

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rebetol 40 mg/ml mikstur, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 40 mg ribavirin.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Rebetol inneholder 0,5 mg benzylalkohol (E 1519) per ml.

Rebetol inneholder 100,3 mg propylenglykol (E 1520) per ml.

Rebetol inneholder 1,4 mg natrium per ml.

Rebetol inneholder 1 mg natriumbenzoat (E 211) per ml.

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

Rebetol inneholder 300 mg sukrose per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs til blek eller lys gul mikstur, oppløsning

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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-mikstur, oppløsning leveres i en konsentrasjon på 40 mg/ml.

Rebetol-mikstur, oppløsning gis oralt samtidig med mat fordelt på to doser (morgen og kveld).

#### *Pediatrisk populasjon*

Ingen data er tilgjengelige for barn under 3 år.

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 legemidlene som brukes i kombinasjon med Rebetol, da noen kombinasjonsregimer ikke følger doseringsanbefalingen for Rebetol gitt i **tabell 1**.

I kliniske studier gjennomført i denne populasjonen ble Rebetol brukt i doser på 15 mg/kg/dag (tabell 1).

<b>Tabell 1</b> Rebetol-mikstur, oppløsning – barne- og ungdomsdosering administrert sammen med interferon alfa-2b eller peginterferon alfa-2b	
Kroppsvekt (kg)	Oppmålt dose (Morgen / Kveld)
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

Pasienter som veier > 47 kg, og som er i stand til å svelge kapsler, kan ta den tilsvarende dosen av ribavirin 200 mg kapsler fordelt på to doser (se SPC for Rebetol-kapsler).

#### *Dosejustering ved bivirkninger*

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 Rebetol-dosen 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 og indirekte bilirubinkonsentrasjon.

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

<b>Tabell 2</b> Håndtering av bivirkninger		
Laboratorieverdier	Reduser Rebetol-dosen* dersom:	Seponer Rebetol dersom:
Hemoglobin hos pasienter uten hjertesykdommer	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
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)

\* Hos barn og ungdom behandlet med Rebetol og peginterferon alfa-2b skal første dosereduksjon av Rebetol være til 12 mg/kg/dag og andre dosereduksjon av Rebetol til 8 mg/kg/dag. Hos barn og ungdom behandlet med Rebetol og interferon alfa-2b, reduser Rebetol-dosen til 7,5 mg/kg/dag.

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**.

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrike 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 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 3** 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 pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

<b>Kreatininclearance</b>	<b>Rebetol-dose (daglig)</b>
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 arytmsykdom i anamnesen skal overvåkes nøye. Det anbefales at EKG utføres før og under behandling hos pasienter med tidligere hjerteabnormaliteter. Hjerterytmier (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 laboratorieovervåkning for mulig graviditet, se ”Laboratorietester”.

### Akutt overfølsomhet

Dersom en akutt overfølsomhetsreaksjon (f.eks. urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylaksi) utvikles, 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 som har både HCV-infeksjon og HIV-infeksjon og i tillegg langt fremskreden cirrhose og 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/ $\mu$ 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.

### Laboratorietester

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 hos barn og ungdom, er:

- Hemoglobin  $\geq 11$  g/dl (jenter),  $\geq 12$  g/dl (gutter)

Laboratorieundersøkelsene skal utføres i uke 2 og 4 med behandling, og deretter periodevis 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.

### Benzylalkohol

Benzylalkohol kan forårsake anafylaktiske reaksjoner.

Store mengder benzylalkohol kan forårsake metabolsk acidose. Det må utvises forsiktighet ved forskrivning av Rebetol til pasienter med lever- eller nyresykdom.

### Natrium

Dette legemidlet inneholder inntil 23,8 mg natrium i hver daglige dose (se pkt. 4.2, tabell 1). Dette tilsvarer 1,19 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

### Sorbitol

Sorbitol kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig. Sorbitol er en kilde til fruktose, og pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke ta/bør ikke gis dette legemidlet.

### Sukrose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet. Sukrose kan være skadelig for tennene.

## **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. Potensialet 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 pegylerede alfainterferoner og Rebetol samtidig med azatioprin bør unngås. I enkelte tilfeller, der nytten ved 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 (pkt. 4.4).

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

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble oppdaget mellom Rebetol og interferon alfa-2b i en flerdosefarmakokinetisk studie.

