

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebetol 200 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 200 mg ribavirin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 40 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel)

Hvite, opake og stemplet med blått blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rebetol er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Rebetol er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos pediatriske pasienter (barn fra 3 år og ungdom) som tidligere ikke er behandlet og som ikke har leverdekompenasjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av kronisk hepatitt C.

Dosering

Rebetol må brukes i kombinasjonbehandling som beskrevet i pkt. 4.1.

Se korresponderende preparatomtale (SPC) for legemidlet brukt i kombinasjon med Rebetol for ytterligere informasjon om forskrivning av det produktet og for ytterligere doseringsanbefalinger ved samtidig bruk av Rebetol.

Rebetol-kapsler skal gis peroralt hver dag fordelt på to doser (morgen og kveld) samtidig med mat.

Voksne

Anbefalt dose og varighet av Rebetol er basert på pasientens vekt og legemiddel brukt i kombinasjon. Se korresponderende SPC for legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol.

I tilfeller hvor ingen spesifikk doseanbefaling er gitt, bør følgende dosering brukes:

Pasientvekt: < 75 kg = 1000 mg og > 75 kg = 1200 mg.

Pediatrisk populasjon

Ingen data er tilgjengelige for barn under 3 år.

Merk: For pasienter som veier < 47 kg, eller som ikke kan svelge kapsler, se SPC for Rebetol 40 mg/ml mikstur, oppløsning.

Dosering av Rebetol til barn og ungdom bestemmes ut ifra pasientens kroppsvekt. Som eksempel er dosering basert på kroppsvekt ved bruk sammen med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b vist i **tabell 1**. Se korresponderende SPC for produktene som brukes i kombinasjon med Rebetol da noen kombinasjonsregimer ikke følger doseringsanbefalingen for Rebetol gitt i **tabell 1**.

Tabell 1 Rebetol-dose basert på kroppsvekt ved bruk i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b hos pediatrike pasienter.		
Pasientens vekt (kg)	Daglig Rebetol-dose	Antall 200 mg kapsler
47 – 49	600 mg	3 kapsler ^a
50 – 65	800 mg	4 kapsler ^b
> 65	Se doseanbefalinger for voksne	

^a1 morgen 2 kveld

^b2 morgen, 2 kveld

Dosejustering ved bivirkninger

Dosejustering hos voksne

Dosereduksjon av Rebetol avhenger av startdosen med Rebetol, som er avhengig av legemidlet som brukes i kombinasjon med Rebetol.

Dersom en pasient opplever en alvorlig bivirkning potensielt relatert til Rebetol, bør Rebetoldosen justeres eller seponeres inntil bivirkningen avtar eller reduseres i alvorlighetsgrad, dersom dette er hensiktsmessig.

Tabell 2 gir retningslinjer for dosejustering og seponering basert på pasientens hemoglobinkonsentrasjon, hjertestatus og indirekte bilirubinkonsentrasjon.

Tabell 2 Håndtering av bivirkninger		
Laboratorieverdier	Reduser Rebetol-dose* dersom:	Seponer Rebetol dersom:
Hemoglobin hos pasienter uten hjertesykdom	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin: Pasienter med stabil hjertesykdom i anamnesen	≥ 2 g/dl reduksjon i hemoglobin i løpet av enhver 4 ukersperiode under behandlingen (permanent dosereduksjon)	< 12 g/dl selv etter 4 uker med dosereduksjon
Bilirubin – indirekte	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (voksne)

* For pasienter som får en dose på 1000 mg (< 75 kg) eller 1200 mg (> 75 kg), bør Rebetol-dosen reduseres til 600 mg/dag (gitt som én 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om kvelden). Hvis abnormaliteten reverseres, kan Rebetol startes opp igjen med 600 mg daglig, og videre økes til 800 mg daglig etter vurdering av den behandlende legen.

Tilbakevending til høyere doser er imidlertid ikke anbefalt.

For pasienter som får en dose på 800 mg (< 65 kg), 1000 mg (65–80 kg), 1200 mg (81–105 kg) eller 1400 mg (> 105 kg), er første dosereduksjon av Rebetol på 200 mg/dag (utenom hos pasienter som får 1400 mg, der dosereduksjonen bør være på 400 mg/dag). Dersom det er nødvendig, er andre dosereduksjon av Rebetol på ytterligere 200 mg/dag. Pasienter med Rebetol-dose redusert til 600 mg daglig skal ta én 200 mg kapsel om morgenen og to 200 mg kapsler om kvelden.

I tilfeller med alvorlige bivirkninger potensielt relatert til legemidler brukt i kombinasjon med Rebetol, se korresponderende SPC for disse legemidlene ettersom noen kombinasjonsregimer ikke følger dosejusteringen og/eller retningslinjene for seponering av Rebetol som beskrevet i **tabell 2**.

Dosejustering hos pediatrike pasienter

Dosereduksjon hos barn uten hjertesykdom følger de samme retningslinjene som for voksne pasienter uten hjertesykdom vedrørende hemoglobinnivåer (**tabell 2**).

Det finnes ingen data for pediatriske pasienter med hjertesykdom (se pkt. 4.4).

Tabell 3 gir retningslinjer for seponering basert på pasientens indirekte bilirubinkonsentrasjon.

Tabell 3 Håndtering av bivirkninger	
Laboratorieverdier	Seponer Rebetol dersom:
Bilirubin – indirekte	> 5 mg/dl (i > 4 uker) (barn og ungdom behandlet med interferon alfa-2b), eller > 4 mg/dl (i > 4 uker) (barn og ungdom behandlet med peginterferon alfa-2b)

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Det synes ikke å være noen signifikant aldersrelatert effekt på farmakokinetikken til Rebetol. Som hos yngre pasienter må imidlertid nyrefunksjonen undersøkes før administrering av Rebetol (se pkt. 5.2).

Pediatriske pasienter (barn fra 3 år og ungdom)

Rebetol kan brukes i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b (se pkt. 4.4).

Valget av Rebetol-formulering er basert på individuelle pasientkarakteristika.

Sikkerhet og effekt av ribavirin brukt sammen med direktevirkende antivirale legemidler hos disse pasientene har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Se korresponderende SPC for legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol for ytterligere doseringsanbefalinger ved samtidig administrering.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til Rebetol er endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pga. reduksjon i tilsynelatende kreatininclearance hos disse pasientene (se pkt. 5.2). Det anbefales derfor at nyrefunksjonen undersøkes hos alle pasienter før behandling med Rebetol initieres. Voksne pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30–50 ml/minutt) bør gis vekselvise daglige doser på 200 mg og 400 mg. Voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) og pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) eller som behandles med hemodialyse bør gis Rebetol 200 mg/dag. **Tabell 4** viser retningslinjer for dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med svekket nyrefunksjon bør kontrolleres nøye når det gjelder utvikling av anemi. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende dosejustering hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Tabell 4 Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon hos voksne pasienter	
Kreatininclearance	Rebetol-dose (daglig)
30 til 50 ml/minutt	Vekselvise doser, 200 mg og 400 mg annenhver dag
Mindre enn 30 ml/minutt	200 mg daglig
Hemodialyse (ESRD)	200 mg daglig

Nedsatt leverfunksjon

Ingen farmakokinetisk påvirkning på leverfunksjonen er sett med Rebetol (se pkt. 5.2). For bruk hos pasienter med dekompensert cirrhose, se korresponderende SPC for legemidlene brukt i kombinasjon med Rebetol.

Administrasjonsmåte

Rebetol skal administreres peroralt med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Graviditet (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.3). Hos kvinner i fertil alder må behandling med Rebetol ikke påbegynnes før det foreligger en negativ graviditetstest like før behandlingsstart.
- Amming.
- Tidligere alvorlig hjertesykdom, inkludert ustabil eller ukontrollerbar hjertesykdom de siste seks månedene (se pkt. 4.4).
- Hemoglobinopatii (f.eks. talassemi, sigdcelleanemi).

For kontraindikasjoner som er spesifikke for disse produktene, se korresponderende SPC for legemidler som brukes samtidig med Rebetol.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Rebetol skal brukes i kombinasjon med andre legemidler (se pkt. 5.1).

For detaljer vedrørende anbefalinger om overvåkning og håndtering av bivirkningene oppført nedenfor, og andre forsiktighetsregler i forbindelse med (peg)interferon alfa, se SPC for (peg)interferon alfa før behandlingsstart.

Det er flere alvorlige bivirkninger assosiert med kombinasjonsbehandling med Rebetol og (peg)interferon alfa. Disse inkluderer:

- Alvorlige psykiatriske effekter og effekter på sentralnervesystemet (f.eks. depresjon, selvmordstanker, selvmordsforsøk og aggressiv atferd, osv.)
- Veksthemming hos barn og ungdom, som kan være irreversibel hos noen pasienter
- Økt tyreoidestimulerende hormon (TSH) hos barn og ungdom
- Alvorlige øyelidelser
- Dentale og periodontale lidelser.

Pediatrik populasjon

Ved bestemmelse om ikke å utsette kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b til voksen alder, er det viktig å overveie at induert veksthemming som følge av kombinasjonsbehandling kan være irreversibel hos noen pasienter. Bestemmelsen om å behandle må tas fra sak til sak.

Hemolyse

En reduksjon av hemoglobinnivåer til < 10 g/dl ble observert hos inntil 14 % av voksne pasienter og 7 % av barn og ungdom behandlet med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske studier. Selv om Rebetol ikke har noen direkte kardiovaskulære effekter, kan utvikling av anemi assosiert med Rebetol føre til svekket hjertefunksjon og/eller forverring av symptomer på koronar sykdom. Rebetol skal derfor gis med forsiktighet til pasienter med tidligere hjertesykdom (se pkt. 4.3). Hjertestatus skal vurderes før innledende behandling og overvåkes klinisk underveis. Dersom forverring oppstår, skal behandlingen avbrytes (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulært

Voksne pasienter med tidligere hjertesvikt, hjerteinfarkt og/eller tidligere eller nåværende arytmisykdom i anamnesen skal overvåkes nøye. Det anbefales at EKG utføres før og under behandling hos pasienter med tidligere hjerteabnormaliteter. Hjertearytmier (primært supraventrikulære) vil vanligvis respondere på konvensjonell behandling, men kan kreve at behandlingen må avbrytes. Det foreligger ingen data hos barn eller ungdom som tidligere har hatt hjertesykdom.

