

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebetol 40 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 40 mg ribaviriinia.

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan

Rebetol sisältää 0,5 mg bentsyylialkoholia (E 1519) millilitraa kohti.

Rebetol sisältää 100,3 mg propyleeniglykolia (E 1520) millilitraa kohti.

Rebetol sisältää 1,4 mg natriumia millilitraa kohti.

Rebetol sisältää 1 mg natriumbentsoattia (E 211) millilitraa kohti.

Rebetol sisältää 142 mg sorbitolia (E 420) millilitraa kohti.

Rebetol sisältää 300 mg sakkaroosia millilitraa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas, väritön, vaalea tai kellertävä oraaliliuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rebetol on tarkoitettu yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa kroonisen C-hepatiitin hoitoon pediatriisille potilaille (3 vuotta täyttäneille lapsille ja nuorille), jotka eivät ole aikaisemmin saaneet hoitoa ja joilla maksa ei ole dekompensoitunut (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen C-hepatiitin hoitoon.

Annostus

Rebetolia on käytettävä yhdistelmähoitona kuten kohdassa 4.1 on kuvattu.

On tarpeen tutustua yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin, joissa on näiden valmisteiden määräämiseen liittyviä lisätietoja ja tietoja annossuosituksista, kun näitä valmisteita annetaan yhdessä Rebetolin kanssa.

Rebetol oraaliliuoksen vahvuus on 40 mg/ml.

Rebetol oraaliliuos otetaan suun kautta päivittäin kahtena osa-annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

Pediatriiset potilaat

Tietoja alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidosta ei ole saatavilla.

Rebetolin annos lapsille ja nuorille lasketaan potilaan painon mukaan. Esimerkiksi yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa käytettäessä annostus painon mukaan on esitetty **taulukossa 1**. Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin, sillä jotkin yhdistelmähoito-ohjeet eivät noudata **taulukossa 1** esitettyä Rebetolin annostusohjetta.

Tällä potilasryhmällä kliinisissä tutkimuksissa käytetty Rebetolin annos oli 15 mg/kg/vrk (**taulukko 1**).

| Taulukko 1 Rebetol oraaliliuos – annos lapsille ja nuorille käytettäessä yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa | |
|---|----------------------------------|
| Paino (kg) | Mitattava annos (aamu / ilta) |
| 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 |

Yli 47 kg:n painoiset potilaat, jotka pystyvät nielemään kapseleita, voivat ottaa vastaavan annoksen ribaviiriini 200 mg:n kapseleita kahtena osa-annoksena (ks. Rebetol-kapseleiden valmisteyhteenveto).

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Rebetol-annoksen pienentäminen riippuu Rebetolin aloitusannostuksesta, joka riippuu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävästä lääkevalmisteesta.

Jos potilaalle ilmaantuu vakava haittavaikutus, joka mahdollisesti liittyy Rebetoliin, Rebetol-annosta on muutettava tai Rebetol-hoito on keskeytettävä tarpeen mukaan, kunnes haittavaikutus lievittyy tai sen vaikeusaste pienenee.

Taulukossa 2 esitetään ohjeet annoksen muuttamiselle ja hoidon keskeyttämiselle potilaan hemoglobiinipitoisuuden ja konjugoitumattoman bilirubiinipitoisuuden perusteella.

Pediatrisista potilaista, joilla on sydänsairaus, ei ole tietoja (ks. kohta 4.4).

| Taulukko 2 Haittavaikutusten hoito | | |
|--|---------------------------------|---|
| Laboratorioarvot | Pienennä Rebetol-annosta*, jos: | Keskeytä Rebetol-hoito, jos: |
| Haemoglobiini potilailla, joilla ei ole sydänsairautta | < 10 g/dl (< 100 g/l) | < 8,5 g/dl (< 85 g/l) |
| Bilirubiini – konjugoitumaton | - | > 5 mg/dl (> 85 µmol/l) (> 4 viikon ajan) (lapset ja nuoret, jotka ovat saaneet interferoni alfa-2b:tä) tai > 4 mg/dl (> 68 µmol/l) (> 4 viikon ajan) (lapset ja nuoret, jotka oot saaneet peginterferoni alfa-2b:tä) |

* Lapsilla ja nuorilla, joita hoidetaan Rebetolilla ja peginterferoni alfa-2b:llä, Rebetolin annos pienennetään ensimmäisellä kerralla tasolle 12 mg/kg/vrk ja toisella kerralla Rebetolin annos pienennetään tasolle 8 mg/kg/vrk.

Lapsilla ja nuorilla, joita hoidetaan Rebetolilla ja interferoni alfa-2b:llä, Rebetolin annos pienennetään tasolle 7,5 mg/kg/vrk.

Jos potilaalle ilmaantuu vakava haittavaikutus, joka saattaa liittyä yhdessä Rebetolin kanssa käytettäviin lääkevalmisteisiin, tutustu näiden lääkevalmisteiden valmisteyhtevetoihin, sillä jotkin yhdistelmähoito-ohjeet eivät noudata Rebetol-annoksen muuttamista ja/tai Rebetol-hoidon lopettamista koskevia **taulukossa 2** kuvattuja ohjeita.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat (3 vuotta täyttäneet lapset ja nuoret)

Rebetolia voidaan käyttää yhdistelmänä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa (ks. kohta 4.4). Rebetolin lääkemuo to valitaan potilaan yksilöllisten ominaisuuksien mukaan.

Ribaviriinin turvallisuutta ja tehoa yhdessä virusspesifisten lääkkeiden kanssa näiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhtevetöissa esitettyihin muihin yhdistelmähoitoa koskeviin annossuosituksiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rebetolin farmakokinetiikka on muuttunut potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jolloin kreatiniinipuhdistuma alenee (ks. kohta 5.2). Siksi on suositeltavaa, että kaikilta potilailta määritetään munuaisten toiminta ennen Rebetol-hoidon aloittamista. Aikuisille potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/minuutti), annetaan vuorotellen 200 mg:n ja 400 mg:n vuorokausiannoksia. Aikuisille potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/minuutti), ja potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (End Stage Renal Disease, ESRD) tai jotka saavat hemodialyysihoitoa, annetaan Rebetolia 200 mg vuorokaudessa. **Taulukossa 3** on esitetty ohjeet annoksen muuttamiselle potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti anemian kehittymisen varalta. Annoksen muuttamisesta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatrisilla potilailla ei ole tietoja saatavilla.

| Taulukko 3 Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi aikuisilla potilailla | |
|---|---|
| Kreatiniinipuhdistuma | Rebetol-annos (vuorokaudessa) |
| 30–50 ml/min | Vuorotellen joka toinen päivä annettavat annokset, 200 mg ja 400 mg |
| Alle 30 ml/min | 200 mg vuorokaudessa |
| Hemodialyysi (ESRD) | 200 mg vuorokaudessa |

Maksan vajaatoiminta

Rebetolin ja maksan toiminnan välillä ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.2). Käytettäessä potilaille, joilla on dekompensoitunut kirroosi, on tutustuttava yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Antotapa

Rebetol otetaan suun kautta ruuan kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 5.3). Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa aloittaa Rebetol-hoitoa, ennen kuin raskauden mahdollisuus on suljettu pois testeillä ennen hoidon aloittamista.
- Imetys.
- Aiempi vaikea sydänsairaus, mukaan lukien epävakaata tai kontrolloimatonta sydänsairautta, viimeksi kuluneiden kuuden kuukauden aikana (ks. kohta 4.4).
- Hemoglobiнопатiat (esim. talassemia, sirppisoluanemia).

Katso Rebetolin kanssa yhdistelmänä käytettävien lääkevalmisteiden vasta-aiheet niiden valmisteyhteenvedoista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rebetolia on käytettävä yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 5.1).

Katso lisätietoja jäljempänä lueteltujen haittavaikutusten seurantaan ja hoitoon liittyvistä suosituksista ennen hoidon aloittamista ja muista (peg)interferoni alfaan liittyvistä varotoimista (peg)interferoni alfan valmisteyhteenvedosta.