#### *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 øker Rebetol fosforylerede metabolitter av purinnukleosider *in vitro*. Denne aktiviteten kan øke risikoen for laktacidose induert av purinnukleosidanaloger (f.eks. didanosin eller abacavir). Samtidig administrasjon av Rebetol og didanosin anbefales ikke. Det er rapportert tilfeller av mitokondrietoksisitet, spesielt laktacidose og pankreatitt, hvorav noen var fatale (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.

## **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 spermene 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 gentoksisk (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 medfødte 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 allerede 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.

### Pediatrisk 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 (ved slutten av behandlingen var gjennomsnittlig reduksjon fra utgangspunktet i vekt- og høydepersentiler på henholdsvis 15 persentiler og 8 persentiler) 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-alder persentilen 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-alderpersentiler, 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-alderpersentiler, 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 %), nøyropeni (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 %), nøyropeni (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 levotyrosinbehandling 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 hos 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 nøyropeni.

## Bivirkninger i pediatrik populasjon i tabellform

Rapporterte bivirkninger oppført i **tabell 4** 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.

<b>Tabell 4</b> 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.	
<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
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
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Vanlige:	Uspesifisert neoplasme
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige:	Anemi, nøytropeni
Vanlige:	Trombocytopeni, lymfadenopati
<b>Endokrine sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Hypotyroidisme
Vanlige:	Hypertyroidisme, virilisme
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Anoreksi, økt appetitt, redusert appetitt
Vanlige:	Hypertriglyseridemi, hyperurikemi
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
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
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Hodepine, svimmelhet
Vanlige:	Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, nedsatt konsentrasjon, somnolens, nedsatt konsentrasjon, dårlig søvnkvalitet
Mindre vanlige:	Nevralgi, letargi, psykomotorisk hyperaktivitet
<b>Øyesykdommer</b>	
Vanlige:	Konjunktivitt, øyesmerte, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse
Mindre vanlige:	Konjunktival hemoragi, øyepruritus, keratitt, tåkesyn, fotofobi
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Vanlige:	Vertigo
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige:	Takykardi, palpitasjon
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige:	Blekhet, rødme
Mindre vanlige:	Hypotensjon

<b>Tabell 4</b> 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.	
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Vanlige:	Dyspné, takypné, epistakse, hoste, nesetetthet, irritasjon i nese, rhinoré, nysing, smerte i svelg og strupehode
Mindre vanlige:	Pipende pust, ubehag i nesen
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
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
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige:	Unormal leverfunksjon
Mindre vanlige:	Leverforstørrelse
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
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
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, smerte i muskel og skjelett
Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, ryggsmerte, muskelkontraksjon
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige:	Enurese, urineringsforstyrrelse, urininkontinens, proteinuri
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Vanlige:	<u>Jenter</u> : amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, vaginalforstyrrelse. <u>Gutter</u> : testikkelsmerte
Mindre vanlige:	<u>Jenter</u> : dysmenoré
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige:	Fatigue, stivhet, pyreksi, influensalignende sykdom, asteni, sykdomsfølelse, irritabilitet
Vanlige:	Brystsmerte, ødem, smerte, føle seg kald
Mindre vanlige:	Ubehag i brystet, ansiktssmerte
<b>Undersøkelser</b>	
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 antityreoid antistoff
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>	
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.

### Voksne

Bivirkninger som ble rapportert med en insidens > 10 % hos voksne pasienter behandlet med Rebetol-kapsler i kombinasjon med interferon alfa-2b eller pegylert interferon alfa-2b i ett år, ble også rapportert hos barn og ungdom. Bivirkningsprofilen var også tilsvarende ved de lavere insidensene.

### 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.

<b>Tabell 5</b> Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Rebetol og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
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*
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Vanlige:	Uspesifisert neoplasme
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige:	Anemi, nøyttropeni
Vanlige:	Hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni
Svært sjeldne:	Aplastisk anemi*
Ikke kjent:	Ren erytroaplasi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
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
<b>Endokrine sykdommer</b>	
Vanlige:	Hypotyroidisme, hypertyroidisme
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige:	Anoreksi
Vanlige:	Hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalsemi, dehydrering, økt appetitt
Mindre vanlige:	Diabets mellitus, hypertriglyseridemi*