Teratogen risiko

Før initiering av behandling med Rebetol må legen informere både mannlige og kvinnelige pasienter grundig om den teratogene risikoen til Rebetol, nødvendigheten av effektiv og kontinuerlig

antikonsepsjon, muligheten for at kontraseptive metoder kan svikte og mulige konsekvenser av graviditet hvis det skulle oppstå under eller etter behandling med Rebetol (se pkt. 4.6). For laboratorieovervåking for mulig graviditet, se "Laboratorietester".

Akutt overfølsomhet

Ved en akutt overfølsomhetsreaksjon (f.eks. urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylakse) må behandlingen med Rebetol avbrytes umiddelbart og nødvendig medisinsk behandling gis. Forbigående utslett behøver ikke resultere i at behandlingen avbrytes.

Leverfunksjon

Enhver pasient som utvikler signifikant unormal leverfunksjon i løpet av behandlingen, skal overvåkes nøye. Se korresponderende SPC for legemidlene brukt i kombinasjon med Rebetol for anbefaling vedrørende seponering eller dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til Rebetol endres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon pga. reduksjon i tilsynelatende clearance hos disse pasientene. Det anbefales derfor at nyrefunksjonen undersøkes hos alle pasienter før initiering av Rebetol. Som følge av betydelige økninger i plasmakonsentrasjonen av ribavirin hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon anbefales dosejustering av Rebetol hos voksne pasienter med kreatininclearance < 50 ml/minutt. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende dosejustering hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Hemoglobinkonsentrasjoner bør overvåkes nøye under behandlingen og korrigerende tiltak iverksettes etter behov (se avsnitt 4.2).

Potensialet til å forverre immunsuppresjon

Pancytopeni og benmargssuppresjon er rapportert i litteraturen til å forekomme innen 3 til 7 uker etter administrering av peginterferon og Rebetol sammen med azatioprin. Denne myelotoksisiteten var reversibel innen 4 til 6 uker etter seponering av antiviral HCV-behandling inkludert azatioprin, og gjentok seg ikke ved gjeninnføring av hver behandling alene (se pkt. 4.5).

Samtidig HCV- og HIV-infeksjon

Mitokondriell toksisitet og laktacidose:

Det bør utvises forsiktighet hos HIV-positive pasienter som i tillegg har hepatitt C-virusinfeksjon, og som behandles med nukleosidreverstranskriptasehemmere (NRTI, spesielt ddI og d4T) i tillegg til behandling med interferon alfa / ribavirin. I den HIV-positive populasjonen som får NRTI-behandling, bør leger nøye monitorere markører på mitokondrietoksisitet og laktacidose når Rebetol administreres. Se pkt. 4.5 for ytterligere detaljer.

Leverdekompensasjon hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon med langt fremskreden cirrhose

Pasienter med samtidig infeksjon med langt fremskreden cirrhose som får antiretroviral kombinasjonsbehandling (cART), kan ha økt risiko for leverdekompensasjon og død. Andre faktorer hos pasienter med samtidig infeksjon som kan være forbundet med en høyere risiko for leverdekompensasjon, inkluderer behandling med didanosin og forhøyet bilirubinkonsentrasjon i serum.

Pasienter med samtidig infeksjon som får både antiretroviral- (ARV) og antihepatittbehandling, skal undersøkes nøye. Child-Pugh-grad skal vurderes under behandling. Se korresponderende SPC for legemidlene brukt i kombinasjon med Rebetol for anbefaling vedrørende seponering eller dosejustering. Pasienter som får leverdekompensasjon, skal umiddelbart avslutte sin antihepatittbehandling, og ARV-behandlingen skal revurderes.

Unormale hematologiske tilstander hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon behandlet med peginterferon alfa-2b / ribavirin og cART kan ha en økt risiko for å utvikle unormale hematologiske tilstander (som nøytropeni, trombocytopeni og anemi) sammenlignet med pasienter kun infisert med HCV. Selv om flertallet kunne håndteres med dosereduksjon, bør hematologiske parametre overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.2, "Laborrietester" nedenfor og pkt. 4.8).

Pasienter behandlet med Rebetol og zidovudin har en økt risiko for å utvikle anemi. Samtidig bruk av Rebetol og zidovudin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Pasienter med lave CD4-tall

Begrensede effekt- og sikkerhetsdata (N = 25) er tilgjengelige hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon med CD4-tall mindre enn 200 celler/ μ l. Forsiktighet er derfor nødvendig ved behandling av pasienter med lave CD4-tall.

Se korresponderende SPC til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt, og potensialet for overlappende toksisitet med Rebetol.

Laborrietester

Standard hematologiske og kjemiske tester i blod (fullstendig blodtelling [CBC] og differensialtelling, trombocytall, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunksjonstester, urinsyre) og graviditetstester må utføres på alle pasienter før initiering av behandlingen. Akseptable utgangsverdier som kan betraktes som retningslinjer før innledning av Rebetol-behandling, er:

- Hemoglobin Voksne: ≥ 12 g/dl (kvinner), ≥ 13 g/dl (menn)
 Barn og ungdom: ≥ 11 g/dl (jenter), ≥ 12 g/dl (gutter)

Laboratorieundersøkelsene skal utføres i uke 2 og 4 under behandling, og deretter periodisk ifølge klinisk vurdering. HCV-RNA bør måles periodevis under behandling (se pkt. 4.2).

Urinsyre kan øke på grunn av hemolyse ved bruk av Rebetol. Muligheten for å utvikle urinsyregikt må derfor overvåkes nøye hos predisponerte pasienter.

Laktose

Hver Rebetol-kapsel inneholder 40 mg laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Resultater fra *in vitro*-studier der en mikrosomtilberedning av både human- og rottelever ble anvendt, tyder ikke på noen cytokrom-P450-enzymmediert metabolisme av Rebetol. Rebetol hemmer ikke cytokrom P450-enzymmer. Ut fra toksisitetsstudier finnes det ingen tegn på at Rebetol induserer leverenzymmer. Den potensielle risikoen for P450-enzymbaserte interaksjoner er derfor minimal.

Rebetol kan, ved dens hemmende effekt på inosinmonofosfatdehydrogenase, interferere med metabolismen av azatioprin og muligens gi akkumulasjon av 6-metyltioinosinmonofosfat (6-MTIMP), som har vært assosiert med myelotoksisitet hos pasienter behandlet med azatioprin. Bruk av pegylerte

alfainterferoner og Rebetol samtidig med azatioprin bør unngås. I enkelte tilfeller, der nytten av samtidig behandling med Rebetol og azatioprin oppveier en mulig risiko, anbefales nøye hematologisk overvåkning ved samtidig bruk av azatioprin for å identifisere tegn på myelotoksisitet, og behandling med disse legemidlene skal da avsluttes (se pkt. 4.4).

Ingen interaksjonsstudier er utført med Rebetol og andre legemidler, bortsett fra peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b og antacida.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble oppdaget mellom Rebetol og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i en flerdosefarmakokinetikkstudie.

Antacida

Biotilgjengeligheten av Rebetol 600 mg ble redusert ved samtidig administrering av et antacidum inneholdende magnesium, aluminium og simetikon; AUC_{0-24} minsket med 14 %. Det er mulig den reduserte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av en forsinket passasje av Rebetol eller modifisert pH. Denne interaksjonen regnes ikke som klinisk relevant.

Nukleosidanaloger

Bruk av nukleosidanaloger, alene eller i kombinasjon med andre nukleosider har resultert i laktacidose. Farmakologisk sett øker Rebetol antall fosforylerte metabolitter av purinnukleosider *in vitro*. Denne aktiviteten kan potensere risikoen for laktacidose induert av purinnukleosidanaloger (f.eks. didanosin eller abacavir). Samtidig administrasjon av Rebetol og didanosin er ikke anbefalt. Mitokondriell toksisitet, spesielt laktacidose og pankreatitt, noen av dem fatale, er blitt rapportert (se pkt. 4.4).

En forverring av anemi forårsaket av Rebetol er rapportert når zidovudin er en del av regimet brukt til HIV-behandling, selv om den eksakte mekanismen må undersøkes nærmere. Samtidig bruk av Rebetol og zidovudin er ikke anbefalt pga. økt risiko for anemi (se pkt. 4.4). Man bør vurdere å erstatte zidovudin i et kombinert antiretroviralt behandlingsregime (ART) dersom dette allerede er etablert. Dette er spesielt viktig hos pasienter med zidovudinindusert anemi i anamnesen.

På grunn av den lange halveringstiden kan muligheten for interaksjoner vedvare i inntil to måneder (fem halveringstider for Rebetol) etter avsluttet Rebetol-behandling (se pkt. 5.2).

Det finnes ingen tegn på at Rebetol interagerer med ikke-nukleosidreverstranskriptasehemmere eller proteasehemmere.

Motstridende funn er rapportert i litteraturen ved samtidig administrering av abacavir og Rebetol. Noen data viser til at pasienter med samtidig HIV-/HCV-infeksjon som får abacavirinneholdende ART, kan ha en risiko for lavere responsrate på behandling med pegylert interferon / Rebetol. Forsiktighet bør utvises når begge legemiddel gis samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinnelige pasienter

Rebetol må ikke brukes av kvinner som er gravide (se pkt. 4.3 og 5.3). Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter (se pkt. 5.3). Rebetol-behandling må ikke initieres før en rapport på negativ graviditetstest foreligger rett før behandlingsstart. Fruktbare kvinner må bruke effektivt prevensjonsmiddel under behandlingen og i fire måneder etter at behandlingen er avsluttet; rutinemessige månedlige graviditetstester må tas i løpet av denne tiden. Dersom graviditet oppstår under behandlingen eller innen fire måneder etter avsluttet behandling, skal pasienten opplyses om Rebetols teratogene risiko for fosteret (se pkt. 4.4).

Mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere

Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos partnere av mannlige pasienter som bruker Rebetol (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3). Rebetol akkumuleres intracellulært og elimineres veldig langsomt fra

kroppen. Det er ikke kjent om Rebetol i spermien vil utøve sine potensielle teratogene og gentoksiske effekter på det humane embryoet/fosteret. Selv om data fra cirka 300 graviditeter fulgt prospektivt, der far har vært eksponert for Rebetol, ikke har vist noen økt risiko for misdannelser sammenlignet med den generelle populasjonen og heller ingen spesifikke mønstre for misdannelse, må mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere i fruktbar alder rådes til å bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling med Rebetol og i syv måneder etter at behandlingen er avsluttet. Rutinemessige månedlige graviditetstester må foretas i løpet av denne tiden. Menn med gravide partnere må instrueres til å bruke kondom for å minimalisere risikoen for overføring av Rebetol til partneren.

Graviditet

Rebetol er kontraindisert ved graviditet. Rebetol har i prekliniske studier vist seg å være teratogent og gentoksiske (se pkt. 4.4 og 5.3).

Amming

Det er ukjent om Rebetol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensialet for bivirkninger hos barn som ammes, må amming avsluttes før behandlingen settes i gang.

Fertilitet

Prekliniske data

- Fertilitet: I dyrestudier medførte Rebetol reversible effekter på spermatogenesisen (se pkt. 5.3)
- Teratogenisitet: Signifikant teratogent og/eller embryocidalt potensiale som oppstår ved doser så lave som én tyvendedel av den anbefalte humane dosen, er vist for Rebetol i alle dyrearter der hvor adekvate studier er gjennomført (se pkt. 5.3).
- Gentoksisitet: Rebetol induserer gentoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rebetol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Andre legemidler brukt i kombinasjon med Rebetol kan imidlertid ha en slik effekt. Pasienter som blir trøtte, søvnige eller forvirret under behandlingen, bør advares mot å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hemolytisk anemi som oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, er den mest fremtredende sikkerhetsutfordringen med Rebetol. Hemolytisk anemi assosiert med Rebetol kan føre til reduksjon av hjertefunksjon og/eller forverring av eksisterende hjertesykdom. Økning i urinsyre og indirekte bilirubinnivåer assosiert med hemolyse ble også observert hos noen pasienter.

Bivirkningene nevnt i dette avsnittet er i hovedsak hentet fra kliniske studier og/eller bivirkninger mottatt etter markedsføring da Rebetol ble brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.

Se korresponderende SPC for legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol for ytterligere bivirkninger rapportert for disse produktene.

Voksne

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

Sikkerheten til Rebetol-kapsler er vurdert ut ifra data fra fire kliniske studier hos pasienter som ikke tidligere har brukt interferon (interferonnaive pasienter): To studier undersøkte Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b, og to studier undersøkte Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b.

Pasienter som behandles med interferon alfa-2b og Rebetol etter tidligere tilbakefall fra interferonbehandling, eller som blir behandlet for en kortere periode, har sannsynligvis en bedre sikkerhetsprofil enn det som er beskrevet under.

Bivirkninger hos voksne i tabellform

Bivirkningene oppført i **tabell 5** er basert på erfaring fra kliniske studier hos voksne naive pasienter behandlet i ett år og bruk etter markedsføring. Et visst antall bivirkninger som generelt tilskrives interferonbehandling, men som er rapportert i sammenheng med hepatitt C-behandling (i kombinasjon med Rebetol) er også oppført for referanse i **tabell 5**. I tillegg henvises det til preparatomtalene til peginterferon alfa-2b og interferon alfa-2b for bivirkninger som kan tilskrives monoterapi med interferoner. Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupperinger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5 Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Rebetol og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
Organklassesystem	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige:	Virusinfeksjon, faryngitt
Vanlige:	Bakterieinfeksjon (inkludert sepsis), soppinfeksjon, influensa, luftveisinfeksjon, bronkitt, herpes simplex, sinusitt, otitis media, rhinitt, urinveisinfeksjon
Mindre vanlige:	Nedre luftveisinfeksjon
Sjeldne:	Lungebetennelse*
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Vanlige:	Uspesifisert neoplasme
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Anemi, nøyttropeni
Vanlige:	Hemolytisk anemi, levkopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Svært sjeldne:	Aplastisk anemi*
Ikke kjent:	Ren erytroaplasi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige:	Hypersensitivitet overfor legemidlet
Sjeldne:	Sarkoidose*, revmatoid artritt (ny eller forverret)
Ikke kjent:	Vogt-Koyanagi-Harada-syndrom, systemisk lupus erytematosus, vaskulitt, akutte hypersensitivitetsreaksjoner inkludert urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylaksi
Endokrine sykdommer	
Vanlige:	Hypotyroidisme, hypertyroidisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalsemi, dehydrering, økt appetitt
Mindre vanlige:	Diabets mellitus, hypertriglyseridemi*
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige:	Depresjon, angst, emosjonell labilitet, insomni
Vanlige:	Selvordstanker, psykoser, aggressiv adferd, forvirring, agitasjon, sinne, endret sinnsstemning, unormal adferd, nervøsitet, søvnforstyrrelse, nedsatt libido, apati, unormale drømmer, gråt
Mindre vanlige:	Selvordsforsøk, panikkanfall, hallusinasjon

Tabell 5 Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Rebetol og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
Organklasser	Bivirkninger
Sjeldne:	Bipolare sykdommer*
Svært sjeldne:	Selv mord*
Ikke kjent:	Drapstanker*, mani*, endring av mental tilstand
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet, munntørrehet, nedsatt konsentrasjon
Vanlige:	Amnesi, svekket hukommelse, synkope, migrene, ataksi, parestesi, dysfoni, smakstap, hypoestesi, hyperestesi, hypertoni, somnolens, redusert oppmerksomhet, tremor, dysgeusi
Mindre vanlige:	Nevropati, perifer nevropati
Sjeldne:	Anfall (kramper)*
Svært sjeldne:	Cerebrovaskulær blødning*, cerebrovaskulær iskemi*, encefalopati*, polynevropati*
Ikke kjent:	Lammelse i ansikt, mononevropatier
Øyesykdommer	
Vanlige:	Synsforstyrrelse, tåkesyn, konjunktivitt, øyeirritasjon, øyesmerter, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse, tørre øyne
Sjeldne:	Retinalblødninger*, retinopati (inkludert maculaødem)*, retinal arterieokklusjon*, retinal veneokklusjon*, optisk nevritt*, papillødem*, tap av synsskarphet eller synsfelt*, retinale eksudater*
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige:	Vertigo, nedsatt hørsel / hørselstap, tinnitus, øresmerter
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Palpitasjon, takykardi
Mindre vanlige:	Hjerteinfarkt
Sjeldne:	Kardiomyopati, arytmier*
Svært sjeldne:	Hjerteiskemi*
Ikke kjent:	Perikardvæske*, perikarditt*
Karsykdommer	
Vanlige:	Hypotensjon, hypertensjon, rødme
Sjeldne:	Vaskulitt
Svært sjeldne:	Perifer iskemi*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige:	Dyspné, hoste
Vanlige:	Epistakse, respiratorisk forstyrrelse, tetthet i luftveiene, tetthet i bihulene, nesetetthet, rhinoré, økt sekresjon i øvre luftveier, smerte i svelg og strupehode, tørrhoste
Svært sjeldne:	Lungeinfiltrater*, lungebetennelse*, interstitiell lungebetennelse*
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter
Vanlige:	Ulcerøs stomatitt, stomatitt, munnsår, kolitt, smerte i øvre høyre kvadrant, dyspepsi, gastroøsofageal refluks*, glossitt, keilitt, abdominal oppblåsthet, gingivalblødning, gingivitt, løs avføring, tannforstyrrelse, forstoppelse, flatulens
Mindre vanlige:	Pankreatitt, oral smerte
Sjeldne:	Iskemisk kolitt
Svært sjeldne:	Ulcerøs kolitt*
Ikke kjent:	Periodontale forstyrrelser, tannforstyrrelser, pigmentering av tungen
Sykdommer i lever og galleveier	

Tabell 5 Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Rebetol og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
Organklasser	Bivirkninger
Vanlige:	Leverforstørrelse, gulsott, hyperbilirubinemi*
Svært sjeldne:	Hepatotoksisitet (inkludert dødsfall)*
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Alopesi, pruritus, tørr hud, utslett
Vanlige:	Psoriasis, forverret psoriasis, eksem, fotosensitivitetsreaksjoner, makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, nattsvetting, hyperhidrose, dermatitt, akne, furunkel, erytem, urtikaria, hudforstyrrelse, blåmerke, økt svetting, unormal hårstruktur, neglforstyrrelse*
Sjeldne:	Kutan sarkoidose
Svært sjeldne:	Stevens-Johnsons syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, smerte i muskel og skjelett
Vanlige:	Artritt, ryggsmerte, muskelspasme, smerte i ekstremiteter
Mindre vanlige:	Skjelettsmerte, muskelsvakhet
Sjeldne:	Rabdomyolyse*, myositt*
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Endret urineringsfrekvens, polyuri, unormal urin
Sjeldne:	Nyresvikt, nyreinsuffisiens*
Svært sjeldne:	Nefrotisk syndrom*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	<u>Kvinner</u> : amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, dysmenoré, brystsmerte, ovarieforstyrrelse, vaginalforstyrrelse. <u>Menn</u> : impotens, prostatitt, erektil dysfunksjon. Seksuell dysfunksjon (ikke spesifisert)*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Fatigue, stivhet, pyreksi, influensalignende sykdom, asteni, irritabilitet
Vanlige:	Brystsmerte, ubehag i brystet, perifert ødem, sykdomsfølelse, føle seg unormal, tørste
Mindre vanlige:	Ansiktsødem,
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Vekttap
Vanlige:	Bilyd i hjertet

* Ettersom Rebetol alltid har blitt forskrevet sammen med et alfainterferonprodukt og de oppførte bivirkningene som er inkludert gjenspeiler erfaring etter markedsføring, er det ikke mulig å kvantifisere frekvensen eksakt. Frekvensen rapportert over er fra kliniske studier med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b (pegylert eller ikke-pegylert).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon på > 4 g/dl ble sett hos 30 % av pasientene som ble behandlet med Rebetol og peginterferon alfa-2b, og hos 37 % av pasientene behandlet med Rebetol og interferon alfa-2b. Hemoglobinnivåer falt under 10 g/dl hos opptil 14 % av voksne pasienter og 7 % av barn og ungdom behandlet med Rebetol i kombinasjon med enten peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b.