Rebetolin yhdistelmähoitoon (peg)interferoni alfan kanssa liittyy useita vakavia haittavaikutuksia. Näitä ovat

- vaikeat psyykkiset ja keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset (kuten masennus, itsetuhoajatukset, itsemurhayritys ja aggressiivinen käyttäytyminen)
- lapsilla ja nuorilla kasvun hidastuminen, joka saattaa joillakin potilailla olla korjautumaton
- kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) määrän kasvu lapsilla ja nuorilla
- vaikeat silmäsairaudet
- hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriöt.

Pediatriset potilaat

Kun päätetään olla lykkäämättä yhdistelmähoitoa peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa aikuisiälle, on tärkeää ottaa huomioon, että tämä yhdistelmähoito on hidastanut kasvua, ja kasvun hidastuminen on joillakin potilailla ollut korjautumatonta. Hoitopäätös on tehtävä tapauskohtaisesti.

Hemolyysi

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin Rebetolia yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa, havaittiin enintään 14 %:lla aikuisista potilaista ja 7 %:lla lapsista ja nuorista hemoglobiiniarvojen laskevan alle 10 g:aan/dl (100 g:aan/l). Vaikka Rebetolilla ei ole suoria kardiovaskulaarisia vaikutuksia, Rebetol-hoitoon liittyvä anemia saattaa heikentää sydämen toimintaa ja/tai voimistaa sepelvaltimotaudin oireita. Rebetolia on tämän vuoksi annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin todettu sydänsairaus (ks. kohta 4.3). Sydämen tila on arvioitava ennen hoidon aloittamista, ja sitä on seurattava kliinisesti hoidon aikana. Mikäli sydämen tila heikkenee, hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.2).

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänsairaus, tulisi ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista tai nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Teratogeeninen riski

Ennen Rebetol-hoidon aloittamista lääkärin on kerrottava kattavasti sekä mies- että naispotilaille Rebetolin teratogeenisesta riskistä, tehokkaan ja jatkuvan ehkäisyyn välttämättömyydestä, ehkäisymenetelmien pettämisen mahdollisuudesta ja mahdollisista seurauksista, jos raskaus alkaa Rebetol-hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.6). Katso raskauden laboratorioseuranta kohdasta Laboratoriokokeet.

Akuutti yliherkkyys

Jos potilaalle kehittyy akuutti yliherkkyysreaktio (esim. urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi), Rebetolin anto on keskeytettävä välittömästi ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava. Hoitoa ei ole tarpeen keskeyttää ohimenevän ihottuman vuoksi.

Maksan toiminta

Potilaita, joille kehittyy hoidon aikana merkittävää maksan toiminnan poikkeavuutta, on seurattava tarkoin. Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa esitettyihin hoidon keskeyttämistä tai annoksen muuttamista koskeviin suosituksiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rebetolin farmakokinetiikka muuttui potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö, koska näennäinen puhdistuma on näillä potilailla pienentynyt. Siksi on suositeltavaa määrittää kaikkien potilaiden munuaisten toiminta ennen Rebetol-hoidon aloittamista. Kohtalaista ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasman ribaviriinipitoisuudet ovat huomattavasti kohonneet, joten Rebetol-annoksen muuttaminen on suositeltavaa aikuisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/minuutti. Annoksen muuttamisesta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatriisilla potilailla ei ole tietoja saatavilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Hemoglobiinipitoisuuksia on seurattava tarkoin hoidon aikana ja tarvittaessa on ryhdyttävä korjaaviin toimenpiteisiin (ks. kohta 4.2).

Mahdollisuus immunosuppression pahenemiseen

Pansytopeniaa ja luuydinlamaa on raportoitu kirjallisuudessa kun peginterferonia ja Rebetolia on annettu yhdessä atsatiopriinin kanssa. Raportoidut tapaukset ilmenivät 3–7 viikkoa yhdistelmän ottamisen jälkeen. Tämä luuydintoksisuus oli palautuvaa ja hävisi 4–6 viikon kuluttua lääkeshoidon keskeyttämisen jälkeen (HCV:n antiviraalinen hoito yhdessä atsatiopriinin kanssa) eikä uusiutunut kummallakaan lääkkeellä kun niitä annettiin myöhemmin monoterapiana (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Mitokondriotoksisuus ja maitohappoasidoosi:

Varovaisuutta tulee noudattaa HIV-positiivisilla HCV-tartunnan saaneilla potilailla, joita hoidetaan nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjällä (NRTI) (erityisesti ddI ja d4T) yhdistettynä interferoni alfa/ribaviriini -hoitoon. Lääkärin tulee huolellisesti seurata mitokondriotoksisuuden ja maitohappoasidoosin merkkejä HIV-positiivisilta henkilöiltä, jotka saavat NRTI-hoitoa samanaikaisesti Rebetolin kanssa. Katso lisätietoja kohdasta 4.5.

Maksan dekompenzaatio samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla on edennyt kirroosi

Potilailla, joilla on samanaikainen HCV/HIV-infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmä lääkehoitoa (cART-hoito, combined anti-retroviral therapy), saattaa maksan dekompenzaation ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla muita lähtötilanteessa huomioitavia tekijöitä, jotka saattavat olla yhteydessä lisääntyneeseen maksan dekompenzaation vaaraan, ovat didanosinihoito sekä kohonnut seerumin bilirubiinipitoisuusarvo.

Samanaikaista infektiota sairastavia potilaita, jotka saavat sekä antiretroviraalista hoitoa että hepatiittihoitoa, pitää tarkkailla huolellisesti määrittäen heidän Child-Pugh-arvonsa hoidon aikana. Tutustu yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa esitettyihin hoidon keskeyttämistä tai annoksen muuttamista koskeviin suosituksiin. Jos potilaan tila etenee maksan dekompenzaation, pitää hepatiittihoito lopettaa välittömästi ja antiretroviraalinen hoito arvioida uudelleen.

Hematologiset poikkeamat samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavilla potilailla, jotka saavat peginterferoni alfa-2b/ribaviiriini- ja cART-hoitoa, saattaa hematologisten poikkeamien (kuten neutropenian, trombosytopenian ja anemian) riski lisääntyä verrattuna potilaisiin, joilla on pelkästään HCV-infektio. Vaikka suurin osa hematologisista poikkeamista saadaan hallintaan annosta pienentämällä, hematologisten parametrien tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.2 sekä alla kappale ”Laboratoriokokeet” ja kohta 4.8).

Potilailla, jotka saavat Rebetolia ja tsidovudiinia, anemian riski on lisääntynyt. Rebetolin ja tsidovudiinin samanaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla alhaiset CD4-määrät

Samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavista potilaista, joilla CD4-määrä on alle 200 solua/ μ l, on vain rajoitetusti tehoon ja turvallisuuteen liittyvää tietoa (N = 25). Varovaisuutta pitää siten noudattaa, kun hoidetaan potilaita, joilla on alhaiset CD4-määrät.

Tutustu HCV-hoitoon samanaikaisesti käytettävien retroviruslääkkeiden valmisteyhteenvedoihin, joista löytyvät tiedot näille valmisteille ominaisista toksisuuksista ja niiden hallinnasta sekä mahdollisista päällekkäisistä toksisuuksista Rebetolin kanssa.

Laboratoriokokeet

Tavanomaiset verikokeet, veren kemialliset testit (täydellinen verenkuvaa [TVK] ja erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, seerumin kreatiniini, maksan toimintakokeet, virtsahappo) ja raskaustesti pitää tehdä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Hyväksyttävät lähtöarvot, joita voidaan käyttää ohjearvoina ennen Rebetol-hoidon aloittamista lapsille ja nuorille, ovat:

- Hemoglobiini ≥ 11 g/dl (≥ 110 g/l) (naispuoliset), ≥ 12 g/dl (≥ 120 g/l) (miespuoliset)

Laboratoriomääritykset on tehtävä hoitoviikoilla 2 ja 4, ja tämän jälkeen ajoittain silloin, kun se on kliinisesti tarpeen. HCV-RNA pitää mitata ajoittain hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Virtsahappo saattaa lisääntyä Rebetol-hoidon aikana hemolyyisistä johtuen. Siksi kihdin mahdollista kehittymistä pitää seurata huolellisesti siihen taipuvaisilla potilailla.

