doseerspuit in de fles met Rebetol drank.

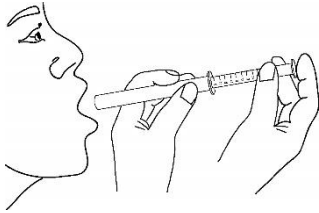
B. Terwijl u het uiteinde in de vloeistof houdt, trekt u de zuiger op. Zodra de spuit zich vult met de oplossing, zal u de markering van het aantal ml op de zuiger zien stijgen, zoals 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml, etc.

Ter herinnering: het is mogelijk dat uw arts de hoeveelheid heeft aangepast op basis van uw laatste onderzoeksuitslagen.

C. Trek de zuiger op totdat u het juiste aantal ml voor de dosis die u aan het afmeten bent, kan aflezen.

D. Neem de spuit voor orale toediening uit de fles en controleer of de juiste hoeveelheid in de bodem van de spuit aanwezig is. Als u te veel of te weinig heeft, probeer dan opnieuw tot u de juiste hoeveelheid heeft.

2. Toedienen:

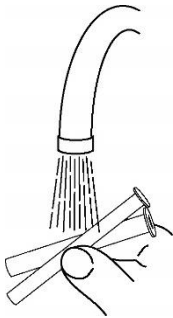


Probeer ervoor te zorgen dat de spuit voor orale toediening de binnenkant van de mond niet raakt.

Breng de spuit naar uw mond en geef de dosis vrij in uw mond (of de mond van de patiënt waar u voor zorgt) door de zuiger in te drukken.

Slik de dosis in.

3. Afspoelen:



Als de spuit toch de binnenkant van de mond heeft geraakt, spoel de spuit dan af met water vóór u deze terug in de fles steekt.

De spuit moet na elk gebruik worden afgespoeld met water om kleverigheid te vermijden.

4. Inname van de volledige hoeveelheid geneesmiddel:

Neem de voorgeschreven dosis in of dien ze toe via de mond 's morgens en 's avonds, tijdens de maaltijd.

Ter herinnering: Dit geneesmiddel dient in combinatie met andere geneesmiddelen te worden gebruikt bij infecties met het hepatitis C-virus. Lees voor de volledige informatie de rubriek 'Hoe gebruikt u dit middel?' in de bijsluiters voor de andere geneesmiddelen die in combinatie met Rebetol worden gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Licht uw arts of apotheker zo spoedig mogelijk in.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de overgeslagen dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag in of dien deze toe. Als een hele dag voorbij is, raadpleeg dan uw arts. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel in combinatie met andere geneesmiddelen bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Hoewel niet al deze bijwerkingen hoeven op te treden, kunnen ze medische aandacht vereisen als ze optreden.

De bijwerkingen in deze rubriek werden vooral gemeld bij mensen die ribavirine gebruikten samen met geneesmiddelen waar interferon in zit.

Lees ook de bijsluiters van de andere geneesmiddelen die samen met ribavirine worden gebruikt voor informatie over de bijwerkingen van deze geneesmiddelen.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt tijdens de combinatiebehandeling met andere geneesmiddelen:

- pijn op de borst of aanhoudend hoesten, veranderingen in uw hartslag, flauwte,

- verwardheid, zich depressief voelen, zelfmoordgedachten of agressief gedrag, zelfmoordpoging, gedachten over het bedreigen van het leven van anderen,
- gevoelloosheid of tintelend gevoel,
- slaap-, denk- of concentratieproblemen,
- hevige buikpijn, zwarte of teerachtige stoelgang, bloed in de stoelgang of de urine, pijn laag in de rug of in de zij,
- pijn of moeilijkheden bij het plassen,
- ernstige neusbloedingen,
- koorts of rillingen na een paar weken behandeling,
- stoornissen bij het zien of horen,
- ernstige huiduitslag of roodheid.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De bijwerkingen die gemeld zijn bij de combinatie van dit geneesmiddel met een interferon-alfa-2b bij **kinderen en jongeren tot 18 jaar** waren de volgende:

Zeer vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van het aantal rode bloedcellen (wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid en duizeligheid), afname van neutrofielen (waardoor u vatbaarder wordt voor verschillende infecties),
- verlaging van de schildklieractiviteit (waardoor u zich moe of depressief kunt voelen en uw gevoeligheid voor kou en andere verschijnselen kan toenemen),
- zich depressief of prikkelbaar voelen, misselijkheid, zich onwel voelen, stemmingswisselingen, vermoeidheid, moeite hebben om in slaap te vallen of door te slapen, virusinfectie, zwakte, diarree, duizeligheid, koorts, griepachtige verschijnselen, hoofdpijn, verlies of toename van de eetlust, gewichtsverlies, afname van de groeisnelheid (lengte en gewicht), pijn aan de rechterzijde in de ribstreek, keelontsteking (pijnlijke keel), rillingen, maagpijn, braken,
- droge huid, haaruitval, irritatie, jeuk, spierpijn, pijnlijke spieren, pijn in gewrichten en spieren, huiduitslag.