De fleste tilfellene av anemi, nøytropeni og trombocytopeni var milde (WHO-grad 1 eller 2). Det var noen tilfeller av mer alvorlig nøytropeni hos pasienter som ble behandlet med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b (WHO-grad 3: 39 av 186 [21 %] og WHO-grad 4: 13 av 186 [7 %]). WHO-grad 3 av leukopeni ble også rapportert hos 7 % av denne behandlingsgruppen.

En økning i nivåer av urinsyre og indirekte bilirubin assosiert med hemolyse ble observert hos noen pasienter som ble behandlet med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kliniske forsøk, men verdiene gikk tilbake til utgangsnivået fire uker etter avsluttet behandling. Hos pasienter med forhøyede urinsyrenivåer utviklet svært få pasienter behandlet med kombinasjonen, klinisk urinsyregikt. Dette krevde ikke modifisering eller avslutning av behandlingen hos noen av pasientene.

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

Andre bivirkninger som er blitt rapportert med en frekvens på > 5 % i studier for pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon (som ikke ble rapportert hos pasienter med én infeksjon), og som fikk Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b, var: oral candidose (14 %), ervervet lipodystrofi (13 %), reduksjon i CD4-lymfocytter (8 %), redusert appetitt (8 %), økt gamma-glutamyltransferase (9 %), ryggsmerte (5 %), økt amylase i blodet (6 %), økt melkesyre i blodet (5 %), cytolytisk hepatitt (6 %), økt lipase (6 %), smerte i armer og ben (6 %).

Mitokondriell toksisitet

Mitokondriell toksisitet og laktacidose er blitt rapportert hos HIV-positive pasienter som fikk NRTI-behandling og Rebetol for samtidig HCV-infeksjon (se pkt. 4.4).

Laboratorieverdier for pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

Selv om hematologisk toksisitet av nøytropeni, trombocytopeni og anemi forekom oftere hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon, kunne flertallet håndteres med doseendring og krevde sjeldent tidlig seponering av behandling (se pkt. 4.4). Unormale hematologiske tilstander ble oftere rapportert hos pasienter som fikk Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b, sammenlignet med pasienter som fikk Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b. I Studie 1 (se pkt. 5.1) ble en reduksjon i absolutt nøytrofilitall under 500 celler/mm³ sett hos 4 % (8/194) av pasientene og en reduksjon i blodplater under 50 000/mm³ sett hos 4 % (8/194) av pasientene som fikk Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b. Anemi (hemoglobin < 9,4 g/dl) ble rapportert hos 12 % (23/194) av pasientene behandlet med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b.

Reduksjon i CD4-lymfocytter

Behandling med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b ble forbundet med en reduksjon i absolutt CD4+-celletall innen de første 4 ukene uten en reduksjon i prosentandel av CD4+-celler. Reduksjonen i CD4+-celletall var reversibel ved dosereduksjon eller behandlingsstopp. Bruken av Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b hadde ingen synlig negativ effekt på kontrollen av HIV-viremi under behandling eller oppfølging. Begrensede sikkerhetsdata (N = 25) er tilgjengelige hos pasienter med samtidig infeksjon med CD4+-celletall < 200/μl (se pkt. 4.4).

Se korresponderende SPC til de antiretrovirale legemidlene som skal tas sammen med HCV-behandling for informasjon og håndtering av toksisitet spesifikk for hvert produkt og potensialet for overlappende toksisitet med Rebetol i kombinasjon med andre legemidler.

Pediatrik populasjon

I kombinasjon med peginterferon alfa-2b

I en klinisk studie med 107 barn og ungdommer (3–17 år) som fikk kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b og Rebetol, var dosejusteringer nødvendig hos 25 % av pasientene, mest vanlig på grunn av anemi, nøytropeni og vekttap. Generelt var bivirkningsprofilen hos barn og ungdom lik den sett hos voksne, men veksthemming er spesifikt for barn. Under kombinasjonsbehandling med pegylert interferon alfa-2b og Rebetol i 48 uker ble veksthemming sett som resulterte i redusert høyde hos noen pasienter (se pkt. 4.4). Vekttap og veksthemming var svært vanlig under behandling (gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler på henholdsvis 15 persentiler og 8 persentiler ved slutten av behandlingen), og veksthastigheten var hemmet (< 3. persentil hos 70 % av pasientene).

Ved slutten av oppfølgingsperioden på 24 uker var gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler fortsatt på henholdsvis 3 persentiler og 7 persentiler, og 20 % av barna

hadde fortsatt hemmet vekst (veksthastighet < 3. persentil). 94 av 107 barn ble med i en 5-årig oppfølgingsstudie. Effektene på vekst var mindre hos de barna som ble behandlet i 24 uker enn hos de som ble behandlet i 48 uker. Fra før behandling og til slutten av langtidsoppfølgingen blant barna behandlet i 24 eller 48 uker, ble høyde-for-alderpersentilen redusert med henholdsvis 1,3 og 9,0 persentiler. 24 % av barna (11/46) behandlet i 24 uker og 40 % (19/48) av barna behandlet i 48 uker, hadde en reduksjon på >15 persentiler i høyde-for-alder fra før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien sammenlignet med baselinepersentiler før behandling. 11 % av barna (5/46) behandlet i 24 uker og 13 % av barna (6/48) behandlet i 48 uker, viste en reduksjon på > 30 persentiler i høyde-for-alder fra baseline før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien. Før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien var det for vekt en reduksjon på 1,3 og 5,5 i vekt-for-alder persentiler hos barn behandlet i henholdsvis 24 eller 48 uker. Før behandling til slutten av den 5-årige oppfølgingsstudien var det for BMI en reduksjon på 1,8 og 7,5 i vekt-for-alder persentiler hos barn behandlet i henholdsvis 24 eller 48 uker. Reduksjonen i gjennomsnittlig høydepersentil ved ett år av langtidsoppfølgingen var spesielt fremtredende hos barn i prepubertal alder. Reduksjon i høyde, vekt og BMI Z-verdi som ble observert under behandlingsfasen sammenlignet med en normativ populasjon, ble ikke fullstendig reversert ved slutten av langtidsoppfølgingsstudien av barn behandlet i 48 uker (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene i behandlingsfasen av denne studien hos alle pasienter var pyreksi (80 %), hodepine (62 %), nøytropeni (33 %), tretthet (30 %), anoreksi (29 %) og erytem på injeksjonsstedet (29 %). Kun 1 pasient avsluttet behandling som følge av en bivirkning (trombocytopeni). De fleste bivirkningene rapportert i denne studien, var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 7 % (8/107) av alle pasientene og inkluderte smerte på injeksjonsstedet (1 %), smerte i ekstremiteter (1 %), hodepine (1 %), nøytropeni (1 %) og pyreksi (4 %). Viktige behandlingsrelaterte bivirkninger som oppstod i denne pasientpopulasjonen, var nervøsitet (8 %), aggresjon (3 %), sinne (2 %), depresjon/depressivt humør (4 %) og hypotyreoidisme (3 %), og 5 pasienter fikk levotyroksinbehandling for hypotyreoidisme / forhøyet TSH.

Kombinasjonsbehandling med interferon alfa-2b

I kliniske undersøkelser med 118 barn og ungdommer i alderen 3 til 16 år behandlet med interferon alfa-2b og Rebetol i kombinasjonsbehandling, avsluttet 6 % behandlingen på grunn av bivirkninger. Generelt var bivirkningsprofilen hos den begrensede barne- og ungdomspopulasjonen som ble undersøkt, tilsvarende den som ble sett hos voksne. Dette var på tross av en bekymring spesifikk for barn vedrørende veksthemming, som reduksjon i høydepersentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 9 persentil) og vektpersentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 13 persentil) sett under behandling. Innen den 5 år lange oppfølgingsfasen hadde barna en gjennomsnittlig høyde på 44. persentil, som var lavere enn medianen i normalbefolkningen og lavere enn den gjennomsnittlige høyden ved utgangspunktet (48. persentil). 20 av 97 barn (21 %) hadde en reduksjon i høydepersentil som var > 15. Av disse hadde 10 av de 20 barna en reduksjon i sin høydepersentil som var > 30 fra starten av behandlingen til slutten av den lange oppfølgingsperioden (opp til 5 år). Data for endelig høyde ved voksen alder som var tilgjengelig for 14 av barna, viste at 12 av disse fortsatt hadde et høydeavvik på > 15 persentiler 10 til 12 år etter avsluttet behandling. I løpet av kombinasjonsbehandlingen med interferon alfa-2b og Rebetol i opp til 48 uker ble det observert vekstreduksjon som resulterte i redusert endelig høyde hos noen pasienter. Reduksjonen i gjennomsnittlig persentilhøyde fra utgangspunktet til slutten av oppfølgingsperioden var mest fremtredende hos prepubertale barn (se pkt. 4.4).

Videre ble selvmordstanker eller -forsøk hyppigere rapportert sammenlignet med voksne pasienter (2,4 % versus 1 %) under behandling og i løpet av 6 måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Som hos voksne pasienter opplevde også barn og ungdom andre psykiatriske bivirkninger (f.eks. depresjon, emosjonell labilitet og somnolens) (se pkt. 4.4). I tillegg forekom reaksjoner på injeksjonsstedet, pyreksi, anoreksi, oppkast og emosjonell labilitet hyppigere hos barn og ungdom sammenlignet med voksne. Dosejusteringer var nødvendig hos 30 % av pasientene, vanligst grunnet anemi og nøytropeni.