Bentsyylialkoholi

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa anafylaktoidisia reaktioita. Suuret määrät bentsyylialkoholia saattavat aiheuttaa metabolista asidoosia. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos Rebetol-valmistetta määrätään potilaille, joilla on maksa- tai munuaissairaus.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 23,8 mg natriumia per päivittäinen annos (ks. kohta 4.2, taulukko 1), joka vastaa 1,19 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Sorbitoli

Sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden samanaikaisesti annettavien suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen. Sorbitoli on fruktoosin lähde; tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää/pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Sakkarooosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkarooosi-isomaltosaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Sakkarooosi voi olla haitallinen hampaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

In vitro -tutkimuksissa, joissa käytettiin sekä ihmisen että rotan maksan mikrosomipreparaatteja, ei havaittu merkkejä Rebetolin sytokromi P450 entsyymivälitteisestä metaboliasta. Rebetol ei inhiboi sytokromi P450 entsyymejä. Toksisuustutkimuksissa ei ollut merkkejä, että Rebetol indusoisi maksaentsyymejä. Siten P450 entsyymi-välitteisten interaktioiden mahdollisuus on vähäinen.

Koska Rebetol estää inosiinihapon dehydrogenaasia, se voi häiritä atsatiopriinin metaboliaa johtaen mahdollisesti 6-metyyliinosiiniinimonofosfaatin (6-MTIMP) kertymiseen. Ilmiö on liitetty luuydintoksisuuteen atsatiopriinilla hoidetuilla potilailla. Pegyloitujen alfainterferonien ja Rebetolin käyttöä yhdessä atsatiopriinin kanssa tulisi välttää. Yksilöllisissä tapauksissa, joissa Rebetolin ja atsatiopriinin yhteiskäytöstä saatava hyöty arvioidaan mahdollista riskiä suuremmaksi, atsatiopriinin annon yhteydessä suositellaan veriarvojen huolellista seuranta luuydintoksisuusoireiden varalta. Jos luuydintoksisuuden oireita ilmenee, hoito näillä lääkkeillä on keskeytettävä (ks. kohta 4.4).

Rebetolin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu interferoni alfa-2b:tä ja antasideja lukuun ottamatta.

Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia toistuvan annon farmakokineettisessä tutkimuksessa.

Antasidit

600 mg Rebetolin biologinen hyötyosuus pieni, kun se otettiin samanaikaisesti magnesiumia, alumiinia tai simetikonin sisältävän antasidin kanssa; AUC_{0-12} pieni 14 %. On mahdollista, että hyötyosuuden pieneneminen tässä tutkimuksessa johtui Rebetolin kulkeutumisen viivästyisestä tai pH:n muutoksesta. Tämän yhteisvaikutuksen ei katsota olevan kliinisesti merkittävä.

Nukleosidianalogit

Nukleosidianalogien käyttö, yksin tai yhdessä muiden nukleosidien kanssa, on aiheuttanut maitohappoasidoosia. Farmakologisesti Rebetol lisää puriininukleosidien fosforyloituvia metaboliitteja *in vitro*. Tämä aktiviteetti saattaa lisätä puriininukleosidianalogien (esim. didanosini tai abakaviiri) aiheuttaman maitohappoasidoosin vaaraa. Rebetolin ja didanosinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Mitokondriotoksisuutta, erityisesti maitohappoasidoosia ja haimatulehdusta (myös kuolemaan johtanutta) on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Rebetolista johtuvaa anemian pahenemista on raportoitu, kun tsidovudiinia on käytetty osana HIV-lääkitystä, vaikkakin sen tarkka mekanismi vaatii vielä selvittämistä. Rebetolin samanaikainen käyttö tsidovudiinin kanssa ei ole suositeltavaa lisääntyneen anemian riskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Tsidovudiinin korvaamista antiretroviraalisessa yhdistelmähoitossa tulee harkita, mikäli anemiaa on jo havaittu. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla on aiemmin havaittu tsidovudiinin aiheuttamaa anemiaa.

Ribaviriinin pitkän puoliintumisajan vuoksi yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä jopa kaksi kuukautta (viisi Rebetolin puoliintumisaikaa) Rebetol-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Ei ole merkkejä siitä, että Rebetolilla olisi yhteisvaikutuksia non-nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjien tai proteaasi-inhibiittorien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naispotilaat

Rebetolia ei saa antaa raskaana oleville naisille (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Naispotilaiden tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä (ks. kohta 5.3). Rebetol-hoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin raskauden mahdollisuus on suljettu pois testeillä juuri ennen hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja yhdeksän kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Tänä aikana raskaustesti on toistettava rutiinimaisesti kuukausittain. Mikäli raskaus alkaa Rebetol-hoidon aikana tai yhdeksän kuukauden kuluessa sen päättymisestä, potilaalle on kerrottava, että Rebetolilla on merkittävä sikiön epämuodostumia aiheuttava vaikutus (ks. kohta 4.4).

Miespotilaat ja heidän naispartnerinsa

Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava, jotta vältettäisiin Rebetolia saavien miespotilaiden partnerien raskaus (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.3). Rebetol kertyy soluihin ja poistuu elimistöstä erittäin hitaasti. Ei tiedetä, siirtyykö siittiösolujen sisältämän Rebetolin mahdollinen teratogeeninen tai genotoksinen vaikutus ihmisen alkioon/sikiöön. Vaikka tiedot noin 300:sta prospektiivisesti seuratussa raskaudesta, jossa isä on altistunut Rebetolille, eivät osoita lisääntyntä epämuodostumien vaaraa verrattuna normaaliväestöön eivätkä myöskään minkään tietyn epämuodostumatyyppin riskin lisääntymistä, joko miespotilaita tai heidän hedelmällisessä iässä olevia naispartnereitaan on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä Rebetol-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tänä aikana on tehtävä raskaustesti kerran kuukaudessa. Miespotilaita, joiden partneri on raskaana, tulee neuvoa käyttämään kondomia, jotta minimoitaisiin Rebetolin kulkeutuminen partneriin.

Raskaus

Rebetol on vasta-aiheista raskauden aikana. Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Rebetol on teratogeeninen ja genotoksinen (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Rebetol ihmisen rintamaitoon. Koska imeväiselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys on lopetettava ennen hoidon aloittamista.

Hedelmällisyys

Prekliiniset tiedot:

- Hedelmällisyys: Eläinkokeissa Rebetolilla oli vaikutuksia spermatogeneesiin, jotka olivat korjautuvia (ks. kohta 5.3).
- Teratogeenisuus: Rebetolilla on osoitettu olevan merkittäviä epämuodostumia ja/tai sikiökuolleisuutta aiheuttavia ominaisuuksia kaikissa eläinlajeissa, joissa Rebetolia on tutkittu asianmukaisesti. Näissä tutkimuksissa käytetyt annokset, joiden yhteydessä kyseisiä haittavaikutuksia on esiintynyt, ovat olleet jopa vain yksi kahdeskymmenesosa ihmisen suositusannoksista (ks. kohta 5.3).
- Genotoksisuus: Rebetol aiheuttaa genotoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rebetolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Käytettäessä samanaikaisesti

muita lääkevalmisteita saattaa tällainen vaikutus kuitenkin esiintyä. Siten potilaita, joilla ilmenee väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta hoidon aikana, tulee varoittaa ajamisesta ja koneiden käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Rebetolin keskeinen turvallisuuteen liittyvä seikka on hemolyyttinen anemia, joka voi ilmetä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Rebetol-hoitoon liittyvä hemolyyttinen anemia saattaa johtaa sydämen toiminnan heikkenemiseen ja/tai sydänsairauden pahenemiseen. Joillakin potilailla on myös todettu virtsahapon ja konjugoitumattoman bilirubiinin arvojen kohonneen hemolyysin yhteydessä.