<b>Tabell 5</b> Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Rebetol og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
<b>Organklassesytem</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
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
Sjeldne:	Bipolare sykdommer*
Svært sjeldne:	Selvord*
Ikke kjent:	Drapstanker*, mani*, endring av mental tilstand
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
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
<b>Øyesykdommer</b>	
Vanlige:	Synsforstyrrelse, tåkesyn, konjunktivitt, øyeirritasjon, øyesmerte, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse, tørre øyne
Sjeldne:	Retinalblødninger*, retinopatier (inkludert maculaødem)*, retinal arterieokklusjon*, retinal veneokklusjon*, optisk nevritt*, papillødem*, tap av synsskarphet eller synsfelt*, retinale eksudater*
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Vanlige:	Vertigo, nedsatt hørsel/hørselstap, tinnitus, øresmerte
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige:	Palpitasjon, takykardi
Mindre vanlige:	Hjerteinfarkt
Sjeldne:	Kardiomyopati, arytmi*
Svært sjeldne:	Hjerteiskemi*
Ikke kjent:	Perikardvæske*, perikarditt*
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige:	Hypotensjon, hypertensjon, rødme
Sjeldne:	Vaskulitt
Svært sjeldne:	Perifer iskemi*
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
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*

<b>Tabell 5</b> Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved bruk etter markedsføring av Rebetol og pegylert interferon alfa-2b- eller interferon alfa-2b	
<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
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
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige:	Leverforstørrelse, gulsott, hyperbilirubinemi*
Svært sjeldne:	Hepatotoksisitet (inkludert dødsfall)*
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
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 Johnson syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*, erythema multiforme*
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, smerte i muskel og skjelett
Vanlige:	Artritt, ryggsmerte, muskelspasme, smerte i ekstremiteter
Mindre vanlige:	Skjelettsmerter, muskelsvakhet
Sjeldne:	Rabdomyolyse*, myositt*
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige:	Endret urineringsfrekvens, polyuri, unormal urin
Sjeldne:	Nyresvikt, nyreinsuffisiens*
Svært sjeldne:	Nefrotisk syndrom*
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Vanlige:	<u>Kvinner</u> : amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, dysmenoré, brystsmerte, ovarieforstyrrelse, vaginalforstyrrelse. <u>Menn</u> : impotens, prostatitt, erektil dysfunksjon. Seksuell dysfunksjon (ikke spesifisert)*
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige:	Fatigue, stivhet, pyreksi, influensalignende sykdom, asteni, irritabilitet
Vanlige:	Brystsmerte, ubehag i brystet, perifert ødem, sykdomsfølelse, føle seg unormal, tørste
Mindre vanlige:	Ansiktødem,
<b>Undersøkelser</b>	
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 økning i nivåer av urinsyre og indirekte bilirubin assosiert med hemolyse ble observert i kliniske studier hos noen pasienter behandlet med Rebetol i kombinasjon med interferon alfa-2b, men verdier gikk tilbake til utgangsnivåer fire uker etter at behandlingen ble avsluttet.

## 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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

I kliniske studier med Rebetol brukt i kombinasjon med interferon alfa-2b, er maksimal rapportert overdose 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 pasient i 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. Resultater av disse undersøkelsene viste at Rebetol-monoterapi ikke hadde noen effekt på elimineringen av hepatittvirus (HCV-RNA) eller på forbedring av leverhistologi etter 6 til 12 måneders behandling og 6 måneders oppfølging.

### Klinisk effekt og sikkerhet

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

### Pediatrik populasjon

#### *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/m<sup>2</sup> en gang ukentlig i 24 eller 48 uker, basert på HCV-genotype og virusmengde ved utgangspunkt. 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 6**.

<b>Tabell 6</b> Vedvarende virologiske responsrater (n <sup>a,b</sup> (%)) hos tidligere ubehandlede barn og ungdom etter genotype og behandlingsvarighet – Alle pasienter n = 107		
	<b>24 uker</b>	<b>48 uker</b>
Alle Genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Behandlingsrespons ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA 24 uker 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/m<sup>2</sup> 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 (se **tabell 7**). 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 ribavirin og interferon alfa-2b vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.1. 4.4 og 4.8). Studieresultatene er oppsummert i **tabell 7**.