Bivirkninger i pediatrik populasjon i tabellform

Rapporterte bivirkninger oppført i **tabell 6** er basert på erfaring fra de to kliniske multisenterstudiene med barn og ungdom som bruker Rebetol med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b. Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene oppført under følgende kategorier av frekvensgrupperinger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6 Bivirkninger rapportert som svært vanlige, vanlige og mindre vanlige i kliniske studier med barn og ungdom med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.	
Organklassesystem	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige:	Virusinfeksjon, faryngitt
Vanlige:	Soppinfeksjon, bakterieinfeksjon, lungeinfeksjon, nasofaryngitt, streptokokkfaryngitt, otitis media, sinusitt, tannabscesser, influensa, oral herpes, herpes simplex, urinveisinfeksjon, vaginitt, gastroenteritt
Mindre vanlige:	Pneumoni, askaridose, enterobidose, herpes zoster, cellulitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Vanlige:	Uspesifisert neoplasme
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Anemi, nøytropeni
Vanlige:	Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrine sykdommer	
Svært vanlige:	Hypotyreoidisme
Vanlige:	Hypertyreoidisme, virilisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Anoreksi, økt appetitt, redusert appetitt
Vanlige:	Hypertriglyseridemi, hyperurikemi
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige:	Depresjon, insomni, emosjonell labilitet
Vanlige:	Selvordstanker, aggresjon, forvirring, følelsesmessig ustabil, forstyrrelse i oppførsel, agitasjon, somnambulisme, angst, humørforandring, rastløshet, nervøsitet, søvnforstyrrelse, unormale drømmer, apati
Mindre vanlige:	Unormal oppførsel, depressivt humør, følelsesmessig forstyrrelse, frykt, mareritt
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet
Vanlige:	Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, nedsatt konsentrasjon, somnolens, nedsatt konsentrasjon, dårlig søvnkvalitet
Mindre vanlige:	Nevralgi, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet
Øyesykdommer	
Vanlige:	Konjunktivitt, øyesmerte, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse
Mindre vanlige:	Konjunktival hemoragi, øyepruritus, keratitt, tåkesyn, fotofobi
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige:	Vertigo
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Takykardi, palpitasjon
Karsykdommer	
Vanlige:	Blekhet, rødme
Mindre vanlige:	Hypotensjon

Tabell 6 Bivirkninger rapportert som svært vanlige, vanlige og mindre vanlige i kliniske studier med barn og ungdom med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b.	
Organklasser	Bivirkninger
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Dyspné, takypné, epistakse, hoste, nesetetthet, irritasjon i nese, rhinoré, nysing, smerte i svelg og strupehode
Mindre vanlige:	Pipende pust, ubehag i nesen
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Abdominalsmerte, øvre abdominalsmerte, oppkast, diaré, kvalme
Vanlige:	Munnsår, ulcerøs stomatitt, stomatitt, aftøs stomatitt, dyspepsi, keilose, glossitt, gastroøsofageal refluks, rektalforstyrrelse, gastrointestinal forstyrrelse, forstoppelse, løs avføring, tannsmerte, tannforstyrrelse, ubehag i magen, smerte i munnen
Mindre vanlige:	Gingivitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige:	Unormal leverfunksjon
Mindre vanlige:	Leverforstørrelse
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Alopesi, utslett
Vanlige:	Pruritus, fotosensitivitetsreaksjon, makulopapuløst utslett, eksem, hyperhidrose, akne, hudforstyrrelse, neglforstyrrelse, hudmisfarging, tørr hud, erytem, blåmerke
Mindre vanlige:	Pigmenteringsforstyrrelse, atopisk dermatitt, hudavflassing
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, smerte i muskel og skjelett
Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, ryggsmerte, muskelkontraksjon
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Enurese, urineringsforstyrrelse, urininkontinens, proteinuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	<u>Jenter</u> : amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, vaginalforstyrrelse. <u>Gutter</u> : testikkelsmerte
Mindre vanlige:	<u>Jenter</u> : dysmenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Fatigue, stivhet, pyreksi, influensalignende sykdom, asteni, sykdomsfølelse, irritabilitet
Vanlige:	Brystsmerte, ødem, smerte, føle seg kald
Mindre vanlige:	Ubehag i brystet, ansiktssmerte
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Redusert vekst hastighet (reduert høyde og/eller vekt for alderen)
Vanlige:	Økning av tyreoidestimulerende hormon i blod, økning av tyreoglobulin
Mindre vanlige:	Positiv for antityreoidantistoff
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Vanlige:	Hudflerrer
Mindre vanlige:	Kontusjon

De fleste endringene i laboratorieverdiene i kliniske studier med Rebetol / peginterferon alfa-2b var milde eller moderate. Redusert hemoglobin, hvite blodceller, blodplater, nøytrofile og økning i bilirubin kan kreve dosereduksjon eller seponering (se pkt. 4.2). Under en klinisk studie med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b ble det sett endringer i laboratorieverdier hos noen pasienter, som returnerte til utgangsnivåer innen få uker etter behandlingsslutt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I kliniske studier med Rebetol brukt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b, var den maksimale overdosen som ble rapportert, 10 g Rebetol (50 x 200 mg kapsler) og 39 MIE interferon alfa-2b (13 subkutane injeksjoner på 3 MIE hver) tatt på en dag av en pasient ved et selvmordsforsøk. Pasienten lå til observasjon i to dager på overvåkningen, og i løpet av denne tiden ble det ikke observert bivirkninger etter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, antivirale midler til behandling av HCV-infeksjoner, ATC-kode: J05AP01.

Virkningsmekanisme

Ribavirin (Rebetol) er en syntetisk nukleosidanalogue som har vist aktivitet *in vitro* mot visse RNA- og DNA-virus. Mekanismen for hvordan Rebetol i kombinasjon med andre legemidler utøver sin effekt ved hepatitt C, er ukjent. Orale formuleringer av Rebetol-monoterapi har blitt undersøkt som behandling ved kronisk hepatitt C i flere kliniske studier. Resultatet av disse undersøkelsene viste at Rebetol-monoterapi ikke hadde noen effekt på eliminasjonen av hepatittvirus (HCV-RNA) eller på forbedring av leverhistologi etter 6 til 12 måneders behandling og 6 måneders oppfølging.

Klinisk effekt og sikkerhet

Rebetol i kombinasjon med direktevirkende antivirale legemidler (DAA):

Se SPC for korresponderende DAA for en fullstendig beskrivelse av de kliniske dataene ved en slik kombinasjon.

Kun beskrivelse av bruken av Rebetol fra den opprinnelige utviklingen med (peg)interferon alfa-2b er omtalt i denne SPC-en.

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

Bruken av Rebetol i kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b ble undersøkt i flere kliniske studier. Inkluderte pasienter til disse studiene hadde kronisk hepatitt C bekreftet ved positiv HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR)-test (> 30 IE/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose av kronisk hepatitt uten noen annen kjent årsak til kronisk hepatitt og unormal ALAT i serum.

Naive pasienter

Tre studier undersøkte bruken av interferon hos naive pasienter, to med Rebetol + interferon alfa-2b (C95-132 og I95-143) og en med Rebetol + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). I alle studiene varte behandlingen i ett år etterfulgt av seks måneders oppfølging. Den vedvarende behandlingsresponsen på slutten av oppfølgingsperioden var signifikant økt når Rebetol ble gitt i tillegg til interferon alfa-2b (41 % vs. 16 %, $p < 0,001$).

I de kliniske studiene C95-132 og I95-143, viste Rebetol + interferon alfa-2b kombinasjonsbehandling seg å være signifikant mer effektivt enn interferon alfa-2b monoterapi (fordobling i vedvarende respons). Kombinasjonsbehandling reduserte også andelen som fikk tilbakefall. Dette gjaldt alle

hepatitt C-genotyper, spesielt genotype 1, hvor andelen som fikk tilbakefall, ble redusert med 30 % sammenlignet med interferon alfa-2b-monoterapi.

I den kliniske studien C/I98-580 ble 1530 naive pasienter behandlet i ett år med et av de følgende kombinasjonsregimene:

- Rebetol (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) (n = 511).
- Rebetol (1000/1200 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke i en måned etterfulgt av 0,5 mikrogram/kg/uke i 11 måneder) (n = 514).
- Rebetol (1000/1200 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE tre ganger i uken) (n = 505).

I denne studien var kombinasjonen av Rebetol og peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) signifikant mer effektiv enn kombinasjonen av Rebetol og interferon alfa-2b, spesielt hos pasienter infisert med genotype 1. Vedvarende behandlingsrespons ble vurdert ut fra responsraten seks måneder etter avsluttet behandling.

Hepatitt C-genotype og utgangsverdien av virusmengde er prognostiske faktorer, som det er kjent at påvirker responsraten. Responsraten i denne studien viste seg imidlertid også å være avhengig av Rebetol-dosen som ble gitt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b. For de pasienter som fikk > 10,6 mg/kg Rebetol (800 mg dose til en normalpasient på 75 kg), uavhengig av genotype eller virusmengde, viste det seg at responsraten var signifikant høyere enn hos de pasientene som fikk ≤ 10,6 mg/kg Rebetol (**tabell 7**), mens responsraten hos pasienter som fikk > 13,2 mg/kg Rebetol, var enda høyere.

HCV-genotype	Rebetol-dose (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle genotyper	Alle	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotype 1	Alle	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotype 1 ≤ 600 000 IE/ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotype 1 > 600 000 IE/ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	Alle	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

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

I en separat studie fikk 224 pasienter med genotype 2 eller 3 peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg subkutant en gang i uken i kombinasjon med ribavirin 800 mg–1400 mg peroralt i 6 måneder (basert på kroppsvekt fikk kun tre pasienter som veide > 105 kg, dosen på 1400 mg) (**tabell 8**). Tjuefire % hadde brodannende fibrose eller cirrhose (Knodell 3/4).