Tässä kohdassa luetellut haittavaikutukset ovat peräisin pääasiassa kliinisistä tutkimuksista ja/tai spontaaneista haittavaikutusraporteista, kun Rebetolia on käytetty yhdistelmänä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa.

Lue yhdistelmänä Rebetolin kanssa käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvedoista näiden valmisteiden muut haittavaikutukset.

Pediatriset potilaat

Yhdistelmähoito peginterferoni alfa-2b:n kanssa

Kliinisessä tutkimuksessa 107:llä 3–17-vuotiaalla lapsella ja nuorella potilaalla, jotka saivat peginterferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoitoa, annosta piti muuttaa 25 %:lla potilaista, yleisimmin anemian, neutropenian tai painon alenemisen vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli lapsilla ja nuorilla samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen. Jopa 48 viikon pegyloidun interferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoidon aikana havaittiin kasvun hidastumista, joka vähensi joidenkin potilaiden lopullista pituutta (ks. kohta 4.4). Painon aleneminen ja kasvun hidastuminen oli hyvin yleistä hoidon aikana (hoidon lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen 15 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti, kasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 8 persentiiliä) ja kasvunopeus hidastui (< 3. persentiiliä 70 %:lla potilaista).

24 viikkoa kestäneen hoidon jälkeisen seurannan lopussa painon persentiilin keskimääräinen pieneneminen oli vielä 3 persentiiliä alkutilanteesta ja vastaavasti pituuskasvun persentiilin keskimääräinen pieneneminen 7 persentiiliä, ja 20 %:lla lapsista kasvun hidastumista esiintyi edelleen (kasvunopeus < 3. persentiiliä). 94 lasta 107:stä osallistui 5 vuotta kestäneeseen pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Vaikutukset kasvuun olivat vähäisempiä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan kuin lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Iänmukainen pituuden persentiili pieneni hoidon aloittamisesta pitkäaikaisseurannan päättymiseen 1,3 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 24 viikon ajan, ja 9,0 persentiiliä lapsilla, joita hoidettiin 48 viikon ajan. Hoitoa 24 viikon ajan saaneista lapsista 24 %:lla (11/46) ja 48 viikon ajan saaneista 40 %:lla (19/48) todettiin iänmukaisen pituuden persentiilin pienentyneen 5 vuoden pitkäaikaisseurannan päättyessä yli 15 persentiiliä ennen hoidon aloittamista mitattuun lähtötilanteen persentiiliin nähden. Hoitoa 24 viikkoa saaneista lapsista 11 %:lla (5/46) ja 48 viikon ajan saaneista 13 %:lla (6/48) havaittiin 5 vuoden pitkäaikaisseurannan päättyessä pituuden iänmukaisen persentiilin yli 30 persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta. Pitkäaikaisseurannan päättyessä painon iänmukaiset persentiilit olivat pienentyneet hoitoa 24 viikkoa saaneilla 1,3 persentiiliä lähtötilanteesta ja hoitoa 48 viikkoa saaneilla 5,5 persentiiliä lähtötilanteesta. Painoindeksin iänmukainen persentiili pieneni lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan päättymiseen 1,8 persentiiliä hoitoa 24 viikkoa saaneilla ja 7,5 persentiiliä hoitoa 48 viikkoa saaneilla. Pitkäaikaisseurannan ensimmäisenä vuonna keskimääräinen pituuskasvun persentiilin pieneneminen oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla. Hoitovaiheen aikana normaaliväestöön nähden todettu pituuden, painon ja painoindeksin Z-arvojen pienenemä ei ollut täysin korjaantunut pitkäaikaisseurannan aikana lapsilla, jotka saivat hoitoa 48 viikon ajan (ks. kohta 4.4).

Tämän tutkimuksen hoitovaiheessa yleisimmät haittavaikutukset olivat kuume (80 %), päänsärky (62 %), neutropenia (33 %), väsymys (30 %), ruokahaluttomuus (29 %) ja pistokohdan punoitus (29 %). Ainoastaan yksi koehenkilö keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi (trombosytopenia). Suurin osa tässä tutkimuksessa raportoiduista haittavaikutuksista oli vakavuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Vaikeita

haittavaikutuksia raportoitiin 7 %:lla (8/107) kaikista koehenkilöistä ja niitä olivat pistokohdan kipu (1 %), kipu raajassa (1 %), päänsärky (1 %), neutropenia (1 %) ja kuume (4 %). Tässä potilasryhmässä merkittäviä, hoitoa seuranneita haittavaikutuksia olivat hermostuneisuus (8 %), aggressiivisuus (3 %), kiukkuisuus (2 %), masennus/masentunut mieliala (4 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (3 %) ja 5 koehenkilöä sai levotyroksiinihoitoa kilpirauhasen vajaatoiminnan/kohonneen TSH:n vuoksi.

Yhdistelmähoito interferoni alfa-2b:n kanssa

Kaikkiaan 118 lapsella ja nuorella (3-16-vuotiaalla) potilaalla, jotka saivat interferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoitoa, tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksien vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli tässä rajatussa lasten ja nuorten ryhmässä samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilailla oli lisäksi huolena kasvun hidastuminen, kuten pituuskasvun persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 9 persentiiliä) ja painon persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 13 persentiiliä) pieneneminen hoidon aikana. Viisi vuotta kestäneessä hoidon jälkeisessä seurannassa 44. persentiili lapsista oli saavuttanut keskipituuden, joka oli alle normaaliväestön mediaanin ja pienempi kuin normaaliväestön lähtötilanteen keskipituus (48. persentiili). Kahdellakymmenellä lapsella 97:stä (21 %) pituuskasvu hidastui yli 15 persentiiliä ja näistä 10 lapsella 20:stä pituuskasvu hidastui yli 30 persentiiliä hoidon aloittamisen ja pitkäaikaisseurannan (jopa 5 vuotta) lopun välillä. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvu vaje oli yli 15 persentiiliä, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen. Interferoni alfa-2b:n ja Rebetolin yhdistelmähoidon (jopa 48 viikkoa) aikana havaittiin kasvun hidastumista, joka joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Erityisesti keskipituuden persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan loppuun oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.4).

Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista pediatriisilla potilailla

Taulukossa 4 esitetyt haittavaikutukset perustuvat kokemuksiin lapsilla ja nuorilla tehdyistä kahdesta kliinisestä monikeskustutkimuksesta, joissa käytettiin Rebetolia yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa. Elinjärjestelmissä haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| Taulukko 4 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa Rebetolilla yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa | |
|---|--|
| Elinjärjestelmä | Haittavaikutukset |
| Infektiot | |
| Hyvin yleinen: | Virusinfektio, nielutulehdus |
| Yleinen: | Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, nasofaryngiitti, streptokokkinielutulehdus, välikorvatulehdus, sinuiitti, hampaan absessi, influenssa, herpes suussa, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus |
| Melko harvinainen: | Pneumonia, askariaasi, kihomatotauti, vyöruusu, selluliitti |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | |
| Yleinen: | Neoplasma (määrittelemätön) |
| Veri ja imukudos | |
| Hyvin yleinen: | Anemia, neutropenia |
| Yleinen: | Trombosytopenia, lymfadenopatia |