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van bloedstollingscellen, die plaatjes worden genoemd (waardoor u eerder last van blauwe plekken en spontane bloedingen kunt krijgen),
- te veel triglyceriden (soort vetten) in het bloed, te veel urinezuur (zoals bij jicht) in het bloed, verhoging van de schildklieractiviteit (wat nervositeit, hitte-intolerantie en overmatig zweten, gewichtsverlies, palpitations (bonzende hartslag), beven kan veroorzaken),
- agitatie, boosheid, agressief gedrag, gedragsstoornis, concentratiestoornissen, emotionele instabiliteit, flauwvallen, zich angstig of nerveus voelen, het koud hebben, zich verward voelen, rusteloosheid, zich slaperig voelen, gebrek aan interesse of aandacht, stemmingswisselingen, pijn, niet goed slapen, slaapwandelen, zelfmoordpoging, moeite om in slaap te komen, ongebruikelijke dromen, zichzelf willen verwonden,
- bacteriële infecties, verkoudheid, schimmelinfecties, abnormaal zicht, droge of tranende ogen, oorinfectie, irritatie of pijn aan het oog of ooginfectie, smaakverandering, veranderingen in uw stem, koortsblaasjes, hoest, ontstoken tandvlees, bloedneus, neusirritatie, mondpijn, keelontsteking (pijnlijke keel), snelle ademhaling, luchtweginfecties, scheurtjes op de lippen en kloofjes in de mondhoeken, kortademigheid, sinusitis, niezen, zweertjes in de mond, pijnlijke tong, verstopte neus of loopneus, keelpijn, tandpijn, tandabces, tandaandoening, vertigo (draaiërig gevoel), zwakte,
- pijn op de borst, overmatig blozen, palpitations (bonzende hartslag), snelle hartslag,
- abnormale leverfunctie, zure oprispingen, rugpijn, bedplassen, verstopping (obstipatie), maag-, slokdarm-, of endeldarmstoornissen, incontinentie, verhoogde eetlust, ontsteking van het maag- en darmvlies, misselijkheid, dunne stoelgang,
- moeilijkheden bij het plassen, urineweginfectie,
- pijnlijke, onregelmatige of geen menstruatie, abnormaal hevige en aanhoudende menstruatie, aandoening van de vagina, ontsteking van de vagina, pijn aan de teelballen, ontwikkeling van mannelijke lichaamstrekken,

- acne, blauwe plekken, eczeem (ontstoken, rode, jeukende en droge huid met mogelijk vocht afscheidende wondjes), verhoogde of verminderde gevoeligheid voor aanraking, meer zweten, toegenomen spierbewegingen, gevoelige spieren, pijnlijke ledematen, nagelaandoening, gevoelloosheid of tintelend gevoel, bleke huid, huiduitslag met uitstekende gevlekte wondjes, trillende handen, rode huid of huidafwijking, huidverkleuring, overgevoeligheid van de huid voor zonlicht, huidwond, zwelling door ophoping van een teveel aan vocht, opgezwollen klieren (opgezwollen lymfeknopen), beven, tumor (niet-gespecificeerd).

Soms gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- abnormaal gedrag, emotionele stoornis, angst, nachtmerries,
- bloeding van het slijmvlies waarmee de binnenkant van de oogleden is bekleed, wazig zien, slaperigheid, lichtintolerantie, jeukende ogen, aangezichtspijn,
- vervelend gevoel op de borst, moeite met ademen, longinfectie, vervelend gevoel in de neus, longontsteking, piepende ademhaling,
- lage bloeddruk,
- vergroting van de lever,
- pijnlijke menstruatie,
- jeuk in het anale gebied (draadwormen of ascariden), uitslag met blaasjes (gordelroos), verminderde gevoeligheid voor aanraking, spiertrillingen, pijn in de huid, bleekheid, schilfering van de huid, roodheid, zwelling.

Volwassenen

Rebetol in combinatie met direct werkende antivirale middelen:

Als dit geneesmiddel werd gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor hepatitis C (ook wel 'direct werkende antivirale middelen') in klinische onderzoeken bij volwassenen, waren de meest gemelde bijwerkingen bij dit geneesmiddel: bloedarmoede (te weinig rode bloedcellen uw bloed), misselijkheid, overgeven, zich erg moe voelen en weinig energie hebben, vermoeidheid, slecht slapen, hoesten, moeite met ademen, jeuk en uitslag.