Tabell 8. Virologisk respons ved behandlingsslutt, vedvarende virologisk respons og tilbakefall i forhold til Hepatitt C-genotype og virusmengde*			
	Rebetol 800–1400 mg/dag pluss peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg én gang i uken		
	Behandlingsslutt Respons	Vedvarende virologisk respons	Tilbakefall
Alle pasienter	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IE/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IE/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IE/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IE/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Enhver pasient med et ikke-detekterbart HCV-RNA-nivå ved oppfølgingsbesøket i uke 12, og manglende data ved oppfølgingsbesøket i uke 24 ble ansett som en vedvarende responder. Enhver pasient med manglende data ved og etter oppfølgingsbesøket i uke 12 ble ansett å være en ikke-responder ved oppfølgingsbesøket i uke 24.

Behandlingen med 6 måneders varighet i denne studien ble bedre tolerert enn ettårsbehandlingen i den pivotale kombinasjonsstudien; for behandlingsavbrudd 5 % mot 14 %, og doseendring 18 % mot 49 %.

I en ikke-komparativ studie fikk 235 pasienter med genotype 1 og lav virusmengde (< 600 000 IE/ml) peginterferon alfa-2b, 1,5 mikrogram/kg subkutant, en gang i uken, i kombinasjon med vektjustert Rebetol. Total vedvarende responsrate etter 24 ukers behandlingsvarighet var 50 %. Førtien prosent av pasientene (97/235) hadde ikke-detekterbare plasma-HCV-RNA-nivåer i uke 4 og uke 24 av behandlingen. I denne undergruppen var det en vedvarende virologisk responsrate på 92 % (89/97). Den høye vedvarende responsraten i denne undergruppen av pasienter ble sett i en interimanalyse (n = 49) og er bekreftet prospektivt (n = 48).

Begrensede historiske data indikerer at behandling i 48 uker kan være forbundet med en høyere vedvarende responsrate (11/11) og med en lavere risiko for tilbakefall (0/11 sammenlignet med 7/96 etter 24 ukers behandling).

En stor randomisert studie sammenlignet sikkerhet og effekt av behandling i 48 uker med to peginterferon alfa-2b / Rebetol-regimer (peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg og 1,0 mikrogram/kg subkutant en gang ukentlig, begge i kombinasjon med Rebetol 800 til 1400 mg peroralt daglig [delt på to doser]) og peginterferon alfa-2a 180 mikrogram subkutant en gang ukentlig med ribavirin 1000 til 1200 mg peroralt daglig (delt på to doser) hos 3070 behandlingsnaive voksne med kronisk hepatitt C-genotype 1. Behandlingsrespons ble målt som vedvarende virologisk respons (SVR), som defineres som ikke-detekterbar HCV-RNA ved uke 24 etter behandling (se **tabell 9**).

Tabell 9 Virologisk respons ved behandlingssuke 12, respons ved behandlingsslutt, tilbakefallsrate* og vedvarende virologisk respons (SVR)

Behandlingsgruppe	% (antall) pasienter		
	peginterferon alfa-2b 1,5 mikrog./kg + Rebetol	peginterferon alfa-2b 1,0 mikrog./kg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 mikrog. + ribavirin
Ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingssuke 12	40 (407/1019)	36 (366/1016)	45 (466/1035)
Respons ved behandlingsslutt*	53 (542/1019)	49 (500/1016)	64 (667/1035)

Tilbakefall*	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR*	40 (406/1019)	38 (386/1016)	41 (423/1035)
SVR hos pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsuke 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*HCV-RNA PCR analyse med en nedre kvantitetsgrense på 27 IE/ml

Manglende tidlig virologisk respons ved behandlingsuke 12 (detekterbar HCV-RNA med en $< 2 \log_{10}$ reduksjon fra utgangspunktet) var et kriterium for seponering av behandling.

I alle tre behandlingsgruppene var vedvarende virologiske responsrater like. Hos pasienter med afrikansk-amerikansk opprinnelse (som er kjent for å være en dårlig prognostisk faktor for å bli kvitt HCV) resulterte behandling med peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg) / Rebetol i kombinasjonsbehandling i en høyere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med peginterferon alfa-2b 1,0 mikrogram/kg dose. Med peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg plus Rebetol-dose var vedvarende virologiske responsrater lavere hos pasienter med cirrhose, hos pasienter med normale ALAT-nivåer, hos pasienter med virusmengde $> 600\ 000$ IE/ml før behandling og hos pasienter > 40 år. Kaukasiske pasienter hadde en høyere vedvarende virologisk responsrate sammenlignet med de afrikansk-amerikanske. Blant pasientene med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt var tilbakefallsraten 24 %.

Forutsigbarhet av vedvarende virologisk respons hos naive pasienter

Virologisk respons ved uke 12 er definert som en reduksjon i virusmengde på minimum 2-log eller ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA. Virologisk respons ved uke 4 er definert som en reduksjon i virusmengde på minimum 1-log eller ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA. Disse tidspunktene (behandlingsuke 4 og behandlingsuke 12) har vist seg å være gode indikatorer på vedvarende respons (**tabell 10**).

Tabell 10 Forventet verdi av virologisk respons under behandling med peginterferon alfa-2b 1,5 mikrogram/kg / Rebetol 800–1400 mg i kombinasjonsbehandling.						
	Negativ			Positiv		
	Ingen respons ved behandlings-uke	Ingen vedvarende respons	Forventet verdi	Respons ved behandlings-uke	Vedvarende respons	Forventet verdi
Genotype 1*						
Ved uke 4*** (n = 950)						
negativ HCV-RNA	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
negativ HCV-RNA eller ≥ 1 log reduksjon i virusmengde	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Ved uke 12*** (n = 915)						
negativ HCV-RNA	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)

negativ HCV-RNA eller ≥ 2 log reduksjon i virusmengde	206	205	N/A [†]	709	402	57 % (402/709)
Genotype 2, 3**						
Ved uke 12 (n = 215)						
negativ HCV-RNA eller ≥ 2 log reduksjon i virusmengde	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

* Genotype 1 behandles i 48 uker.

** Genotype 2, 3 behandles i 24 uker.

*** De presenterte resultatene er fra et bestemt tidspunkt. Pasientens resultat for uke 4 eller uke 12 kan være manglende eller annerledes.

[†] Disse kriteriene ble brukt i protokollen: Dersom HCV-RNA er positiv ved uke 12 og $< 2\log_{10}$ reduksjon fra utgangspunktet, seponeres pasientens behandling. Dersom HCV-RNA er positiv ved uke 12 og $> 2\log_{10}$ reduksjon fra utgangspunktet, re-testes HCV-RNA ved uke 24 og dersom positiv, seponeres pasientens behandling.

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

To studier er blitt utført hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon. Behandlingsresponsen i begge disse studiene er presentert i **tabell 11**. Studie 1 (RIBAVIRIC, P01017) var en randomisert, multisenterstudie som inkluderte 412 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten Rebetol (800 mg/dag) pluss peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uke) eller Rebetol (800 mg/dag) pluss interferon alfa-2b (3MIU TIW) i 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder. Studie 2 (P02080) var en randomisert, enkeltcenterstudie som inkluderte 95 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten Rebetol (800–1200 mg/dag basert på vekt) pluss peginterferon alfa-2b (100 eller 150 µg/uke, basert på vekt) eller Rebetol (800–1200 mg/dag, basert på vekt) pluss interferon alfa-2b (3 MIE TIW). Behandlingsvarigheten var 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder, unntatt for pasienter infisert med genotype 2 eller 3 og virusmengde $< 800\,000$ IE/ml (Amplicor), som ble behandlet i 24 uker med en 6 måneders oppfølgingsperiode.

Tabell 11 Vedvarende virologisk respons basert på genotype etter Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon						
	Studie 1 ¹			Studie 2 ²		
	Rebetol (800 mg/dag) + peginterferon alfa-2b (1,5 mikrog./kg/uke)	Rebetol (800 mg/dag) + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-verdi ^a	Rebetol (800–1200 mg/dag) ^d + peginterferon alfa-2b (100 eller 150 ^c mikrog./uke)	Rebetol (800–1200 mg) ^d + interferon alfa-2b (3 MIE TIW)	p-verdi ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = millioner internasjonale enheter, TIW = tre ganger i uken.

a: p-verdi basert på Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p-verdi basert på chi-square-test.

c: pasienter < 75 kg fikk 100 mikrog./uke peginterferon alfa 2-b og pasienter ≥ 75 kg fikk 150 mikrog./uke peginterferon

alfa 2-b.

d: Rebetol-dose var 800 mg for pasienter < 60 kg, 1000 mg for pasienter 60–75 kg, og 1200 mg for pasienter > 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.

Histologisk respons

Leverbiopsier ble tatt før og etter behandling i Studie 1 og var tilgjengelig for 210 av de 412 pasientene (51 %). Både Metavir-skåren og Ishak-graden ble redusert blant pasientene behandlet med Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b. Denne nedgangen var signifikant blant respondere (-0,3 for Metavir og -1,2 for Ishak) og stabil (-0,1 for Metavir og -0,2 for Ishak) blant ikke-respondere. Når det gjelder aktivitet, viste ca. en tredjedel av pasientene med vedvarende respons en bedring, og ingen ble dårligere. I denne studien ble det ikke sett noen bedring av fibrose. Steatose ble signifikant bedre hos pasienter infisert med HCV-genotype 3.

Tidligere behandlede pasienter

- Rebehandling av pasienter med tidligere behandlingssvikt (pasienter med tilbakefall og ikke-respons) med peginterferon alfa-2b i kombinasjon med Rebetol:

I en ikke-komparativ studie ble 2293 pasienter med moderat til alvorlig fibrose, med tidligere behandlingssvikt med kombinasjonen alfainterferon/ribavirin, rebehandlet med 1,5 mikrogram/kg peginterferon alfa-2b subkutant én gang i uken, i kombinasjon med vektjustert Rebetol. Tidligere behandlingssvikt ble definert som tilbakefall eller ikke-respons (positiv HCV-RNA i slutten av minst 12 ukers behandling).