| | |
|---|--|
| Taulukko 4 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset hättävähäikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisisä tutkimuksissa Rebetolilla yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa | |
| Elinjärjestelmä | Hättävähäikutukset |
| Umpieritys | |
| Hyvin yleinen: | Kilpirauhasen vajaatoiminta |
| Yleinen: | Kilpirauhasen liikatoiminta, virilismi |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | |
| Hyvin yleinen: | Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen, ruokahalun väheneminen |
| Yleinen: | Hypertriglyseridemia, hyperurikemia |
| Psykkiset häiriöt | |
| Hyvin yleinen: | Masennus, unettomuus, mielialan horjuvuus |
| Yleinen: | Itsetuhoajatukset, aggressiivisuus, sekavuus, kiihtymysalttius, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, mielialan muutos, levottomuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia |
| Melko harvinainen: | Epänormaali käytös, masentunut mieliala, tunne-elämän häiriö, pelko, painajainen |
| Hermosto | |
| Hyvin yleinen: | Päänsärky, heitehuimaus |
| Yleinen: | Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriö, unen huono laatu |
| Melko harvinainen: | Neuralgia, letargia, psykomotorinen hyperaktiivisuus |
| Silmät | |
| Yleinen: | Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhan häiriö |
| Melko harvinainen: | Sidekalvon verenvuoto, silmän kutina, keratiitti, näön sumentuminen, valonarkuus |
| Kuulo ja tasapainoelin | |
| Yleinen: | Huimaus |
| Sydän | |
| Yleinen: | Takykardia, sydämentykytys |
| Verisuonisto | |
| Yleinen: | Kalpeus, punoitus |
| Melko harvinainen: | Hypotensio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | |
| Yleinen: | Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorea, aivastelu, nielun ja kurkunpään kipu |
| Melko harvinainen: | Hengityksen vinkuminen, epämiellyttävät tuntemukset nenässä |
| Ruoansulatuselimistö | |
| Hyvin yleinen: | Vatsakipu, ylävatsakipu, oksentelu, ripuli, pahoinvointi |
| Yleinen: | Suun haavaumat, haavainen suutulehdus, suutulehdus, aftainen suutulehdus, dyspepsia, keiloosi, kielitulehdus, gastroesophageaalinen refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö, epämiellyttävät tuntemukset mahassa, kipu suussa |
| Melko harvinainen: | Ientulehdus |
| Maksa ja sappi | |
| Yleinen: | Epänormaali maksan toiminta |
| Melko harvinainen: | Hepatomegalia |

| | |
|---|---|
| Taulukko 4 Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa Rebetolilla yhdessä interferoni alfa-2b:n tai peginterferoni alfa-2b:n kanssa | |
| Elinjärjestelmä | Haittavaikutukset |
| Iho ja ihonalainen kudos | |
| Hyvin yleinen: | Alopesia, ihottuma |
| Yleinen: | Kutina, valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, liihakikoilu, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat |
| Melko harvinainen: | Pigmenttihakko, atooppinen ihottuma, ihon hilseily |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | |
| Hyvin yleinen: | Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu |
| Yleinen: | Kipu raajoissa, selkäkipu, lihasten kontraktuura |
| Munuaiset ja virtsatiet | |
| Yleinen: | Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu, proteinuria |
| Sukupuolielimet ja rinnat | |
| Yleinen: | <u>Naiset</u> : amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö. <u>Miehet</u> : kipu kiveksissä |
| Melko harvinainen: | <u>Naiset</u> : dysmenorrea |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | |
| Hyvin yleinen: | Väsymys, vilunväreet, kuume, influenssan kaltainen sairaus, astenia, huonovointisuus, ärtyisyys |
| Yleinen: | Rintakipu, turvotus, kipu, vilun tunne |
| Melko harvinainen: | Epämiellyttävä tunne rinnassa, kipu kasvoissa |
| Tutkimukset | |
| Hyvin yleinen: | Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) |
| Yleinen: | Tyreoidia stimuloivan hormonin pitoisuuden kohoaminen veressä, tyreoglobuliinin pitoisuuden kohoaminen |
| Melko harvinainen: | Kilpirauhasen toimintaa estävä vasta-aine positiivinen |
| Vammat ja myrkytykset | |
| Yleinen: | Ihon laseraatio |
| Melko harvinainen: | Ruhje |

Suurin osa laboratorioarvojen muutoksista oli lieviä tai kohtalaisia Rebetol/peginterferoni alfa-2b:n kliinisissä tutkimuksissa. Hemoglobiinin, valkosolujen, verihiutaleiden, neutrofiilien määrän lasku ja bilirubiinin määrän kasvu voivat edellyttää annoksen laskemista tai hoidon pysyvää keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). Vaikka laboratorioarvojen muutoksia havaittiin kliinisessä tutkimuksessa osalla potilaista, joita hoidettiin Rebetolilla yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa, arvot palautuivat lähtötasolle muutaman viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Aikuiset

Esiintymistiheydellä $\geq 10\%$ raportoituja haittavaikutuksia aikuisilla potilailla, jotka saivat Rebetol-kapseleita yhdessä interferoni alfa-2b:n tai pegyloidun interferoni alfa-2b:n kanssa vuoden ajan, on myös raportoitu lapsilla ja nuorilla. Haittavaikutusprofiili oli samanlainen myös alhaisemmillä esiintymistiheyksillä.

Ribaviriinin käyttö yhdistelmänä virusspesifisten lääkkeiden (Direct Antiviral Agent, DAA) kanssa Aikuisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista peräisin olevan turvallisuuteen liittyvän tiedon arvion perusteella, kun virusspesifisiä lääkkeitä käytettiin yhdistelmänä ribaviriinin kanssa, yleisimmät haittavaikutukset, joiden todettiin liittyvän ribaviriiniin, olivat anemia, pahoinvointi, oksentelu, astenia, väsymys, unettomuus, yskä, hengenahdistus, kutina ja ihottuma. Anemiaa lukuunottamatta suurin osa näistä haittavaikutuksista ei ollut vakavia ja ne hävisivät ilman hoidon lopettamista.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista aikuisilla

Taulukossa 5 luetellut haittavaikutukset perustuvat kokemuksiin kliinisistä tutkimuksista aikuisilla aiemmin hoitamattomilla potilailla, joita hoidettiin vuoden ajan, sekä markkinoillaolon aikaisiin kokemuksiin. Tietty määrä haittavaikutuksia, joita yleensä pidetään interferonihoidon aiheuttamina, mutta joita on raportoitu C-hepatiittihoidon yhteydessä (yhdessä Rebetolin kanssa) on myös lueteltu **taulukossa 5**. Katso myös peginterferoni alfa-2b:n ja interferoni alfa-2b:n valmisteyhteenvedoista haittavaikutukset, jotka voivat johtua hoidosta pelkillä interferoneilla. Elinjärjestelmissä haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan käyttäen seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| Taulukko 5 Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana Rebetolilla yhdessä pegyloidun interferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa | |
|--|--|
| Elinjärjestelmä | Haittavaikutukset |
| Infektiot | |
| Hyvin yleinen: | Virusinfektio, nielutulehdus |
| Yleinen: | Bakteeri-infektio (mukaan lukien sepsis), sieni-infektio, influenssa, ylähengitystieinfektio, bronkiitti, herpes simplex, sinuiitti, välikorvatulehdus, riniitti, virtsatietulehdus |
| Melko harvinainen: | Alahengitystieinfektio |
| Harvinainen: | Keuhkokuume* |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | |
| Yleinen: | Neoplasma (määrittelemätön) |
| Veri ja imukudos | |
| Hyvin yleinen: | Anemia, neutropenia |
| Yleinen: | Hemolyyttinen anemia, leukopenia, trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia |
| Hyvin harvinainen: | Aplastinen anemia* |
| Tuntematon: | Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeninen purppura, tromboottinen trombosytopeninen purppura |
| Immuunijärjestelmä | |
| Melko harvinainen: | Yliherkkyys lääkkeelle |
| Harvinainen: | Sarkoidoosi*, nivelreuma (uusi tai paheneva) |
| Tuntematon: | Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä, systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, akuutti yliherkkyysreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi |
| Umpieritys | |
| Yleinen: | Kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | |
| Hyvin yleinen: | Ruokahaluttomuus |
| Yleinen: | Hyperglykemia, hyperurikemia, hypokalsemia, dehydraatio, ruokahalun lisääntyminen |
| Melko harvinainen: | Diabetes mellitus, hypertriglyseridemia* |
| Psyykkiset häiriöt | |
| Hyvin yleinen: | Masennus, ahdistuneisuus, mielialan horjuvuus, unettomuus |
| Yleinen: | Itsetuhoajatukset, psykoosi, aggressiivinen käytös, sekavuus, agitaatio, kiukkuisuus, mielialan vaihtelu, epänormaali käytös, hermostuneisuus, unihäiriöt, libidon aleneminen, apatia, epänormaali unet, itkeminen |
| Melko harvinainen: | Itsemurhayritykset, paniikkikohtaus, hallusinaatio |