<b>Tabell 7</b>	Vedvarende virologisk respons: tidligere ubehandlede barn og ungdom
	<b>Rebetol 15 mg/kg/dag + interferon alfa-2b 3 MIE/m<sup>2</sup> tre ganger per uke</b>
Total respons <sup>a</sup> (n = 118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

\*Antall (%) pasienter

<sup>a</sup>Definert 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 pediatrike 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 pediatrike 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 langtidsjerning 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 administrering 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, ca. 10 % av en radiomerket dose utskilles via feces. Den absolutte biotilgjengeligheten er imidlertid ca. 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 nukleosidlikevekttransportør. Denne typen transportører finnes på så og 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 til metabolisme: 1) en reversibel fosforyleringsrute og 2) en nedbrytende vei som involverer deribosylering og amidhydrolyse som gir en triazolkarboksylsyremetabolitt. Både ribavirin og dens triazol-, karboksamid- og triazolkarboksylsyremetabolitter utskilles også 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  $AUC_{12\text{ timer}}$  i forhold til etter en enkelt dose. Etter oralt inntak av 600 mg to ganger daglig ble ”steady state” oppnådd etter ca. fire uker, med gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på ca. 2200 ng/ml. Etter avsluttet dosering var halveringstiden ca. 298 timer, noe som trolig avspeiler langsom eliminasjon 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 ( $AUC_{0-24}$  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  $AUC_{0-24}$  og  $C_{max}$ ) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med kontrollpersoner (kreatininclearance > 90 ml/min). Gjennomsnittlig  $AUC_{0-24}$  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  $AUC_{0-24}$  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.

### 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/m<sup>2</sup>/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 8**. Farmakokinetikken til Rebetol og interferon alfa-2b (dosenormalisert) er tilsvarende hos voksne pasienter og barn eller ungdom.

<b>Tabell 8</b> Gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) flerdosefarmakokinetiske parametre for interferon alfa-2b og Rebetol-kapsler administrert til pediatriske pasienter med kronisk hepatitt C.		
<b>PARAMETER</b>	<b>Rebetol</b> 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	<b>Interferon alfa-2b</b> 3 MIE/m <sup>2</sup> tre ganger per uke (n = 54)
$T_{max}$ (time)	1,9 (83)	5,9 (36)
$C_{max}$ (ng/ml)	3275 (25)	51(48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Tilsynelatende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke undersøkt

\* $AUC_{12}$  (ng.time/ml) for Rebetol;  $AUC_{0-24}$  (IE.time/ml) for interferon alfa-2b

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

#### *Ribavirin*

Ribavirin er embryotoksisk og/eller teratogent hos alle dyrearter 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 toksisitetsstudie 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 reverserer 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 systemiske eksponeringer vesentlig under dem 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 spermatogenesykluser (se pkt. 4.6).

Gentoksisitetsstudier har vist at ribavirin utøver en viss gentoksisk aktivitet. Ribavirin var aktiv i Balb/3T3-*in vitro*-transformasjonstester. Gentoksisk 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 human eksponering 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 (plasmaeksposeringsfaktor ca. 2,5 sammenlignet med human eksponering) i en 26-ukers karsinogenitetsstudie med den heterozygote p53 (+/-)-musmodellen. Disse studiene antyder at ribavirin lite sannsynlig er karsinogent hos mennesker.

#### *Ribavirin pluss interferon*

Administrasjon av ribavirin og peginterferon alfa-2b eller interferon alfa-2b i kombinasjon ga ingen uventede effekter som tidligere ikke er sett med de enkelte aktive forbindelsene alene. Den fremste 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

Natriumsitrat  
Sitronsyre, vannfri  
Natriumbenzoat (E 211)  
Glyserol  
Sukrose  
Sorbitol, flytende (krystalliserende) (E 420)  
Propylenglykol (E 1520)

Renset vann

Naturlig og kunstig tyggegummismak som inneholder benzylalkohol (E 1519) og propylenglykol

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

Etter første gangs åpning: legemidlet må brukes innen en måned.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

For oppbevaringsbetingelser av legemidlet etter første gangs åpning, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Rebetol, mikstur, oppløsning 100 ml er pakket i brune glassflasker på 118 ml (farget EP Type IV-glass, Ph.Eur.).

Den barnesikrede skrukorken har et indre og ytre belegg av polypropylen.

Den 10 ml orale doseringsprøyten består av en naturlig polyetylensylinder og et hvitt polystyrenstempel. Kalibreringer er markert med trinnvise økninger på 0,5 ml fra 1,5 ml til 10 ml.

## **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/1/99/107/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. januar 2005

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>.