Pasienter som var HCV-RNA-negative i behandlingsuke 12 fortsatte behandling i 48 uker og ble fulgt opp i 24 uker etter behandling. Respons uke 12 ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA etter 12 uker med behandling. Vedvarende virologisk respons (SVR) er definert som ikke-detekterbar HCV-RNA 24 uker etter behandling (**tabell 12**).

Tabell 12 Responsfrekvens på rebehandling hos pasienter med tidligere behandlingssvikt

	Pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA i behandlingsuke 12 og SVR ved rebehandling				Total populasjon*
	interferon alfa / ribavirin		peginterferon alfa / ribavirin		
	Respons uke 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% KI	Respons uke 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% KI	SVR % (n/N) 99 % KI
Totalt	38,6 (549/1423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2293) 19,5; 23,9
Tidligere respons					
Tilbakefall	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
META VIR					
Fibrose-grad					
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
Utgangsverdi virusmengde					
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: Ikke-responder definert som positiv serum/plasma-HCV-RNA ved slutten av minst 12 ukers behandling.

Plasma-HCV-RNA måles med en forskningsbasert kvantitativ polymerase chain reaction assay ved et sentralt laboratorium

*Intent to treat-populasjonen inkluderer 7 pasienter hvor minimum 12 uker av tidligere behandling ikke kunne verifiseres.

Totalt hadde ca. 36 % (821/2286) av pasientene ikke-detekterbare nivåer av HCV-RNA i plasma i uke 12 av behandlingen, målt ved bruk av en forskningsbasert test (deteksjonsgrense 125 IE/ml). I denne undergruppen var vedvarende virologisk responsrate 56 % (463/823). For pasienter med tidligere behandlingssvikt med ikke-pegylert interferon eller pegylert interferon og som var negative i uke 12, var vedvarende responsrate henholdsvis 59 % og 50 %. Av 480 pasienter med > 2 log virusreduksjon, men med detekterbart virus i uke 12, fortsatte totalt 188 pasienter med behandling. Hos disse pasientene var vedvarende virologisk respons (SVR) 12 %.

Det var lavere sannsynlighet for at ikke-respondere på tidligere behandling med pegylert interferon-alfa/ribavirin oppnådde en uke 12-respons på rebehandling, sammenlignet med ikke-respondere på ikke-pegylert interferon-alfa/ribavirin (12,4 % vs. 28,6 %). Hvis en uke 12-respons ble oppnådd, var det likevel liten forskjell i SVR uavhengig av tidligere behandling eller tidligere respons.

- Rebehandling av pasienter med tilbakefall etter kombinasjonsbehandling med Rebetol og interferon alfa-2b

To studier undersøkte bruken av Rebetol + interferon alfa-2b kombinasjonsbehandling hos pasienter med tilbakefall (C95-144 og I95-145); 345 pasienter med kronisk hepatitt som fikk tilbakefall etter forrige interferonbehandling, ble behandlet i seks måneder etterfulgt av seks måneders oppfølging. Kombinasjonsbehandling med Rebetol + interferon alfa-2b resulterte i en vedvarende virologisk respons som var ti ganger høyere enn den med interferon alfa-2b alene (49 % vs 5 %, $p < 0,0001$). Denne fordelingen ble oppnådd uavhengig av standardmarkører for responsen på interferon alfa-2b, som for eksempel virusnivå, hepatitt C-genotype og histologisk fase.

Effektdata over lengre tid – Voksne

To store langtidsoppfølgingsstudier inkluderte 1071 pasienter og 567 pasienter etter behandling i tidligere studier med henholdsvis ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten Rebetol) og pegylert interferon alfa-2b (med eller uten Rebetol). Hensikten med studiene var å evaluere varighet av vedvarende virologisk respons og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater. Minst 5 års langtidsoppfølging var fullført etter behandling hos henholdsvis 462 pasienter og

327 pasienter. Henholdsvis tolv av 492 vedvarende respondere og kun 3 av 366 vedvarende respondere fikk tilbakefall i disse studiene.

Kaplan-Meier-estimatet for fortsatt vedvarende respons over 5 år er 97 % (95 % KI: 95–99 %) for pasienter som får ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten Rebetol), og 99 % (95 % KI: 98–100 %) for pasienter som får pegylert interferon alfa-2b (med eller uten Rebetol).

Vedvarende virologisk respons etter behandling av kronisk HCV med interferon alfa-2b (pegylert og ikke-pegylert, med eller uten Rebetol) resulterer i langvarig fravær av viruset hvilket medfører sanering av den hepatiske infeksjonen og klinisk "helbredelse" av kronisk HCV. Dette utelukker imidlertid ikke forekomsten av hepatiske tilfeller hos pasienter med cirrhose (inklusive hepatokarsinom).

Pediatrik populasjon

Klinisk effekt og sikkerhet

Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b

Barn og ungdom fra 3 til 17 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbar HCV-RNA ble inkludert i en multisenterstudie og fikk Rebetol 15 mg/kg per dag pluss pegylert interferon alfa-2b 60 mikrogram/m² en gang ukentlig i 24 eller 48 uker, basert på HCV-genotype og virusmengde ved utgangspunktet. Alle pasientene skulle følges i 24 uker etter behandlingsslutt. Totalt 107 pasienter fikk behandling, derav 52 % jenter, 89 % kaukasiere, 67 % med HCV-genotype 1 og 63 % < 12 år. Studiepopulasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. På grunn av manglende data hos barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensial for bivirkninger må nytte/risiko ved kombinasjonen av Rebetol og peginterferon alfa-2b vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Studieresultatene er oppsummert i **tabell 13**.

Tabell 13 Vedvarende virologiske responsrater (n ^{a,b} (%)) hos tidligere ubehandlede barn og ungdom etter genotype og behandlingsvarighet – Alle pasienter n = 107		
	24 uker	48 uker
Alle Genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Behandlingsrespons ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA 24 uke etter behandling, nederste deteksjonsgrense = 125 IE/ml.

b: n = antall respondere / antall pasienter med en gitt genotype og bestemt behandlingsvarighet.

c: Pasienter med genotype 3 og lav virusmengde (< 600 000 IE/ml) ble behandlet i 24 uker, mens de med genotype 3 og høy virusmengde (≥ 600 000 IE/ml) ble behandlet i 48 uker.

Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b

Barn og ungdom fra 3 til 16 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbart HCV-RNA (målt ved et sentralt laboratorium med en forskningsbasert RT-PCR-analyse) ble inkludert i to multisenterundersøkelser og fikk Rebetol 15 mg/kg per dag pluss interferon alfa-2b 3 MIE/m² tre ganger per uke i ett år, etterfulgt av 6 måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Totalt 118 pasienter ble inkludert: 57 % gutter, 80 % kaukasiere og 78 % genotype 1, 64 % ≤ 12 år. Den inkluderte populasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. I de to multisenterstudiene var de vedvarende virologiske responsratene hos barn og ungdom tilsvarende ratene hos voksne. På grunn av mangel på data i disse to multisenterstudiene med barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensial for bivirkninger må nytte/risiko av kombinasjonen av Rebetol og interferon alfa-2b vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8). Studieresultatene er oppsummert i **tabell 14**.

Tabell 14 Vedvarende virologisk respons hos tidligere ubehandlede barn og ungdom	
	Rebetol 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m² 3 ganger i uken
Total respons ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Antall (%) pasienter

^aDefinert som HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense til en forskningsbasert RT-PCR-analyse ved behandlingsslutt og under oppfølgingsperioden.

Effektdata over lengre tid

Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b

En femårig langtids-, observasjons- og oppfølgingsstudie inkluderte 94 pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C i en multisenterstudie etter behandling. Av disse var 63 vedvarende respondere. Hensikten med studien var å evaluere årlig varighet av vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater hos pasienter som var vedvarende respondere 24 uker etter den 24 eller 48 uker lange behandlingen med peginterferon alfa-2b og ribavirin. Etter 5 år fullførte 85 % (80/94) av alle de inkluderte barna og 86 % (54/63) av de vedvarende responderne hele studien. Ingen av de pediatriske pasientene med SVR fikk tilbakefall under den 5-årige oppfølgingsstudien.

Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b

En femårig langtids-, observasjons- og oppfølgingsstudie inkluderte 97 barn med kronisk hepatitt C etter behandling i de to tidligere nevnte multisenterstudiene. 70 % (68/97) av alle inkluderte pasienter fullførte denne studien hvorav 75 % (42/56) var vedvarende respondere. Hensikten med studien var å årlig evaluere holdbarheten av vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater hos pasienter som var vedvarende respondere 24 uker etter den 48 uker lange behandlingen med interferon alfa-2b og ribavirin. Alle utenom ett av barna forble vedvarende virologiske respondere under langtidsoppfølging etter fullført behandling med interferon alfa-2b og ribavirin. Kaplan-Meier estimatet for fortsatt vedvarende respons over 5 år er 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] for barn behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. I tillegg beholdt 98 % (51/52) av de med normale ALAT-nivåer ved oppfølgingsuke 24 sine normale ALAT-nivåer ved siste besøk.

SVR etter behandling av kronisk HCV med ikke-pegylert interferon alfa-2b med Rebetol resulterte i langtidsfjerning av viruset, fjerning av den hepatiske infeksjonen og klinisk "helbredelse" av kronisk HCV. Dette utelukker imidlertid ikke forekomsten av hepatiske hendelser hos pasienter med cirrhose (inkludert hepatokarsinom).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I en enkeltdose, crossover-studie av ribavirin hos friske voksne ble det fastslått at kapsel og oral formulering er bioekvivalente.

Absorpsjon

Ribavirin absorberes raskt etter oral administrasjon av en enkeltdose (gjennomsnittlig T_{max} = 1,5 timer), etterfulgt av en rask distribusjon og lang eliminasjonsfase (enkeltdosehalveringstid for absorpsjon, distribusjon og eliminasjon er henholdsvis 0,05; 3,73 og 79 timer). Absorpsjonen er omfattende, cirka 10 % av en radiomerket dose utskilles via feces. Den absolutte biotilgjengeligheten er imidlertid cirka 45 %–65 %, trolig pga. førstepassasjemetabolisme. Det er et lineært forhold mellom dose og $AUC_{0-\infty}$ etter inntak av enkeltdoser på 200–1200 mg ribavirin. Distribusjonsvolumet er ca. 5000 liter. Ribavirin bindes ikke til plasmaproteiner.