| Taulukko 5 Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana Rebetolilla yhdessä pegyloidun interferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa | |
|--|---|
| Elinjärjestelmä | Haittavaikutukset |
| Harvinainen: | Kaksisuuntainen mielialahäiriö* |
| Hyvin harvinainen: | Itsemurha* |
| Tuntematon: | Murhanhimoiset ajatukset*, mania*, mielentilan muutos |
| Hermosto | |
| Hyvin yleinen: | Päänsärky, heitehuimaus, suun kuivuminen, keskittymiskyvyn heikentyminen |
| Yleinen: | Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, pyörtyminen, migreeni, ataksia, parestesia, dysfonia, makuaistin menetys, hypoestesia, hyperestesia, hypertonia, uneliaisuus, tarkkaavaisuuden häiriintyminen, vapina, makuhäiriö |
| Melko harvinainen: | Neuropatia, perifeerinen neuropatia |
| Harvinainen: | Kouristuskohtaus* |
| Hyvin harvinainen: | Serebrovaskulaarinen verenvuoto*, serebrovaskulaarinen iskemia*, enkefalopatia*, polyneuropatia* |
| Tuntematon: | Kasvohalvaus, mononeuropatit |
| Silmät | |
| Yleinen: | Näkökyvyn häiriöt, näön sumentuminen, sidekalvotulehdus, silmän ärsytys, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhasten häiriö, kuivasilmäisyys |
| Harvinainen: | Verkkokalvon verenvuodot*, retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema)*, verkkokalvoaltimon tai -laskimon tukkeuma*, optinen neuriitti*, papilloedeema*, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset*, verkkokalvon eksudaatit |
| Kuulo ja tasapainoelin | |
| Yleinen: | Huimaus, kuulon heikkeneminen/menetys, tinnitus, korvakipu |
| Sydän | |
| Yleinen: | Sydämentykytys, takykardia |
| Melko harvinainen: | Sydäninfarkti |
| Harvinainen: | Kardiomyopatia, rytmihäiriö* |
| Hyvin harvinainen: | Sydäniskemia* |
| Tuntematon: | Perikardiaalinen effuusio*, perikardiitti* |
| Verisuonisto | |
| Yleinen : | Hypotensio, hypertensio, punoitus |
| Harvinainen: | Vaskuliitti |
| Hyvin harvinainen: | Perifeerinen iskemia* |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | |
| Hyvin yleinen: | Hengenahdistus, yskä |
| Yleinen: | Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, hengitysteiden tukkoisuus, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus, rinorrea, lisääntynyt erityis ylähengitysteissä, nielun tai kurkunpään kipu, kuiva yskä |
| Hyvin harvinainen: | Keuhkoinfiltraatit*, pneumoniitti*, interstitiaali pneumoniitti* |
| Ruoansulatuselimistö | |
| Hyvin yleinen: | Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu |

| Taulukko 5 Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana Rebetolilla yhdessä pegyloidun interferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa | |
|--|---|
| Elinjärjestelmä | Haittavaikutukset |
| Yleinen: | Haavainen suutulehdus, suutulehdus, suun haavaumat, koliitti, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, gastroesofageaalinen refluksi*, kielitulehdus, huulitulehdus, vatsan turvotus, verenvuoto ikenistä, ientulehdus, löysät ulosteet, hammashäiriö, ummetus, ilmavaivat |
| Melko harvinainen: | Haimatulehdus, kipu suussa |
| Harvinainen: | Iskeeminen koliitti |
| Hyvin harvinainen: | Haavainen koliitti* |
| Tuntematon: | Hampaan vieruskudoksen häiriö, hampaan häiriö, kielen pigmentaatio |
| Maksa ja sappi | |
| Yleinen: | Hepatomegalia, ikterus, hyperbilirubinemia* |
| Hyvin harvinainen: | Hepatotoksisuus (myös hengenvaarallinen)* |
| Iho ja ihonalainen kudus | |
| Hyvin yleinen: | Alopesia, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma |
| Yleinen: | Psoriaasi, psoriaasin paheneminen, ekseema, valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, yöhikoilu, liihakikoilu, ihotulehdus, akne, furunkkeli, eryteema, urtikaria, ihon häiriö, mustelmat, lisääntynyt hikoilu, epänormaali karvan rakenne, kynnen häiriö* |
| Harvinainen: | Ihosarkoidoosi |
| Hyvin harvinainen: | Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, erythema multiforme* |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | |
| Hyvin yleinen: | Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu |
| Yleinen: | Niveltulehdus, selkäkipu, lihaskouristus, kipu raajoissa |
| Melko harvinainen: | Luukipu, lihasten heikkous |
| Harvinainen: | Rabdomyolyysi*, myosiitti* |
| Munuaiset ja virtsatiet | |
| Yleinen: | Lisääntynyt virtsaamistarve, polyuria, epänormaali virtsa |
| Harvinainen: | Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta* |
| Hyvin harvinainen: | Nefroottinen oireyhtymä* |
| Sukupuolielimet ja rinnat | |
| Yleinen: | <u>Naiset</u> : amenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, dysmenorrea, kipu rinnoissa, munasarjaan liittyvä häiriö, emättimen liittyvä häiriö. <u>Miehet</u> : impotenssi, eturauhastulehdus, erektiohäiriö. Seksuaalinen toimintahäiriö (määrittelemätön)* |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | |
| Hyvin yleinen: | Väsytys, vilunväreet, kuume, influenssan kaltainen sairaus, astenia, ärtyisyys |
| Yleinen: | Rintakipu, epämukava tunne rinnassa, perifeerinen turvotus, huonovointisuus, epänormaali tunne, jano |
| Melko harvinainen: | Kasvojen turvotus |
| Tutkimukset | |
| Hyvin yleinen: | Painon aleneminen |
| Yleinen: | Sydämen sivuääni |

*Koska Rebetolia on aina määrätty yhdessä alfainterferonivalmisteen kanssa, ja yllä luetellut haittavaikutukset sekä kokemukset markkinoillaoloajalta eivät mahdollista esiintymistiheyksien tarkkaa määrittämistä, yllä esitetyt esiintymistiheydet ovat kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin Rebetolia yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa (pegyloitu tai pegyloimaton).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa on joillain potilailla havaittu Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n yhteiskäytössä virtsahapon ja konjugoitumattoman bilirubiinin arvojen kohonneen hemolyysin yhteydessä. Arvot kuitenkin palautuivat normaalille tasolle neljän viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Rebetolilla yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suurin kuvattu yliannostus oli kokonaisannos, joka sisälsi 10 g Rebetolia (50 x 200 mg kapselia) ja 39 MIU (13 ihonalaista injeksiota á 3 MIU) interferoni alfa-2b-injektionestettä saman vuorokauden aikana itsemurhayrityksen yhteydessä. Potilasta tarkkailtiin kahden päivän ajan ensiapupoliklinikalla, eikä yliannostuksesta johtuvia haittavaikutuksia havaittu tänä aikana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, HCV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AP01.

Vaikutusmekanismi

Ribaviriini (Rebetol) on syntetinen nukleosidianalogi, jonka on osoitettu *in vitro* tehoavan joihinkin RNA- ja DNA-virusiin. Mekanismi, jolla Rebetol yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa tehoaa HCV:een, ei ole tunnettu. Suun kautta otettavaa Rebetol-monoterapiaa on tutkittu kroonisen C-hepatiitin hoidossa useissa kliinisissä tutkimuksissa. Näiden tutkimusten tulokset osoittivat, että Rebetol yksinään ei eliminoinut hepatiittivirusta (HCV-RNA) eikä parantanut maksan histologiaa 6–12 kuukauden hoidon eikä 6 kuukautta kestävästä seurantajakson aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tässä valmisteyhteenvedossa kuvataan yksityiskohtaisesti ainoastaan Rebetolin käyttö (peg)interferoni alfa-2b:n kanssa, jonka kanssa se alun perin kehitettiin.