De bijkomende *bijwerkingen* die optraden bij de combinatie van dit middel met een alfa-interferon **bij volwassenen maar niet bij kinderen** waren de volgende:

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- verlaging van bepaalde witte bloedcellen (leukocyten) die infecties bestrijden, te veel suiker in het bloed, laag calciumgehalte in het bloed,
- geheugenverlies, huilen, bloedend tandvlees, zich zwak voelen, boosheid, verminderd geheugen, mentale stoornis,
- hartuis (abnormaal hartslaggeluid), moeilijke ademhaling, lage of hoge bloeddruk,
- wazig zien, veranderingen in uw gehoor, oorsuizingen, oorpijn, opgeblazen gevoel, brandend gevoel op de tong, smaakverandering, smaakverlies, droge mond, migraine, droge hoest, dorst,
- abnormale urine, meer plassen dan gebruikelijk,
- geïrriteerde dikke darm, irritatie van de prostaatklief, winderigheid (flatulentie),
- geelzucht (gele huid),
- aandoening van de eierstokken, pijn in de borst, verminderde seksuele lustgevoelens of niet in staat om seks te hebben, erectieproblemen,
- afwijkende haarstructuur, artritis, psoriasis, spierkramp, opgezette of gezwollen handen en enkels, gezwollen gezicht, wankele gang, vochtgebrek.

Soms gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- horen of zien van dingen die er niet zijn,
- hartaanval, paniekaanval,
- overgevoeligheidsreactie op de medicatie,
- ontsteking van de alveesklief, pijn in botten, suikerziekte (diabetes mellitus),
- spierzwakte.

Zelden gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- stuipen (convulsies),

- longontsteking,
- reumatoïde artritis, nierproblemen,
- donkere ontlasting of bloed bij de ontlasting, hevige buikpijn,
- sarcoïdose (een ziekte gekenmerkt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, gewrichtspijn en -zwellen, huidbeschadiging en gezwollen klieren),
- ontsteking van de bloedvaten.

Zeer zelden gemelde bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- zelfmoord,
- beroerte (cerebrovasculaire voorvallen).

Niet bekende bijwerkingen (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- gedachten over het bedreigen van het leven van anderen,
- manie (overmatig of onredelijk enthousiasme),
- pericarditis (ontsteking van het hartzakje), pericardiale effusie [ontstaan van vloeistofophoping tussen het pericard (hartzakje) en het hart zelf],
- verkleuring van de tong.

De poging zichzelf te willen verwonden is ook gemeld bij volwassenen, kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Dit geneesmiddel in combinatie met een alfa-interferon kan ook de volgende bijwerkingen veroorzaken:

- aplastische anemie, *pure red cell aplasia* (een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd); dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de symptomen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn,
- wanen,
- bovenste en onderste luchtweginfectie,
- ontsteking van de alveesklier (pancreatitis),
- ernstige huiduitslag die gepaard kan gaan met blaasjes in de mond, neus, ogen en andere slijmvliezen (multiform erytheem, Stevens-Johnsonsyndroom), toxische epidermale necrolyse (blaren en vervelling van de bovenlaag van de huid).

Ook de volgende bijwerkingen zijn gemeld bij combinatiebehandeling met dit geneesmiddel en een alfa-interferonproduct:

- abnormale gedachten, het horen of zien van dingen die er niet zijn, veranderde mentale toestand, verwardheid,
- angio-oedeem (het opzwellen van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel, wat moeite met slikken of ademen kan veroorzaken),
- het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast),
- vernauwing van de luchtwegen en anafylaxie (een ernstige algemene allergische reactie), constante hoest,
- oogproblemen waaronder beschadiging van het netvlies, obstructie van de slagader van het netvlies, ontsteking van de oogzenuw, zwelling van het oog, witte vlekjes op het netvlies,
- gezwollen onderbuik, brandend maagzuur, moeilijke of pijnlijke stoelgang,
- acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), blauwe plekken, ernstige pijn in een ledemaat, pijn in het been of de dij, verminderde beweeglijkheid van de gewrichten, stijfheid, sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren).

Dit geneesmiddel in combinatie met peginterferon-alfa-2b of interferon-alfa-2b kan ook leiden tot:

- donkere, troebele of abnormaal gekleurde urine,
- moeite met ademen, veranderingen in uw hartslag, pijn op de borst, pijn in de linkerarm, kaakpijn,
- bewustzijnsverlies,

- verlamming, afhangen, of verslappen van de gezichtsspieren, verminderde gevoeligheid voor aanraking,
- verminderd gezichtsvermogen.

Als u één of meer van deze bijwerkingen heeft, moet u of diegene die u verzorgt onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. De drank uiterlijk tot 1 maand na opening van de fles gebruiken.

Bewaren beneden 30 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet zonder advies van uw arts of apotheker als u een verandering van het uiterlijk van de oplossing bemerkt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ribavirine 40 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumcitraat, watervrij citroenzuur, natriumbenzoaat (E 211), glycerol, sucrose, vloeibare sorbitol (kristalliserend) (E 420), propyleenglycol (E 1520), gezuiverd water, natuurlijke en kunstmatige kauwgomsmakstof die benzylalcohol (E 1519) en propyleenglycol bevat.

Hoe ziet Rebetol eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Deze drank wordt verpakt in amberkleurige glazen flessen van 118 ml die 100 ml drank bevatten. Een doseerspuit van 10 ml voor orale toediening wordt geleverd om de dosis te meten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Latvia

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.