Distribusjon

Transport av ribavirin i ikke-plasmakompartiment er grundig undersøkt i røde blodceller og er påvist primært å skje via en e_s -lignende nukleosidlikevektstransportør. Denne typen transportører finnes på så å si alle celletyper og kan forklare det høye distribusjonsvolumet for ribavirin. Forholdet mellom ribavirinkonsentrasjonene i fullblod:plasma er ca. 60:1. Overskuddet av ribavirin i fullblod foreligger som ribavirinnukleotider inne i de røde blodlegemene.

Biotransformasjon

Ribavirin har to ruter for metabolisme: 1) en reversibel fosforyleringsrute og 2) en nedbrytende vei som involverer deribosylering og amidhydrolyse som gir en triazolkarboksylsyremetabolitt. Både ribavirin og dens triazolkarboksamid- og triazolkarboksylsyremetabolitt utskilles via nyrene.

Ribavirin har vist seg å gi høy inter- og intraindividuell farmakokinetisk variabilitet etter orale enkeltdoser (intraindividuell variabilitet på ca. 30 % for både AUC og C_{max}). Dette kan skyldes den høye førstepassasjemetabolismen og overføring innen og mellom blodkompartiment.

Eliminasjon

Ved gjentatt dosering akkumuleres ribavirin i stor grad i plasma med seks ganger så stort AUC_{12 timer} i forhold til etter en enkeltdose. Etter oralt inntak av 600 mg to ganger daglig ble steady state oppnådd etter cirka fire uker, med gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på 2200 ng/ml. Etter avsluttet dosering var halveringstiden ca. 298 timer, noe som trolig avspeiler langsom eliminering fra ikke-plasmakompartiment.

Overføring til sædvæsken

Overføring av ribavirin til sæd er studert. Ribavirinkonsentrasjon i sædvæske er tilnærmet dobbelt så høy som i serum. Systemisk eksponering av ribavirin hos en kvinnelig partner etter samleie med en behandlet pasient er beregnet og holder seg ekstremt lav, sammenlignet med terapeutisk plasmakonsentrasjon av ribavirin.

Effekt av matinntak

Biotilgjengeligheten av en oral enkeltdose ribavirin økte ved samtidig matinntak med høyt fettinnhold (AUC_{tf} og C_{max} økte begge med 70 %). Det er mulig at den økte biotilgjengeligheten i denne studien var forårsaket av forsinket passasje av ribavirin eller modifisert pH. Den kliniske relevansen av resultatene fra denne endosestudien er ukjent. I den pivotale kliniske effektstudien ble pasientene informert om å ta ribavirin samtidig med måltid for å oppnå maksimal plasmakonsentrasjon av ribavirin.

Nyrefunksjon

Basert på publiserte data var farmakokinetikken av ribavirin gitt som enkeltdose endret (økt AUC_{tf} og C_{max}) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med kontrollpersoner (kreatininclearance > 90 ml/min). Gjennomsnittlig AUC_{tf} var tre ganger større hos personer med kreatininclearance mellom 10 og 30 ml/min sammenlignet med kontrollpersoner. Hos personer med kreatininclearance mellom 30 og 50 ml/min var AUC_{tf} to ganger større sammenlignet med kontrollpersoner. Dette ser ut til å være forårsaket av en redusert clearance hos disse pasientene. Ribavirinkonsentrasjonene er stort sett uforandret ved hemodialyse.

Leverfunksjon

Farmakokinetikken ved enkeltdoser av ribavirin hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-grad A, B eller C) ligner den som er sett hos normale kontroller.

Eldre (≥ 65 år)

Spesifikke farmakokinetiske vurderinger hos eldre er ikke utført. I en populasjonsfarmakokinetisk studie var imidlertid ikke alder noen nøkkelfaktor for ribavirins kinetikk. Nyrefunksjonen var den bestemmende faktoren.

Populasjonsfarmakokinetisk analyse ble utført med spredte innsamlede serumkonsentrasjonsverdier fra fire kontrollerte kliniske studier. Den derfra utledede clearancemodellen viste at kroppsvekt, kjønn, alder og serumkreatinin var de viktigste variablene. Clearance var ca. 20 % høyere for menn enn for kvinner. Clearance økte som funksjon av kroppsvekt og sank fra og med 40 årsalderen. Effekter av disse variablene på ribavirinclearance ser ut til å være av begrenset klinisk betydning på grunn av den betydelige residualvariabiliteten som ikke forklares av modellen.

Pediatrisk populasjon

Rebetol i kombinasjon med peginterferon alfa-2b

Flerdosefarmakokinetiske egenskaper for Rebetol og peginterferon alfa-2b hos barn og ungdom med kronisk hepatitt C har blitt evaluert i en klinisk studie. Hos barn og ungdom som fikk kroppsoverflatetilpassede doser av peginterferon alfa-2b på 60 mikrogram/m²/uke, er det log-overført-ratio-estimatet på eksponering i doseringsintervallet forventet å være 58 % (90 % KI: 141–177 %) høyere enn sett hos voksne på 1,5 mikrogram/kg/uke. Farmakokinetikken til Rebetol (dosenormalisert) i denne studien var lik de rapportert i en tidligere studie med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b hos barn og ungdom, og hos voksne pasienter.

Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b

Flerdosefarmakokinetiske egenskaper for Rebetol-kapsler og interferon alfa-2b hos barn og ungdom mellom 5 og 16 år med kronisk hepatitt C er oppsummert i **tabell 15**. Farmakokinetikken til Rebetol og interferon alfa-2b (dosenormalisert) er tilsvarende hos voksne pasienter og barn eller ungdom.

Tabell 15 Gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) flerdosefarmakokinetiske parametre for interferon alfa-2b og Rebetol-kapsler administrert til pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C.		
PARAMETER	Rebetol 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIE/m ² tre ganger per uke (n = 54)
T _{max} (time)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Tilsynelatende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke undersøkt

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ribavirin

Ribavirin er vist å være embryotoksisk og/eller teratogent hos alle dyrearter hvor det er studert ved doser vesentlig lavere enn den anbefalte humane dosen. Misdannelser i skallen, ganen, øye, kjeven, ekstremitetene, skjelettet og mage-tarmkanalen er observert. Forekomsten og alvorlighetsgraden av de teratogene effektene økte med opptrapping av dosen. Overlevelsen hos fostre og avkom ble redusert.

I en toksisitetstudie på juvenile rotter fikk rotteunger dosert fra dag 7 til 63 etter fødselen med 10, 25 og 50 mg/kg ribavirin, en doserelatert reduksjon i totalvekst som senere viste seg som en liten reduksjon i kroppsvekt, lengde fra hode til rumpe (CRL) og benlengde. På slutten av rekonvalesensperioden var tibiale og femorale endringer minimale, men generelt statistisk signifikante sammenlignet med kontroller med hanrotter ved alle dosenivåer og hos hunrotter dosert med de to høyeste dosene sammenlignet med kontroller. Ingen histopatologiske effekter på ben ble sett. Ingen ribavirineffekter ble sett på nevrologisk adferdsutvikling eller reproduktiv utvikling. Plasmakonsentrasjoner oppnådd hos rotteunger var under humane plasmakonsentrasjoner ved terapeutisk dose.

Erytrocytter er et primært mål for toksisitet av ribavirin i dyrestudier. Anemi oppstår kort tid etter innledning av doseringen, men reverseres raskt etter at behandlingen avbrytes.

I 3- og 6-månedersstudier med mus for å undersøke ribavirininduserte effekter på testikler og spermier oppstod spermieabnormaliteter ved doser på 15 mg/kg og høyere. Disse dosene hos dyr gir systemisk eksponering vesentlig under det man oppnår hos mennesker ved terapeutiske doser. Etter at behandlingen ble avbrutt, inntraff fullstendig gjenoppretting av ribavirinindusert toksisitet i testiklene i de fleste tilfeller i løpet av en eller to spermatogenesesykluser (se pkt. 4.6).

Gentoksisitetsstudier har vist at ribavirin utøver en viss gentoksisisk aktivitet. Ribavirin var aktivt i Balb/3T3-*in vitro*-transformasjonstester. Gentoksisisk aktivitet ble observert i muselymfomtester, og ved doser på 20–200 mg/kg i en mikronukleustest på mus. En dominant letal test på rotter var negativ, noe som tyder på at dersom mutasjoner oppstod hos rotter, ble de ikke overført via mannlige gameter.

Konvensjonelle karsinogenitetsstudier hos gnagere med lav eksponering sammenlignet med hos mennesker under terapeutiske forhold (faktor 0,1 hos rotter og 1 hos mus) viste ikke tumorfremkallende egenskaper hos ribavirin. Videre fremkalte ikke ribavirin tumorer ved den maksimalt tolererte dosen på 300 mg/kg (plasmaeksponeringsfaktor cirka 2,5 sammenlignet med human eksponering) i en 26-ukers karsinogenitetsstudie med den heterozygote p53 (+/-)-musemodellen. Disse studiene antyder at ribavirin lite sannsynlig er karsinogent hos mennesker.

Ribavirin pluss interferon

Administrasjon av ribavirin i kombinasjon med peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b ga ingen effekter utenom de som tidligere er sett med de aktive substansene alene. Den viktigste behandlingsrelaterte forandringen var en reversibel mild til moderat anemi hvor alvorlighetsgraden var større enn den som ble sett med en av de aktive substansene alene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E 171)

Kapseltrykk

Skjellakk
Propylenglykol (E 1520)
Ammoniumhydroksid
Fargestoff (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Rebetol-kapsler er pakket i blister som består av polyvinylklorid (PVC)/polyetylen (PE)/polyvinylidenklorid (PVdC).

Pakker med 84, 112, 140 og 168 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. mai 1999

Dato for siste fornyelse: 23. april 2009

10. OPPDATERINGSDATO

9. september 2020

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.