Pediatriset potilaat

Rebetol yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli määritettävissä, tehtiin kliininen monikeskustutkimus. Potilaat saivat Rebetolia 15 mg/kg vuorokaudessa sekä pegyloitua interferoni alfa-2b:tä 60 µg/m² kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotyypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin

24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihoisia, 67 %:lla oli genotyyppi I ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttuvat lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, Rebetolin ja pegyloidun interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8). Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 6**.

| Taulukko 6. Pitkäkestoinen virologinen vaste (n ^{a,b} (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt n = 107 | | |
|--|-------------------|-------------------|
| | 24 viikkoa | 48 viikkoa |
| Kaikki genotyypit | 26/27 (96 %) | 44/80 (55 %) |
| Genotyyppi 11 | - | 38/72 (53 %) |
| Genotyyppi 2 | 14/15 (93 %) | - |
| Genotyyppi 3 ^c | 12/12 (100 %) | 2/3 (67 %) |
| Genotyyppi 4 | - | 4/5 (80 %) |

a: HCV-RNA ei määritettävissä, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen, havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n = hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä (≥ 600 000 IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

Rebetol yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

3–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on määritettävissä (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat Rebetolia 15 mg/kg vuorokaudessa sekä interferoni alfa-2b:tä 3 MIU/m² kolmesti viikossa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia 78 %:lla oli genotyyppi 1 ja 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Kahdessa monikeskustutkimuksessa pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla (ks. **taulukko 7**). Koska tiedot puuttuvat näistä kahdesta monikeskustutkimuksesta lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8). Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 7**.

| Taulukko 7. Pitkäkestoinen virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla | |
|--|---|
| | Rebetol 15 mg/kg/vrk + interferoni alfa-2b 3 MIU/m² kolmesti viikossa |
| Kokonaisvaste ^a (n=118) | 54 (46 %)* |
| Genotyyppi 1 (n=92) | 33 (36 %)* |
| Genotyyppi 2/3/4 (n=26) | 21 (81 %)* |

*Potilaiden määrä (%)

a. Määritettynä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

Tiedot pitkäaikaistehosta

Rebetol yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

94 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen havainnoivaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Tutkittavista 63:lla todettiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen

pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 24 tai 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Viiden vuoden kuluttua 85 % (80/94) kaikista mukaan otetuista tutkittavista ja 86 % (54/63) pitkäaikaisen vasteen saaneista tutkittavista päätti tutkimuksen. Viiden vuoden seuranta-aikana tauti ei uusiutunut yhdelläkään sellaisella pediatriisella tutkittavalla, jolla oli todettu pitkäkestoinen virologinen hoitovaste.

Rebetol yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

97 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui kahden edellä mainitun monikeskustutkimuksen jälkeen 5 vuoden pituiseen havainnoivaan pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Tutkimuksen kävi loppuun 70 % (68/97) osallistuneista potilaista, joista 75 %:lla (42/56) todettiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Yhtä lukuun ottamatta kaikilla lapsilla ja nuorilla pitkäkestoinen virologinen vaste säilyi pitkäaikaisseurannassa interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon päättymisen jälkeen. Kaplan–Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] lapsilla ja nuorilla, jotka saivat interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriiniä. Lisäksi 98 %:lla (51/52) tutkimukseen osallistuneista potilaista, joilla ALAT-arvot olivat normaalit seurantajakson viikolla 24, ALAT-arvot säilyivät normaaleina viimeisellä käynnillä.

Pitkäkestoinen hoitovaste (SVR), kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä yhdessä Rebetolin kanssa johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksainfektion häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä aikuisilla tehdyssä ribaviriinin vaihtovuoroisessa kerta-annostutkimuksessa todettiin, että kapseli- ja oraaliliuoslääkemuodot olivat bioekvivalentteja.

Imeytyminen

Suun kautta otettu ribaviriinin kerta-annos imeytyy nopeasti (keskimääräinen T_{max} = 1,5 tuntia). Ribaviriini jakautuu elimistöön nopeasti ja poistuu hitaasti (kerta-annoksen imeytymisen puoliintumisaika on 0,05 tuntia, jakautumisen puoliintumisaika 3,73 tuntia ja eliminaation puoliintumisaika 79 tuntia). Imeytyminen on tehokasta; noin 10 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta erittyy ulosteen mukana. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on kuitenkin noin 45 %–65 %, mikä johtunee ensikierron metaboliasta. Ribaviriinin kerta-annoksen ja AUC_{0-24} -arvon välillä on lineaarinen suhde annoksella 200–1200 mg. Jakautumistilavuus on noin 5000 litraa. Ribaviriini ei sitoudu plasman proteiineihin.

Jakautuminen

Ribaviriinin kulkeutumista ei-plasma-aitioihin on tutkittu eniten punasoluissa, ja sen on todettu kulkeutuvan pääasiassa tyypin e_s ekvilibraatiivisen nukleosidikuljettajan kautta. Tämänäyttypisiä kuljettajaproteiineja on käytännöllisesti katsoen kaikissa solutyypeissä, ja ne saattavat olla syynä ribaviriinin suureen jakautumistilavuuteen. Ribaviriinin pitoisuus kokoveressä on noin 60-kertainen verrattuna sen pitoisuuteen plasmassa. Kokoveren ribaviriinylimäärä esiintyy ribaviriininukleotideina, jotka erottautuvat veren punasoluihin.

Biotransformaatio

Ribaviriinilla on kaksi aineenvaihduntareittiä: 1) palautuva fosforylaatioreitti; 2) degradaatioreitti, johon liittyy deribosylaatiota ja amidihydrolyysiä ja joka tuottaa triatsolikarboksihappometaboliittia. Sekä ribaviriini että sen triatsolikarboksamidi- ja triatsolikarboksihappometaboliitit poistuvat myös elimistöstä munuaisten kautta.

Ribaviriinin farmakokinetiikan on havaittu vaihtelevan merkittävästi sekä yksilöiden välillä että samalla henkilöllä oraalisen kerta-annoksen jälkeen (samalla henkilöllä AUC ja C_{max} voivat vaihdella noin 30 %), mikä saattaa olla seurausta laajasta ensikierron metaboliasta sekä kulkeutumisesta veriaitiossa ja sen ulkopuolelle.

Eliminaatio

Toistuvan annon jälkeen ribaviriini kertyy voimakkaasti plasmassa, jossa sen AUC_{12h} on kuusinkertainen verrattuna kerta-annokseen. Kun ribaviriinia annettiin 600 mg per os kahdesti päivässä, vakaa tila saavutettiin noin neljän viikon kuluessa, jolloin keskimääräinen vakaan tilan ribaviriinipitoisuus plasmassa oli noin 2200 ng/ml. Kun anto keskeytettiin, puoliintumisaika oli noin 298 tuntia, mikä johtunee ribaviriinin hitaasta eliminoitumisesta ei-plasma-aitioista.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutumista siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeuttiseen pitoisuuteen plasmassa.

Ravinnon vaikutus

Ribaviriinin oraalisen kerta-annoksen biologinen hyötyosuus suureni, kun potilaalle annettiin samanaikaisesti runsaasti rasvaa sisältävä ateria (AUC_{tf} ja C_{max} suurenevät molemmat 70 %). On mahdollista, että hyötyosuuden suureneminen tässä tutkimuksessa johtui ribaviriinin kulkeutumisen viivästyisestä tai pH:n muutoksesta. Tämän kerta-annostutkimuksen tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Keskeisessä kliinistä tehoa selvittävässä tutkimuksessa potilaita neuvottiin ottamaan ribaviriini ruokailun yhteydessä, jotta saavutettaisiin suurimmat ribaviriinipitoisuudet plasmassa.

Munuaisten toiminta

Julkaistujen tietojen perusteella ribaviriinin kerta-annoksen farmakokinetiikka muuttui (suurentunut AUC_{tf} ja C_{max}) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrokkeihin nähden (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min). Keskimääräinen AUC_{tf} oli verrokkeihin nähden kolme kertaa suurempi tutkittavilla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 10–30 ml/min. Tutkittavilla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30–50 ml/min, AUC_{tf} oli kaksi kertaa suurempi kuin verrokeilla. Tämä johtunee näillä potilailla lasketun puhdistuman vähenemisestä. Hemodialyysi ei vaikuta oleellisesti ribaviriinipitoisuuksiin.

Maksan toiminta

Ribaviriinin kerta-annoksen farmakokinetiikka potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka A, B tai C) vastaa farmakokinetiikkaa terveillä verrokeilla.

Pediatriset potilaat

Rebetol yhdessä peginterferoni alfa-2b:n kanssa

Rebetolin ja peginterferoni alfa-2b:n toistuvien annosten farmakokineettisiä ominaisuuksia kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla on arvioitu kliinisen tutkimuksen aikana. Lapsilla ja nuorilla, jotka saivat ihon pinta-alan mukaan määritetyn annoksen peginterferoni alfa-2b:tä 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{viikko}$, Altistuksen log-muunnetun suhde-estimaatin annosteluajanjaksojen aikana on ennustettu olevan 58 % (90 % CI: 141–177 %) korkeampi kuin aikuisilla, jotka saivat 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{viikko}$. Rebetolin farmakokinetiikka (vakioidut annokset) olivat tässä tutkimuksessa samanlaiset kuin aikaisemmassa Rebetol-tutkimuksessa raportoidut, jossa Rebetolia annettiin yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa lapsille ja nuorille sekä aikuisille potilaille.

Rebetol yhdessä interferoni alfa-2b:n kanssa

Rebetol kapselien ja interferoni alfa-2b:n toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5–16-vuotiailla) on yhteenveto **taulukossa 8**. Rebetolin ja interferoni alfa-2b:n (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

| Taulukko 8. Rebetal kapselien ja interferoni alfa-2b:n keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla pediatriisilla potilailla | | |
|---|--|--|
| Parametri | Rebetol 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17) | Interferoni alfa-2b 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54) |
| T _{max} (h) | 1,9 (83) | 5,9 (36) |
| C _{max} (ng/ml) | 3275 (25) | 51 (48) |
| AUC* | 29774 (26) | 622 (48) |
| Näennäinen puhdistuma l/h/kg | 0,27 (27) | Ei tehty |

*AUC₁₂ (ng.h/ml) Rebetalille; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) interferoni alfa-2b:lle

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ribaviriini

Ribaviriini on sikiötoksinen ja/tai teratogeeninen kaikissa tutkituissa eläinlajeissa annoksilla, jotka ovat huomattavasti ihmisen suositusannoksia pienempiä. Kallon, kitalaen, silmän, leuan, raajojen, luuston ja maha-suolikanavan alueen epämuodostumia on havaittu. Teratogeenisten vaikutusten insidenssi ja vaikeusaste lisääntyi annosriippuvaisesti. Sikiöiden ja jälkeläisten eloonjääminen väheni.

Toksisuustutkimuksessa nuorilla rotilla, jotka saivat 7.-63. päivinä syntymän jälkeen 10, 25 ja 50 mg/kg ribaviriinia, osoitettiin annokseen liittyvä väheneminen yleisessä kasvukehityksessä. Tämä ilmeni myöhemmin lievänä kehon painon, lakiperämitan sekä luiden pituuden vähentymisenä. Palautumisvaiheen lopulla muutokset sääri- ja reisiluissa olivat vähäisiä vaikkakin yleensä tilastollisesti merkitseviä verrattuna kontroleihin, uroksilla kaikilla annostasolla ja naarailla kahdella korkeimmalla annostasolla. Luissa ei havaittu histopatologisia vaikutuksia. Ribaviriinin ei havaittu vaikuttavan neuropsykologiseen tai reproduktiiviseen kehitykseen. Nuorilla rotilla mitatut pitoisuudet plasmassa suurimmalla siedetyllä annoksella olivat alhaisemmat kuin ihmisillä plasmassa mitatut pitoisuudet hoitoannosta käytettäessä.

Eläinkokeissa ribaviriinin toksisuus kohdistuu pääasiassa veren punasoluihin. Anemia ilmenee pian lääkityksen aloittamisen jälkeen, mutta häviää nopeasti hoidon päätyttyä.

Kun ribaviriinin aiheuttamia kives- ja siittiömuutoksia tutkittiin hiirillä kolme ja kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, siemennesteen poikkeavuuksia todettiin annostasolla 15 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla. Nämä annokset aiheuttivat eläimissä systeemistä altistumista, joka oli selvästi vähäisempää kuin ihmisillä terapeuttisilla annoksilla saatu. Kun hoito keskeytettiin, ribaviriinin aiheuttamat kivistoksiset vaikutukset hävisivät pääosin täydellisesti yhden tai kahden spermatogeneesikierron aikana (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuustutkimukset ovat osoittaneet, että ribaviriini on jonkinasteisesti genotoksinen. Ribaviriini oli aktiivinen Balb/3T3 *in vitro* transformation assay -analyysissä. Genotoksisuutta havaittiin hiiren lymfooma-kokeessa, ja annostasolla 20–200 mg/kg hiiren mikronukleuskokeessa. Dominantti letaalikoe rotilla oli negatiivinen, mikä viittaa siihen, että jos rotilla esiintyy mutaatioita, ne eivät ole välittyneet uroksen gameetin kautta.

Jyrsijöillä tehdyissä konventionaalisissa karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa jyrsijöiden altistus oli alhainen verrattuna ihmisen terapeuttisilla annoksilla saamaan altistukseen (kerroin 0,1 rotilla ja 1 hiirillä), ribaviriinin ei osoitettu aiheuttavan kasvaimia. Lisäksi 26 viikkoa kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa käytettiin heterotsygoottista p53 (+/-) hiirimallia, ribaviriini ei aiheuttanut kasvaimia suurimmalla siedetyllä annoksella 300 mg/kg (plasman altistuskerroin noin 2,5 verrattuna ihmisen altistukseen). Näiden tutkimusten perusteella voidaan todeta ribaviriinin karsinogeenisen potentiaalin ihmisillä olevan epätodennäköinen.

Ribaviriini ja interferoni

Käytettäessä yhdessä peginterferoni alfa-2b:n tai interferoni alfa-2b:n kanssa ribaviriini ei aiheuttanut

mitään sellaisia vaikutuksia, joita ei olisi aiemmin todettu jommallakummalla vaikuttavalla aineella yksinään. Tärkein hoidosta aiheutunut muutos oli palautuva, lievä tai kohtalainen anemia. Sen vaikeusaste oli suurempi kuin kummankaan vaikuttavan aineen yksinään aiheuttama.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti
Sitruunahappo, vedetön
Natriumbentsoaatti (E 211)
Glyseroli
Sakkaroosi
Sorbitoli, nestemäinen (kiteytyvä) (E 420)
Propyleeniglykoli (E 1520)
Puhdistettu vesi
Luontainen ja keinotekoinen paukkupurukumiaromi, joka sisältää bentsyylialkoholia (E 1519) ja propyleeniglykolia.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta
Avattu pakkaus tulee käyttää yhden kuukauden kuluessa avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Rebetol oraaliliuos 100 ml on pakattu 118 ml:n ruskeisiin lasipulloihin (värillinen EP tyyppi IV lasi, Ph.Eur.).
Turvakorkissa on polypropyleeniä oleva sisä- ja ulkopinta.

10 ml:n mittaruiskussa on tavallinen polyetyleenisylinteri, jossa on valkoinen, polystyreeniä oleva männänvarsi. Mittatarkkuus on 0,5 ml, välillä 1,5 ml–10 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/107/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. tammikuuta 2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.6.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>